

YENİ BİR SİNİR KONDUİT MODELİ: RAT PERİFERİK SİNİR DEFEKTLERİNDE  
TÜBÜLERİZE EDİLMİŞ KSENOJENİK KIKIRDAĞIN  
SİNİR KONDUİTİ OLARAK KULLANILMASI

Uzmanlık Tezi

Tıp Fakültesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Gaziantep Üniversitesi

Dr. Dağhan IŞIK  
Aralık-2005

**ÖZ****YENİ BİR SİNİR KONDUİT MODELİ: RAT PERİFERİK SİNİR  
DEFEKTLERİNDE TÜBÜLERİZE EDİLMİŞ KSENOJENİK KIKIRDAĞIN  
SİNİR KONDUİTİ OLARAK KULLANILMASI**

Dr. Dağhan IŞIK

Uzmanlık Tezi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Mehmet MUTAF

Aralık 2005, 108 sayfa

Bir sinir kesildiği zaman proksimal segment rejenere olur ve uygun şartlarda sinir fonksiyonları eski haline döner. Küçük defektler uç-uca sutüre edilebilir. Ancak sutür hattında oluşan gerginlik çok olumsuz bir faktördür. Eğer koaptasyon hattındaki gerginlik tamamen engellenirse, akson filizleri onarım hattını, onarım hattında gerginlik nedeniyle oluşacak skar dokusundan daha kolay geçecektir. Bundan nedenle sinir defektlerinin onarımında her iki uç arasına greft konulması yaygın olarak kullanılmaktadır. Sinir konduiti olarak kullanılan birçok madde ve model vardır. Ancak günümüzde klinik sonuçları sinir greftleri kadar iyi olan bir model yoktur.

Bu deneysel çalışmada, literatürde daha önce konduit olarak kullanılmamış kıkırdak dokusunun bir sinir konduiti olarak kullanılabilme potansiyeli araştırıldı. Çalışmada kullanılan Wistar ratlar 4 gruba ayrıldı. Her grupta deneklerin siyatik sinirlerinde 10 mm'lik bir defekt oluşturuldu. Kontrol grubu olan ilk iki grupta siyatik sinirler, sinir grefti ve venöz konduitle onarıldı. Deney gruplarında ise tavşan kulağından elde edilen ve tübülerize edilmiş olan kıkırdaklarla onarım sağlandı. Deney gruplarından birine tedavi protokolüne immüsupresyon amacıyla siklosporin A eklenirken diğer deney grubuna herhangi bir immüsupresif ajan verilmedi.

Çalışmanın sonucunda, immüsupresyon verilmeyen ksenojenik kıkırdak konduitin, venöz konduitlerden daha avantajlı oldukları ve sinir rejenerasyonunu sinir greftlerinde olduğu kadar iyi sağladıkları görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Kıkırdak, konduit, sinir rejenerasyonu, ksenojenik kıkırdak

## ABSTRACT

### **A NEW NERVE CONDUIT MODEL: USING TUBULARISED XENOGENIC CARTILAGE AS A NERVE CONDUIT IN THE SIATIC NERVE DEFECT OF THE RATS**

Residency Thesis, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery  
Coordinator: Assoc. Prof. Mehmet MUTAF  
December 2005, 108 pages

When a peripheral nerve is damaged, the proximal segment is able to regenerate and re-establish nerve function under favorable conditions. Small gaps can be sutured end-to-end directly. However, tension at the suture site is a very unfavorable factor. If tension at the sites of coaptation is completely avoided, the axon sprouts are able to cross two sites of repair easier than one site under the scarring associated with tension at the repair site. Therefore inserting a graft between the proximal and distal stumps has been widely accepted for repair of the nerve defects. There are a lot of models developed as a nerve conduit. According to clinical results there are not any models that was found as a nerve conduit as good as nerve grafts.

In this experimental study, we researched the potential of using cartilage tissue as a brand new nerve conduit model. Since that time there is no knowledge about the using of the cartilage tissue to treatment for nerve defect in the literature. Wistar rats are divided into 4 groups. 10 mm nerve defect was constituted in the siatic nerve of the rats in every groups. In the first and second control group siatic nerve defects were repaired by nerve graft and venous conduit. In the experimental groups, nerve defect were repaired by tubularised cartilage conduits which were obtained from rabbit auricle. In one experimental group, the cyclosporine A was added to treatment protocol to provide immunosuppression however, no immunosuppression was admitted in the other experimental group that nerve defects were repaired by xenogenic cartilage conduits.

At a result of this experimental study, the xenogenic cartilage conduit group that immunosuppression was not admitted was found to be more advantageable than venous conduit group and nerve regeneration results of this experimental group was as good as nerve grafts.

*Key Words:* Cartilage, conduit, nerve regeneration, xenogenic cartilage

## ÖNSÖZ

Tüm ihtisasım süresince olduğu gibi bitirme tezimde de değerli bilgileri ile bana yön veren sayın hocam Doç. Dr. Mehmet MUTAF başta olmak üzere, bir plastik cerrah olmamda değerli tecrübelerinden yararlandığım sayın Doç. Dr. Mehmet BEKEREÇİOĞLU'na, hayvan deneyi laboratuvarında çalışmalarına izin ve yön veren Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Cahit BAĞCI ve deneysel çalışmalarına yardımcı olan Fizyoloji anabilim dalı araştırma görevlisi sayın Dr. Tuğba Bilgiç'e, elektrofizyolojik değerlendirmede yardımlarını esirgemeyen nöroloji anabilim dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Mustafa YILMAZ ve Yrd. Doç. Dr. Remzi YİĞİTER'e, patoloji laboratuvarında çalışmalarına destek olan patoloji anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. İbrahim Sarı ve patoloji anabilim dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Metin Karakök'e ve teknisyen Tolga Cengiz'e elde ettiğim verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde bilgilerinden faydalandığım Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU'ya ve bu deneysel çalışmanın başından sonuna yanımda olup yardım eden Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki mesai arkadaşlarım Dr. Ömer Bulut, Dr. Mahmut Sunay, Dr. Berker Büyükgöral, Dr. Mehmet Doğan ve Dr. Aslı Gülpınar'a, her zaman bana destek olan eşim Dr. Yasemin IŞIK ve güler yüzüyle dünyamı aydınlatan kızım Aysima'ya teşekkür ederim.

Dr. Dağhan IŞIK

Gaziantep 2005

**KISALTMALAR**

ADP:	Adenozin difosfat
ATP:	Adenozin Trifosfat
BKAP:	Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
EMG:	Elektromyelografi
ESM:	Ekstrasellüler Matriks
GAG:	Glikozaminogligan
PLA:	Polilaktik asit
H&E:	Hematoksilen & Eosin
NGF:	Nerve Growth Factor
PGA:	Poliglikolik asit
PLGA:	Poli(laktik-ko-glikolik asid)
PVDF:	Polivinilidin florid
PTFE:	Politetrafloretillen
SFI:	Siyatik Fonksiyon İndeksi
SGG:	Sinir Grefti Grubu
VKG:	Venöz Konduit Grubu
KKKG:	Ksenojenik Kıkırdak Konduit Grubu

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	İdeal bir sinir konduitinin karakteristik özellikleri.....	2
Tablo 2:	Grupların tüm parametreler yönünden karşılaştırılması.....	57
Tablo 3:	Grupların preoperatif ve postoperatif EMG değerleri.....	58
Tablo 4:	1. Grupta kesi öncesi ve onarımdan 16 hafta sonra siyatik sinirden elde edilen ortalama EMG değerleri.....	59
Tablo 5:	2. Grupta kesi öncesi ve onarımdan 16 hafta sonra siyatik sinirden elde edilen ortalama EMG değerleri.....	59
Tablo 6:	3. Grupta kesi öncesi ve onarımdan 16 hafta sonra siyatik sinirden elde edilen ortalama EMG değerleri.....	60
Tablo 7:	4. Grupta kesi öncesi ve onarımdan 16 hafta sonra siyatik sinirden elde edilen ortalama EMG değerleri.....	60
Tablo 8:	EMG değerleri yönünden gruplar arasındaki farkın istatistiksel ifadesi.....	64
Tablo 9:	Sinir grefti ve ven konduitin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması.....	64
Tablo 10:	Sinir grefti ve İmmüsupresyon verilmeyen KKKG'nin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması.....	64
Tablo 11:	İmmüsupresyon verilmeyen KKKG ve ven konduitin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması.....	64
Tablo 12:	Sinir grefti ve immüsupresyon verilen KKKG'nin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması.....	65
Tablo 13:	Ven konduit ile immüsupresyon verilen KKKG'nin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması.....	65
Tablo 14:	İmmüsupresyon verilen ve verilmeyen KKKG'lerin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması.....	65
Tablo 15:	Grupların siyatik fonksiyon indeksi (SFİ) ortalamaları.....	66
Tablo 16:	Grupların SFİ yönünden karşılaştırmaları.....	66
Tablo 17:	Tüm gruplarda alınan kesitlerde akson sayısı ortalamaları.....	75
Tablo 18:	Grupların kendi aralarında akson sayıları yönünden karşılaştırmaları.....	77

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Bir sinir konduitinin şematik çizimi.....	1
Şekil 2:	Bir motor nöronun şematik resmi.....	7
Şekil 3:	Bir sinir gövdesinin şematik çizimi.....	7
Şekil 4:	Ekstrasellüler ve intrasellüler sıvıların kimyasal bileşenleri.....	13
Şekil 5:	Hücre membranının şematik çizimi.....	13
Şekil 6:	Kolaylaştırılmış ve basit difüzyonda difüzyon hızı-konsantrasyon eğrileri.....	15

Şekil 7:	Aksiyon potansiyeli.....	17
Şekil 8:	Periferik sinir yaralanmaları (Sunderland).....	20
Şekil 9:	Yürüme şablonu .....	52
Şekil 10:	Normal BKAP ölçümü.....	54
Şekil 11:	Kesitlerin alındığı yerlerin şematik gösterimi.....	56
Şekil 12:	Preoperatif ve postoperatif latans ortalamalarının karşılaştırması.....	61
Şekil 13:	Grupların postoperatif latans değerleri.....	61
Şekil 14:	Preoperatif ve postoperatif amplitüd ortalamalarının karşılaştırması.....	62
Şekil 15:	Grupların postoperatif amplitüd değerleri.....	62
Şekil 16:	Preoperatif ve postoperatif ileti hızları ortalamalarının karşılaştırması.....	63
Şekil 17:	Grupların postoperatif ileti hızları değerleri.....	63
Şekil 18:	Grupların siyatik fonksiyon indeks ortalamalarının karşılaştırılması.....	66
Şekil 19:	Grupların siyatik fonksiyon indeksi ortalamaları.....	67
Şekil 20:	Gruplarda siyatik sinirlerden alınan örneklerdeki akson sayılarının ortalama değerleri.....	76
Şekil 21:	Grupların proksimal siyatik sinir kesitlerinde akson sayıları.....	76
Şekil 22:	Grupların konduit ortasından alınan kesitlerinde akson sayıları.....	77
Şekil 23:	Grupların distal siyatik sinir kesitlerinde akson sayıları.....	77
Şekil 24:	Birbirleriyle korelasyon gösteren parametrelerin karşılaştırılması.....	78

## RESİM LİSTESİ

Resim 1:	A: Ameliyatın çizimi B: Siyatik sinirin ortaya konması.....	49
Resim 2:	Sinir grefti ile onarımın tamamlandığı görüntü .....	49
Resim 3:	Ven greftinin sinir konduiti olarak kullanılması.....	50
Resim 4:	Kıkırdağın alınması ve konduitin hazırlanması.....	50
Resim 5:	Kıkırdağ konduitin uygulanması.....	51
Resim 6:	Medtronic Keypoint EMG Cihazı.....	53
Resim 7:	Örnek EMG raporu.....	55
Resim 8:	Postoperatif 16. haftada gruplarda ki sinir onarımlarının görünümleri.....	68
Resim 9:	3. Grupta bir denneğin tama yakın rezorpsiyon gösteren sinir konduiti.....	68
Resim 10:	4. Grupta bulunan bir denekte nöropatik ülser.....	68
Resim 11:	Tüm gruplarda sinir proksimalinden alınan kesitlerin karşılaştırılması.....	69
Resim 12:	Konduitlerin ortasından alınan kesitlerde ki akson miktarları.....	70
Resim 13:	Ven grefti grubunda bir denneğin sinir onarımının distalinden alınan kesitte histolojik görüntü.....	70

Resim 14: Kıkırdak konduit içerisinde sinirin rejenere olduğunu gösteren longitudinal kesit.....	71
Resim 15: Tüm gruplarda sinir onarımının distalden alınan kesitlerin karşılaştırılması	72
Resim 16: Grupların proksimal-orta-distal kesitlerinin görüntüleri.....	73
Resim 17: 3.Grupta kıkırdak dokusu içerisine invazyon gösteren hücrelerin analizi...	74
Resim 18: Sinirin distalinden alınan kesitlerde grupların total akson miktarları.....	75



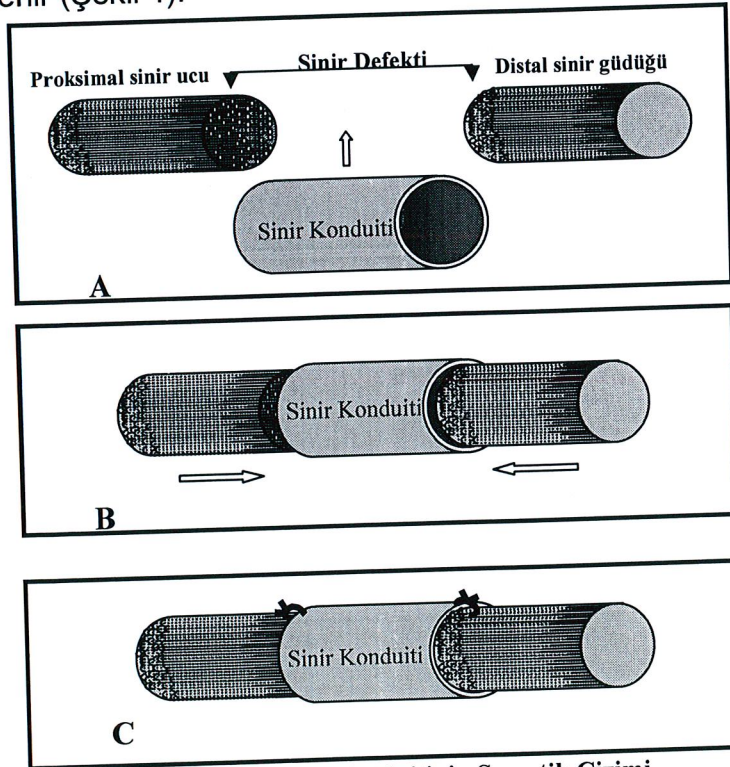
## İÇİNDEKİLER

ÖZ	I
ABSTRACT	II
ÖNSÖZ	III
KISALTMALAR	IV
TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ	V
İÇİNDEKİLER	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TARİHÇE	4
2.1.1. Sinir Fizyolojisi ve Anatomisine Ait Tarihçe	4
2.1.2. Periferik Sinir Cerrahisine Ait Tarihçe	4
2.2. PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ	6
2.2.1 Sinir Lifleri	7
2.2.2 Bağ Dokusu	9
2.2.3.Fasikül	10
2.2.4. Kan Akımı	11
2.2.5 Lenfatikler	12
2.2.6 Sinirler	12
2.3. PERİFERİK SİNİRLERİN FİZYOLOJİSİ	12
2.3.1. Vücut Sıvıları ve İyon Bileşimleri	12
2.3.2. Hücre Membranında Lipid Bariyer ve Taşıyıcı Proteinler	13
2.3.3. Difüzyon ve Aktif Transport	14
2.3.4. Aksiyon Potansiyeli	16
2.4. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI	19
2.4.1 Nöropraksi	21
2.4.2 Aksonotmezis	21
2.4.3 Nörotmezis	22
2.5. PERİFERİK SİNİR REJENERASYONU	23
2.6. SİNİR KONDUİTLERİ	24
2.6.1. Otolog Doku Greftleri	26
2.6.2. Nonotolog / Asellüler Greftler	29
2.6.3. Sentetik Olmayan Moleküllerden Oluşan Materyaller	32
2.6.4. Sentetik Materyaller	32
2.7. KONDUİT UYGULAMALARINDA MİKROÇEVRENİN RESTORASYONU	34
2.7.1. Schwann Hücre İmplantasyonu	35
2.7.2. Büyüme Faktörlerinin Kullanımı	35
2.7.3. Vaskülaritenin Arttırılması	36
2.8. KONDUİT MATERYALLERİNİN BİRLİKTE KULLANIMI	36
2.9. İÇ YAPININ ŞEKİLLENDİRİLMESİ	36
2.10. KLİNİK UYGULAMDA SİNİR KONDUİTLERİ	37
2.11. KIKIRDAK DOKUSUNUN HİSTOLOJİSİ	43
2.11.1. Kıkırdak Dokusu Tipleri	44
2.12. KIKIRDAK DOKUSUNUN HİSTOGENEZİ	45
2.13. KIKIRDAK DOKUSUN BÜYÜMESİ	46
2.14. PLASTİK CERRAHİDE KIKIRDAK DOKUSUNUN KULLANIMI	46

3. MATERYAL VE METOD	48
3.1. HAZIRLIK	48
3.2. CERRAHİ TEKNİK	48
3.3. DEĞERLENDİRME	52
3.3.1. Fonksiyonel Değerlendirme	52
3.3.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme	53
3.3.3. Histolojik Değerlendirme	55
3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMİ	56
4. BULGULAR	57
4.1. ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR	57
4.1.1. Grupların EMG Değerleri	59
4.1.2. Grupların EMG'de Elde edilen Parametrelere Göre Karşılaştırılması	60
4.2. ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULARIN İSTATİSTİK ANALİZİ	64
4.3. FONKSİYONEL İNCELEME	65
4.4. MAKROSKOBİK BULGULAR	67
4.5. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	69
4.5.1. Grupların Değerlendirilmesi	69
4.5.2. Histolojik Bulguların İstatistiksel Analizi	74
4.6. PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI	78
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	87
7. KAYNAKLAR	88

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinirlerinin onarımında ilk basamak primer onarımdır. Primer onarımın mümkün olmadığı durumlarda sinir grefti kullanımı bilinen bir tedavi yöntemidir. Ancak insan vücudunda greft olarak kullanımı için sınırlı miktarda periferik duysal sinir mevcuttur. Aynı zamanda sinir greftinin alındığı bölgede skar oluşturulması, nöroma oluşma riskinin olması ve donör sahada kalıcı duyu bozukluğu sinir grefti kullanımının önemli dezavantajlarıdır. Bu dezavantajlarından dolayı konuyla ilgilenen araştırmacılar konduit\* konseptini geliştirmişlerdir. Primer kapatılmayan sinir defektlerinde, sinirin her iki ucu arasına konan tubuler yapıyla axonun ilerlemesine olanak sağlayan köprülere sinir konduiti denir (Şekil 1).



Şekil 1: Bir Sinir Konduiti'nin Şematik Çizimi

A: Sinir Defekti ve Konduit B: Sinir uçlarının konduit içine yerleştirilmesi C: Defektin konduitle onarılması

(\*)=Konduit kelimesi İngilizcedir (=Conduit) ve kelimeyi tam karşılayan Türkçe bir kelime yoktur. Tüm metin boyunca konduit kelimesi yerine Türkçe bir kelime kullanılmamıştır. Kelimeyi karşılayacak en yakın Türkçe kelime "su kanalı, elektrik kablosu, kablolama" dir.

**Tablo 1: İdeal Bir Sinir Konduitinin Özellikleri**

- ✓ Otojen kaynaklı olmalı,
- ✓ Yeterli donör saha bulunmalı,
- ✓ Aksonal rejenerasyona izin vermeli,  
(nörotrofik olmalı)
- ✓ Uzun defektler için de kullanılabilir olmalı,
- ✓ Donör sahada şekil ve fonksiyon kaybı yaratmamalı,
- ✓ Kolay elde edilebilir olmalıdır.

Başarıyla uygulanan ilk otolog konduitler ven greftleridir. Bir ven grefti ile sinir defektinin onarılması yöntemi belirli bir başarı sağlamakla birlikte 3 cm üzerindeki onarımlarda ven greftinin zamanla kollabe olup axonal rejenerasyonun proksimalden distal onarım noktasına ilerleyememesi venöz konduitler için önemli bir

dezavantaj olmuştur (1,2,3). Bu nedenle başka otolog konduit modeli oluşturma çabaları başlamış, amnion zarı (4) ve fasyalar (5) bu amaçla kullanılmıştır. Fakat tüm bu modellerin de kollabe olması engeli aşılammış ve 2 cm'yi aşan defektlerde axonal rejenerasyonun distal sinire ulaşması sağlanamamıştır. Böylece yapay konduitlere yönelinilmiştir. Bu amaçla kullanılan yapay konduitlerin bazıları silikon (6), poliglukolik asit (7), Poli-3-hidroksibutirat (8), politetrafloretilen (9,10), kollajen (10,11) konduitlerdir. Ancak yapay sinir konduitleri klinik maliyeti çok yüksek malzemelerdir ve büyük defektlerin onarımında başarılı olduklarını gösteren kesin klinik çalışmalar yoktur. Üstelik yabancı cisim ve antijenik reaksiyon yaratma ve enfeksiyon oluşma gibi riskleride vardır.

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalara rağmen periferik sinir defektlerinin onarımı hala bu alanda çalışan cerrahlar için zor bir klinik problem olmaya devam etmektedir. İdeal bir sinir konduiti, otojen kaynaklı, insan vücudunda donör saha yetersizliği olmayan, dokusal özellikleri, kimyasal yapı ve bileşenleri ile aksonal rejenerasyona izin veren ve çok uzun sinir defektlerinde de başarılı olabilen niteliklerde ve ekonomik olmalıdır (Tablo 1). Bu özelliklere sahip bir sinir konduiti bulunamamıştır. Biz bu çalışmada, vücutta donör alan sıkıntısı olmayan, alındığı yerde şekil ve fonksiyon kaybı yaratmayan kıkırdak dokusunun sinir konduiti olarak kullanılabilme potansiyelini araştırmaya karar verdik. Literatürde kıkırdak

dokusunun bir sinir conduit olarak kullanımına dair bir yayın olmaması bu fikrin deneysel bir çalışmaya dönüştürülmesi için bizi teşvik etmiştir. Temel olarak bu çalışmada, kıkırdak dokusunun sinir conduiti olarak kullanılabilme potansiyelinin araştırılmasının yanı sıra kıkırdak dokusunun, sinir defektlerinde en sık kullanılan sinir grefti ve ven conduitleriyle de karşılaştırılması planlandı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

#### 2.1.1. Sinir Fizyolojisi ve Anatomisine Ait Tarihçe

Periferik sinir ile ilgili ilk bilgilere Hipokrat döneminde rastlanmaktadır. Periferik sinir dokusunun histolojik olarak tanınmasında en önemli adım şüphesiz Van Leewenhoek'un mikroskobik incelemesi ile gerçekleşmiştir. Sinir dokusunun uyarılabilirliği Glisson (1597-1677), sinirlerin fonksiyonel özelliklerini Galvani (1737-1798), nöron ve aksonların yapılarını Von Purkinje (1787-1869), Schwann hücresinin tanınması ve fonksiyonunun aydınlatılması ise Schwann (1839) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sinir iletiminin biyokimyasal temellerine ait ilk bilgiler de Bernard'ın kürar ile yaptığı çalışmalarda açığa çıkmıştır. Golgi ve Cajal (1906) sinir hücrelerinin sinir sistemi ile fonksiyonel ilişkilerini ve yapısını açıklayan çalışmaları ile Nobel ödülünü kazanmışlardır. Sherrington (1906), günümüzde sinaps olarak adlandırılan fonksiyonel organizasyondan ilk söz eden bilim adamıdır. Bu alanda ikinci Nobel ödülü (1944) sinir liflerinin fonksiyonlarını açıklayan elektrofizyolojik çalışmaları ile Erlanger ve Gasser'e verilmiştir. Hodes ve Larrabee (1948) ise bu elektrofizyolojik bulguları klinik testlere uygulayarak klinikte kullanılabilir hale getirmişlerdir (12,13).

#### 2.1.2. Periferik Sinir Cerrahisine Ait Tarihçe

Sinir kesileri ve iyileşmesi konusunda ilk kayıtlara Galen döneminde rastlanmaktadır. İlk sinir koaptasyonunun İtalya'da, Guy de Chaulic tarafından yapıldığı bilinmektedir (12). İlk kez Ferrara (1608) ve Arnemann (1787) sinir sütürasyonu fikrini ortaya atmışlardır. Virchow 1846'da kesik iki sinir ucu arasında 10 cm'den fazla olan kalıcı bir aralık varlığında bazen "inandırıcı olmayan" bir iyileşme söz konusu olduğunu yazmıştır (14). Bu bilgilerin ışığında, Waller (1850) tarafından sinir yaralanma sonuçları ve akson rejenerasyonunun

tanımlanması önemli bir tarihi gelişme olmuştur. XIX. yüzyılın sonlarında Crikshank, yaralanmış sinirin anatomik devamlılığının iyileşmeyi sağladığını ve anatomik bütünlüğünü kazanan sinir dokusunun fonksiyonlarının da geri döneceğini ifade etmiştir. Sinir sütürasyonunun başarısını destekleyen birçok yazar olmasına rağmen, sinir lifleri hakkındaki yapısal bilgiden yoksun olduğundan iyileşmenin aksonal rejenerasyondan olduğunu düşünememişlerdir (14). 1880 yılında Gluck dekalsifiye kemik ile sinir defekti köprülemesine yönelik çalışmalar yapmıştır. 1891 yılında Buenger kadavraya ait brakial arteri köpek siyatik siniri onarımında kullanmıştır. 1900'lü yılların başlarında ise Formatti ve Nageotte, deneysel olarak venin sinir köprüsü olarak kullanımını rapor etmiştir. 1920'de Platt fasyal greftleri insan sinir defektlerinde kullanmıştır. (15). Savaş yaralanmalarındaki sinir onarımları ve klinik olarak sinir rejenerasyonu ilk kez Tinel (1915) tarafından gözlemlenmiş ve yayınlanmıştır.

Periferik sinir cerrahisi alanındaki ilk ayrıntılı çalışmalar Seddon'a aittir (1948). Savaş yaralanmaları oluşmuş farklı seviyelerdeki sinir yaralanmalarını incelemiş ve kendi adıyla anılan "Seddon sınıflaması"nı geliştirmiştir. Seddon ayrıca onarım sonrası sinir rejenerasyonu, greft ile sinir onarım teknikleri, iskeminin sinir üzerine etkileri konularında da öncülük etmesi açısından önemli çalışmalar yapmıştır (16). Bu alandaki diğer bir öncü olan Sunderland, periferik sinirlerin internal topografik anatomisi üzerinde ayrıntılı çalışmalar yapmıştır ve daha sonraları fasiküler sinir onarımı tekniğinin gelişmesinde öncü olmuştur (17). Günümüzde uygulanan periferik sinir cerrahisine önemli katkıda bulunan Millesi, Terzis, Moberg ve Dellon, sinir onarımında greftler ve gerginlik, tedavi teknikleri ve duysal innervasyon ile ilgili çalışmalar yapmışlardır (18,19). Malonder ve ark. 1983'te poliglaktin tüpü sinir konduiti olarak tavşanda kullanmışlardır (20). Dellon ve Mackinnon 1988'de, maymun ulnar sinirinde oluşturulan 30 mm'lik sinir defektini poliglikolik asit (PGA) ten yapılmış sinir konduiti kullanarak onarmışlardır (21) ve Mackinnon ve Dellon 1990'da yine bir maymun modelinde glikolid trimetilen karbonat konduiti, kollajen konduitle karşılaştırmışlardır (22). 1991'de Lundborg ve ark. silikon konduiti, ilk kez insan ulnar sinirinin 3 cm'lik defektinde kullanımını rapor etmişlerdir (23). Stanec ise 1998'de periferik sinir hasarlarında politetraflor etileni (PTFE) kullanmıştır (24).

## 2.2 PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ

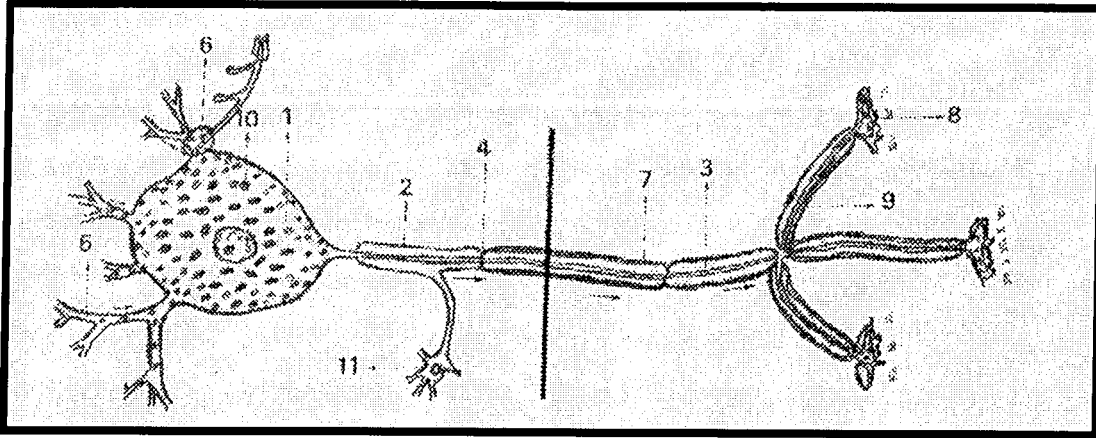
Sinir dokusu, entegre bir iletişim ağı şeklinde vücuda dağılmıştır. Sinir sistemi anatomik olarak iki bölümden oluşur; beyin ve spinal korddan oluşan santral sinir sistemi ve sinir lifleri ile sinir ganglionlarından oluşmuş periferik sinir sistemleridir (Şekil 2,3). Periferik sinir sisteminin temel ünitesi nöron olup, periferik sinirler bu hücrelerin aksonal uzantılarının birleşiminden oluşur. Sinir dokusu içerisinde nöronların yanı sıra bunları destekleyen, koruyan, nöral aktiviteye katılan, nöral beslenmeyi ve sinir sisteminin savunmasını sağlayan hücreler de mevcuttur. Nöronlar karmaşık yapısal karakterler gösteren bağımsız anatomik ve fonksiyonel birimlerdir. Nöronlar; uyarıları almak, iletirmek ve iletmek, belirli hücresel aktiviteleri başlatmak, nörotransmitterleri ve diğer bilgi moleküllerini salgılamaktan sorumludur.

Nöronlar temel olarak üç bölümden oluşur.

Dendritler, uyarıyı çevreden, duyu epitel hücrelerinden ve diğer nöronlardan almak için özelleşmiş çok sayıda uzantılardır. Çekirdek ve çevresindeki stoplazmadan oluşan perikaryon nöronun gövdesi olup uyarıyı alır. Stoplazmada kaba endoplazmik retikulum, golgi kompleksi ve mitokondriler bulunur (25).

Akson, tek bir uzantıdır, sinir impulsunu diğer hücrelere yaymak ve iletmek üzere özelleşmiştir. Perikaryon ve dentritte bulunan granüllü endoplazmik retikulum ve ribozomlar akson tepesinde yoktur. Aksonun plazma membranına aksolemma, içeriğine ise aksoplazma denir. Aksonlar genelde sabit bir çapa sahiptirler ve çok dallanma göstermezler. Aksoplazma bir kaç mitokondri, mikrotübül, nöroflaman ve granülsüz plazma retikulumu sistemlerini içerir. Poliribozomların ve granüllü endoplazma retikulumunun olmaması aksonun ihtiyaçları için perikaryona bağlı olduğunu gösterir. Eğer akson kesilecek olursa kesinin distal bölümü dejenerer olur (26).



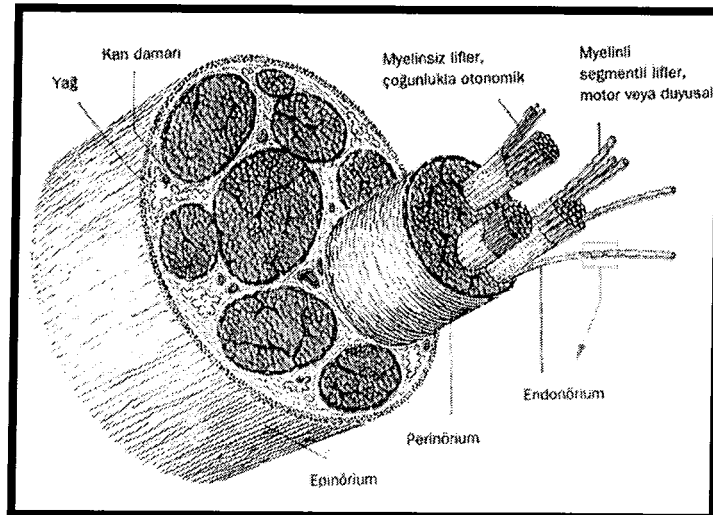


**Şekil 2: Bir motor nöronun şematik resmi (25):**

1: Perikaryon, 2: Myelin kılıfı, 3: Akson, 4: Ranvier nodu, 5: Dendritler, 6: Sinaps, 7: Schwann hücresi, 8: Motor son plak, 9: Kollateral dal, 10: Nissl cisimciği, 11: Oligodendrosit.

Bir periferik sinir gövdesi altı kısımdan oluşur(12). Bunlar;

1. Sinir lifleri
2. Bağ dokusu
3. Sinir fasikülleri
4. Kan damarları
5. Lenfatikler ve doku aralığı
6. Nervi nervorumlar (Şekil 3).



**Şekil 3: Bir Sinir Gövdesinin Şematik Çizimi**

### 2.2.1 Sinir Lifleri

Sinir lifleri ektoderm kökenli özel kılıflarla sarılmış aksonlardan oluşur. Sinir lif grupları, beyin ve spinal kordun traktuslarını ve periferik sinirleri oluşturur. Periferik sinir liflerinde bu kılıf Schwann hücreleri, santral sinir liflerinde ise oligodendrositlerce oluşturulur.

Sinir lifleri myelinli ve myelinsiz olmak üzere iki tiptedir. Küçük çaplı aksonlar genellikle myelinsiz sinir lifleridir. Her ikisinde de aksonlar Schwann hücresi ile sarılıdır ve myelin Schwann hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Myelin kılıflar tarafından sarılmış olan liflere myelinli sinir lifleri denir.

Embriyolojik alışmalar myelin oluşmasında ilk adım Schwann hücre stoplazmasında var olan bir yarığa aksonun penetrasyonu ile olduğunu göstermiştir. Yarığın kenarları mesaksonu oluşturmak üzere bir araya gelir, böylece iki kenarın plazma membranları birleşir. Henüz tam anlaşılmayan bir mekanizma ile mesakson, akson çevresinde birkaç kez dolanır. Dolanımların sayısı miyelin kılıfın kalınlığını belirler.

Myelin kılıfın yapı taşı lipid ve proteinlerdir. U uca sıralanan Schwann hücreleri akson yüzeyinde Ranvier nodları denilen bölgelerde birbirleri ile ilişkilidirler. Bunlar, aksonun uzunluğu boyunca komşu Schwann hücreleri arasındaki boşluklardır. Bu geçiş noktalar ekstrasellüler iyonların aksone ulaşmasına izin verirler. Bu anatomik yapı, saltatuar ileti denilen, myelinli liflere zgn, noddan noda atlayarak giden çok hızlı iletim şekline neden olur (19). İki boğum arasına "internode" adı verilir ve Schwann hücreleri tarafından oluşturulur. Internodun uzunluğu aksonun çapına bağlı olarak değişir. Myelinin kalınlığı, aksonun çapına göre değişir ve akson boyunca sabittir. Aksonu saran plazma membranı aksolemma, aksoplazma yapısındadır ve aksoplazmik taşıma görevini de yapar.

Periferik sinir sistemindeki tüm myelinsiz aksonlar Schwann hücrelerinin basit kılıfı ve bazal membranı ile çevrilmiştir. Bu liflerde Ranvier boğumu yoktur. Bitişik Schwann hücreleri kılıf srekliiliğini oluşturmak üzere uzunlamasına yerleşirler (25). Myelinsiz liflerde nrotbllerin sayısı nroflamanların sayısından fazladır. Periferik sinirlerde iletim hızı, akson çapının karesi ile orantılı olarak artar. Myelin kılıf, iletim hızını önemli oranda artırır. Akson, Schwann hücresinin stoplazması, plazma membran, bazal lamina ve myelin tarafından sarılır. Bazal lamina, endonöral kollajen ve retiküler liflerden oluşan yapıya tüp veya kılıf adı verilir. Sinir lifine destek görevi görür. Bazal lamina, dejenerasyon sonucu tp halinde varlığını sürdürürken rejenere aksonlara da iskelet görevi görür. Myelinli sinir lifleri, fasiküller arasına uzanan ve onları bir arada tutan bağ dokusu ile birlikte beyaz renkte görülür.

### 2.2.2 Bağ Dokusu

Sinir lifleri boyunca bağ dokusu tarafından sarılarak fasikül adı verilen demetleri oluştururlar. Sinir gerilme gücünü bu bağ dokusu sağlar. Değişik sinir kesitlerinde bağ dokusu oranının %25–85 olduğu gözlenmiştir (19).

Periferik sinirlerde üç farklı bağ dokusu katı bulunur;

1. Epinörium
2. Perinörium
3. Endonörium

**Epinörium:** Gevşek areolar bağ dokusudur. Bu doku fasikül çevresini çapraz ya da sıralı yapıda sarar. Genellikle uzunlamasına yerleşirler. Sinir gövdesine yakın planda yoğunluk kazanırlar. Periferik siniri çevreleyen yağ dokusu ile birleşirler. Fasikülleri deforme edici güçlere ve travmaya karşı korurlar. Gerilmeye karşı koruyucu etkileri sınırlıdır. Gerilme arttığında, gerilim fasiküller tarafından giderilmeye çalışılır (27). Büyük bir bölümü kollajenden oluşmasına karşın epinöriumda ayrıca elastik lifler de bulunur. Çapları kişiye, sinire ve yerine göre değişmekle birlikte ekleme yakın yerlerde daha kalındır (28). Sinir dallanıp fasikül oluşturarak daha küçük bir hal aldığında epinörium da daha kısa seyir izler. Birkaç fasikülden oluşan periferik sinirlerde bir veya daha fazla arter, ven ve lenfaktikler fasiküllere paralel olarak epinörium içinde uzunlamasına seyreder. Bu arterlerin tıkanması ya da inflamasyonu, vasküitle seyreden hastalıklardaki sinir hasarının en önemli nedenidir.

**Perinörium:** XIX. yüzyılda Henle tarafından tanımlanmıştır, her bir fasikülü saran sıkı, kuvvetli bir bağ dokusudur. Endonöral yapıları koruyucu mekanik bariyer işlevi görür. Bunlara ek olarak difüzyon bariyeri görevi de vardır. Perinöral difüzyon bariyeri esas olarak endonöral ortamın korunması ve regülasyonuna yöneliktir. Bariyer, travmaya ve iskemiye karşı dayanıklı olmasına rağmen bozulduğunda sinir iletimi doğrudan etkilenir (27,29).

Perinöral hücreler iç ve dış yüzeyde bazal membran ile birleşerek lamelleri oluştururlar. Özelleşmiş fibroblastlar arasındaki açıklık çok dardır (90 Angström). Bu (tight junctions) sıkı ilişkiler difüzyon bariyeri işlevinde çok önemlidir. Aktif bariyerdeki difüzyon, gerektiği durumlarda içeriye ya da dışarıya doğru yönelir (29). Perinörium, kollajen tabakaları tarafından ayrılan düzleşmiş hücrelerin

konsantrik dizimleri ile oluşmuştur. Bu hücre katlarının sayısı sinirden sinire değişmekle birlikte on beş tabakaya kadar çıkabilir (19).

Distale gidildikçe hücre tabakası sayısı da azalır. En uçta tek tabaka oluştururlar. Bu perinöral hücreler sonunda duyu cisimciklerinde sonlanarak terminal sensörleri oluştururlar. Periferik sinirlerdeki epinöral kılıf, spinal sinirlerde dura mater ile devamlılık gösterirken, perinörium ise pia-araknoid ile devam eder.

**Endonörium:** Sinir liflerinin gevşek bir bağ dokusu ile çevreli olduğu kattır. Bu katta, aksonlar ve onları çevreleyen Schwann hücreleri, kollajen fibriller, fibroblastlar, kapiller damarlar ve az sayıda mast hücreleri bulunur. Mast hücreleri, sinir yaranmasını takiben kan sinir bariyerinin bozulması sonucu endonörial damarlardaki geçirgenlik artışından sorumludurlar. Mast hücrelerinden salınan enzimler myelinolitik aktiviteleri nedeni ile demyelinizasyona neden olurlar. Hücrelerin % 90 'nı Schwann hücreleri, %10'unu ise fibroblast ve diğer hücreler oluşturur. Endonöriumdaki kollajen lifler her bir sinir lifini çevreleyerek endonöral tüplere destek sağlarlar. Yine bu katta lenfatik kanallar yoktur. Sinir lifleri myelinli ya da miyelinsizdirler. Endonöriumdaki kollajen lifler, sinir liflerini ve onların çevresindeki Schwann hücrelerini iki farklı kılıf oluşturacak şekilde sararlar. Dış kılıftaki geniş çaplı kollajen lifler, uzunlamasına yerleştiğinden, Schwann hücre bazal membranı ile birlikte yaralanan sinirin rejenerasyonunda önemli rol oynar. En dıştaki endonöral kılıfı, sinir liflerini oblik ya da dairesel şekilde kuşatan ince kollajen lifler oluşturur. Endonöral alan, sinir fonksiyonu için uygun çevreyi sağlar. Bu kılıfın bütünlüğü bozulduğunda endonöral içerik dışarı çıkar (28).

### 2.2.3. Fasikül

Periferik sinir gövdesi bir veya daha fazla fasikülden oluşur. Fasikül, ince ama güçlü hücre tabakaları ve perinörium ile çevrelenmiş sinir liflerinin kümesidir. Fasiküler yapının sinir gövdesi kesitlerinde distale doğru gidildikçe değiştiği gözlenir. Fasiküler yapı dallanarak şekil değiştirir. Sürekli distale doğru dallanır. Aynı düzeydeki değişik sinir gövdelerinin fasiküler biçimi, karşı kenar aynı düzeyden alınan sinir gövdesi fasiküler yapıları ile büyük ölçüde farklılık gösterir. İnsandaki periferik sinir fasiküllerinin çapı 0.04 mm'den 20 mm'ye kadar değişir. Arada 4 mm'lik fasiküller de görülür. Fasiküler yapılar mono, oligo veya

polifasikülerdir. Ekstremitelerin distaline gidildikçe fasiküller arası pleksus oluşumu azalır (13).

#### 2.2.4. Kan Akımı

Periferik sinirlerde iki temel kan dolaşımı vardır. Bunlardan biri ekstrensek dolaşım olarak adlandırılır ve periferik sinir boyunca uzunlamasına adventisya içinde seyreden, arteriya nervorum ve bölgesel damarlardan oluşur. Bu seyir sırasında intrinsek dolaşım ile ilişkiyi sağlayan, periferik sinir gövdesine giren kollateralleri verirler. Bu damarlar esas olarak ekstranöral dokuları beslerler. Bu dolaşım, sempatik uyarılardan ve lokal uygulanan farmakolojik ajanlardan etkilenir. Geniş periferik sinirlerin yüzeylelerinde izlenen makroskopik arteriyoller, sinir onarımlarında proksimal ve distal sinir uçlarının birleştirilmesinde yardımcı olurlar. İkincisi yani intrinsek dolaşım ise periferik sinir bağ dokusu içinde (epinörium, perinörium, endonörium) bulunan damarsal ağdan oluşur ve sempatik uyarılardan, metabolik olaylardan, lokal ilaçlardan etkilenmez. Bu iki sistem periferik sinirin beslenmesini sağlar (30).

Venöz ağın intranöral yapısı genellikle arteriyel yapıya benzer. Ancak interfasiküler venüllerin sayısı arteriollerin sayısından fazla görülmektedir.

Endonöral kapillerlerin endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar mevcuttur. Bunlar, kan-beyin bariyerine benzeyen, geçirgenliği kontrol eden kas-sinir bariyerini oluşturur. Epinöral ve perinöral kapillerlerin endotel hücreleri arasındaki ilişki ise sıkı değildir. Bu nedenle çevre dokulara bir miktar sızıntı olabilir. Perinöral ve endonöral damarlar fasiküler pleksuslar oluştururlar. Bu organizasyon epinöral damarlarda yoktur. Bu pleksuslar, periferik sinir yapısına katılan her bir fasiküle minyatür bir dolaşım sağlar (29).

Çevre dokudan ayrılmış, sinir devamlılığı iki ucundan kesilerek sonlandırılmış bir sinir segmentinin kan dolaşımı sadece ekstrensek dolaşım ile sağlanabilir. Bu özelliğin bulunması, serbest vaskularize sinir grefti kavramı ve uygulamalarını gündeme getirmiştir (31).

### 2.2.5 Lenfatikler

Epinörumdaki lenfatik sıvı, sinir gövdesini besleyen arterlerle birlikte bulunan lenfatik kapillerlerce drene edilir. Fasiküller içinde gerçek lenfatik kapillerler yoktur. Ancak sinir fibrilleri arasında sıvı dolu endonöral boşluklar vardır. Bu boşluklar ile ekstraselüler lenfatikler arasındaki perinörium etkin bir bariyer oluşturur. Bu nedenle endonöral ödem dışarıya çıkamaz ve endonöral nekrozskar oluşabilir (27).

### 2.2.6 Sinirler

Nervi nervorum adı verilen, sinir gövdeleri ve perivasküler pleksus içindeki fibrillerden kaynaklanan özel sinirleri vardır. Bağı dokusunun her üç katında da yaygın ağ oluştururlar. Hem sempatik hem de duyu lifleri içerirler (27, 29).

## 2.3. PERİFERİK SİNİRLERİN FİZYOLOJİSİ

### 2.3.1. Vücut Sıvıları ve İyon Bileşimleri

Vücutta intrasellüler sıvı adı verilen hücre içi sıvısı, ekstrasellüler sıvı adı verilen hücre dışındaki sıvıdan çok farklıdır. Hücreler arasında dolaşan interstisyel sıvı ve kan plazmasının sıvısı kapillerlerin çeperinden serbestçe karışırlar ve birlikte ekstrasellüler sıvıyı oluştururlar. Ekstrasellüler sıvı, hücrelere fonksiyonları için gerekli besin maddeleri ve elektrolitleri sağlar. Fakat hücrelerin bu maddelerden faydalanabilmesi için hücre membranından taşınmaları gerekmektedir. Şekil 4'de görüldüğü gibi ekstrasellüler sıvı, büyük miktarda sodyum, az miktarda potasyum içerir. İnasellüler sıvı için bunun tam tersi doğrudur. Ekstrasellüler sıvı fazla miktarda klor içermesine rağmen intrasellüler sıvıda klor seviyesi çok azdır. Bununla birlikte intrasellüler sıvıda, organik metabolizma ara maddelerinin hemen hepsinde bulunan fosfat ve protein konsantrasyonu, ekstraselüler sıvıdan daha yüksektir. İnasellüler ve ekstrasellüler sıvıların bileşimleri arasındaki bu farklar hücrelerin yaşamı için çok önemlidir.

Ekstrasellüler Sıvı		İntrasellüler Sıvı	
Na <sup>+</sup>	142 mEq/L	10 mEq/L	10 mEq/L
K <sup>+</sup>	4 mEq/L	140 mEq/L	140 mEq/L
Ca <sup>++</sup>	5 mEq/L	1 mEq/L	1 mEq/L
Mg <sup>++</sup>	3 mEq/L	1 mEq/L	1 mEq/L
Cl <sup>-</sup>	103 mEq/L	4 mEq/L	4 mEq/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28 mEq/L	10 mEq/L	10 mEq/L
Posfatlar	4 mEq/L	10 mEq/L	10 mEq/L
SO <sub>4</sub>	1 mEq/L	1 mEq/L	1 mEq/L
Glukoz	90 mg %	100 mg %	100 mg %
Aminoasitler	30 mg %	200 mg %	200 mg %
Lipidler	0 mg %	200 mg %	200 mg %
pH	7,35-7,45	7,0-7,2	7,0-7,2
PCO <sub>2</sub>	40 mmHg	40 mmHg	40 mmHg

**Şekil 4: Ekstrasellüler ve intrasellüler sıvıların kimyasal bileşenleri**

taşıma özelliklerine sahiptir.

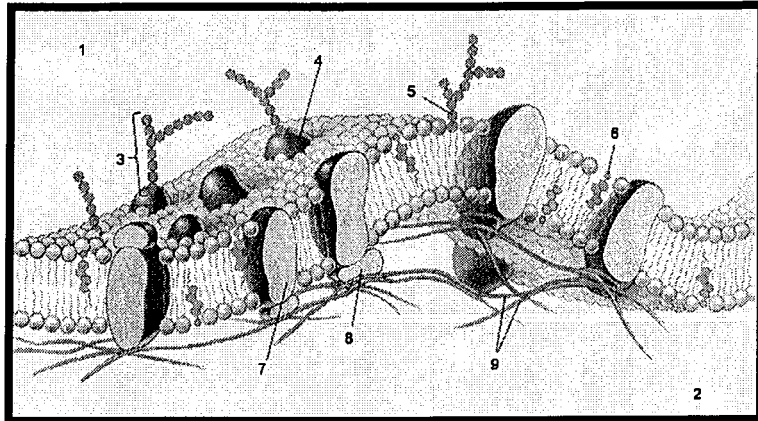
Moleküler yapıları lipid tabakasını yer yer keserek hücre membranında moleküller için bir geçit alanı oluştururlar. Bu nedenle hücre membranında bulunan

çoğu protein molekülü taşıyıcı moleküldür. Proteinlerin, molekülleri taşıma şekilleri iki çeşittir. Kanal proteini adı verilen proteinler, içlerinde boylu boyunca uzanan su dolu aralıklardan belirli iyon ve moleküllerin geçişine izin verirler. Taşıyıcı proteinler ise taşınacak maddeye bağlanırlar ve kendi moleküller yapılarında değişikliğe uğrayarak maddenin yer değiştirmesini sağlarlar. Hem kanal proteinleri hem de taşıyıcı proteinler membrandan geçirecekleri molekül tipi ya da tipleri yönünden ileri derecede seçici niteliğe sahiptir.

### 2.3.2. Hücre Membranında Lipid Bariyer ve Taşıyıcı Proteinler

Hücre membranı, temel olarak çift katlı lipid tabaka ve lipid içinde yüzer durumda çok sayıda protein moleküllerinden oluşur (Şekil 5).

Bu lipid bariyer ekstrasellüler ve intrasellüler sıvıların birbirine karışmasını engellediği gibi suda eriyen maddelerin çoğununda kompartmanlar arasında yer değiştirmesine engel olur. Öte yandan protein molekülleri tamamen farklı



**Şekil 5: Hücre membranının şematik çizimi.**

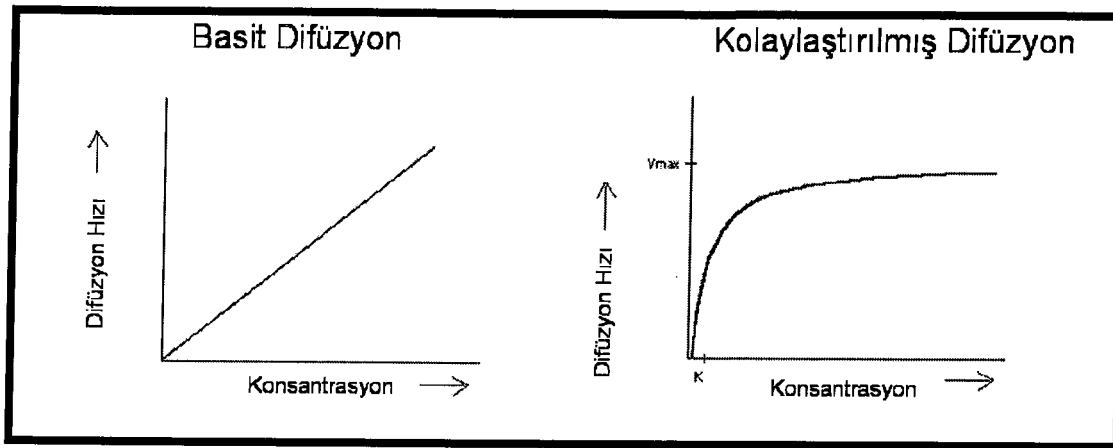
1:Ekstrasellüler sıvı, 2:Sitoplazma, 3:Karbonhidrat, 4:Glikoprotein, 5:Glikolipid, 6:Kolesterol, 7:Integral ptein, 8:Periferik protein, 9:Sitoplazma iskeletini oluşturan filamentler

### 2.3.3. Difüzyon ve Aktif Transport

Hücre membranından geçiş, ister lipid tabakadan olsun ister protein molekülleri aracılığıyla olsun temel olarak iki yolla gerçekleşir: Difüzyon ya da aktif transport. Bu iki mekanizmanın birçok değişik şekilleri olsa bile temel olarak; difüzyon, maddelerin normal kinetik hareketleri sonucu membrandaki aralıklardan doğrudan ya da bir taşıyıcı proteinle birleşerek membrandan iletilmesi anlamına gelir. Bu transport sırasında herhangi bir enerji kullanmaya gerek duyulmaz. Bunun aksine aktif transport, iyonların ya da diğer maddelerin taşıyıcı bir proteine bağlanarak membranı geçmeleri demektir. Ancak burada, bir enerji gradyanına zıt yönde, örneğin düşük konsantrasyon durumundan yüksek konsantrasyon durumuna doğru hareketi sağlayacak kimyasal enerji gerekir (32).

Difüzyon, hücre membranında iki şekilde gerçekleşir. Bunlar basit difüzyon ve kolaylaştırılmış difüzyondur. Basit difüzyonda maddeler hücre membranını geçerken herhangi bir proteine bağlanmazlar. Difüzyonun hızını mevcut maddenin miktarı, kinetik hareketin hızı ve hücre membranında iyon ve moleküllerin hareket edebilecekleri aralıkların sayısı tayin eder. Kolaylaştırılmış difüzyonda ise iyon ya da moleküller hücre membranında kendilerinin hücre içine ve dışına her iki yönde hareketlerini sağlayacak olan bir taşıyıcı protein kullanırlar. Kolaylaştırılmış difüzyonda da enerji gereksinimine ihtiyaç yoktur. Kolaylaştırılmış difüzyonun basit difüzyondan ayrılmasını sağlayan başka önemli bir fark da açık bir kanalda difüzyonun hızı, difüzyona uğrayan maddenin konsantrasyonu ile orantılı olarak arttığı halde, kolaylaştırılmış difüzyonda difüzyonun hızı maddenin konsantrasyonu artarken  $V_{\text{maximum}}$  ( $V_{\text{max}}$ ) değerine yaklaşır. (Şekil 6)





**Şekil 6: Kolaylaştırılmış ve basit difüzyonda difüzyon hızı-konsantrasyon eğrileri**

Membran üzerinde kolaylaştırılmış difüzyonla görevli proteinler, geçişini sağlayacakları maddeler için selektif bir kapı görevi görürler. Bu kapılar hücre membranında iki çeşittir. Bunlardan ilki “voltaj kapılarıdır”. Sinir hücresinde bulunan voltaj kapılarının en önemlileri sodyum voltaj kapıları ve potasyum voltaj kapılarıdır. Voltaj kapılarının moleküler durumu hücrenin membranındaki elektriksel potansiyele göre değişir. Yani, hücre membranının iç yüzündeki kuvvetli negatif yük sodyum kapısının kapalı olmasını sağlar. Membran, iç yüzeyindeki negatif yükü kaybettiği zaman, bu kapılar ani olarak açılıp büyük miktarda sodyumun, sodyum deliklerinden içeri girmesine izin verirler. Bu olay sinirlerde, sinyallerin doğuşundan sorumlu aksiyon potansiyelinin temel nedenidir. Potasyum kapıları membranın iç yüzü pozitif yüklendiği zaman açılır. Bu cevap, kapının çok yavaş açılmasıyla sodyum kapılarından ayrılır. Sonuç olarak, potasyum iyonlarının hücreden dışarıya çıkışı, sinir lifi membranının aksiyon potansiyelinin sonunda eski haline dönmesine yardım eder (32).

Membran üzerinde kolaylaştırılmış difüzyondan sorumlu ikinci kapı ise “ligand kapılarıdır”. Bu kapıların çalışma mekanizmasında kapıların açılması için “ligand” adı verilen maddelere ihtiyaç vardır. Ligand kapılarının en önemli örneği “asetil kolin kapısı”dır. Bu kapılar, uyarının bir sinirden diğerine ya da sinirden kasa iletilmesi noktalarında görev yaparlar.

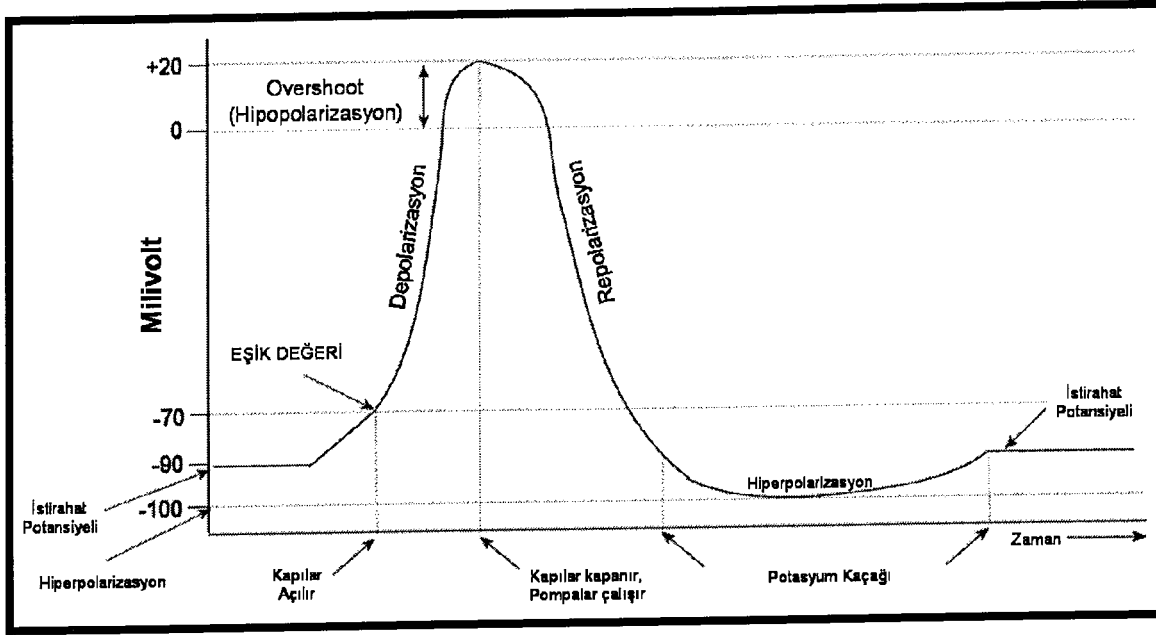
Aktif transport, kolaylaştırılmış difüzyonda olduğu gibi, membranda bulunan taşıyıcı proteinlerle maddelerin taşınması esasına dayanır. Ancak aktif transportun taşıma sistemi kolaylaştırılmış difüzyondan farklıdır. Çünkü burada

taşıyıcı proteinin maddeyi elektrokimyasal gradyana zıt yönde hareket ettirecek bir enerji sağlaması gerekir. Bu nedenle kullanılacak enerji ATP'den gelir. Buna ek olarak aktif taşıyıcı proteinler ATP-az enzim aktivitesine sahiptirler (32).

Vücutta en yaygın aktif taşınma mekanizmalarından biri, sodyum iyonlarının hücre dışına, aynı zamanda potasyum iyonlarının dışarıdan içeriye taşınmasını sağlayan "sodyum-potasyum pompası" adı verilen mekanizmadır. Sodyum-potasyum pompası, hücre içerisindeki 3 sodyum molekülünü hücre dışına çıkarırken iki potasyum molekülünü hücre içine alır. Bu işlemin gerçekleşebilmesi için 1 molekül ATP'nin ADP'ye dönüşüp yüksek enerjili fosfatın ortaya çıkması gerekmektedir. Bu pompa, sinir hücresi membranının iki tarafında sodyum-potasyum konsantrasyonlarının farklı olması yanında hücre içinde negatif elektriksel potansiyelin de oluşmasını sağlar. Sinir hücrelerinde bu sodyum-potasyum pompası dışında kalsiyum ve sodyum-glikoz pompaları bulunmaktadır ve bu pompalarda sorumlu oldukları maddeleri gradyanın zıt yönünde taşıma işini yaparlar (32).

#### **2.3.4. Aksiyon Potansiyeli**

Sinir sinyalleri, membran potansiyelindeki hızlı değişimlerden ibaret olan aksiyon potansiyelleri ile iletilirler. Her aksiyon potansiyeli, istirahat potansiyelinin negatif değerden ani olarak pozitif bir değere doğru yükselmesiyle başlar ve hemen hemen aynı hızla tekrar negatif potansiyele dönüş olur. Sinir sinyalinin iletilmesinde, aksiyon potansiyeli sinir lifi boyunca sinir ucuna kadar yayılır. Aksiyon potansiyelinin başlaması ile pozitif yükler hücre dışından hücre içine doğru göç ederler ve ileti sonrası tekrar hücre dışına geçerler. Aksiyon potansiyelinin ortaya çıkışı saniyenin onda biri gibi bir sürede olur ve hücre içinde yük dağılımının tekrar eski halini alması yine bu kadar sürede gerçekleşir. (Şekil 7) Aksiyon potansiyelinin birbirini takip eden aşamaları aşağıdaki gibidir (33).



**Şekil 7: Aksiyon Potansiyeli**

*İstirahat dönemi:* Aksiyon potansiyelinden önceki istirahat potansiyelini belirtir. Bu aşamada büyük bir negatif membran potansiyeli bulunması nedeniyle membran polarize durumdadır. İstirahat potansiyelinin değeri  $-90\text{mV}$ 'dur.

*Depolarizasyon dönemi:* Bu sırada membran sodyum iyonuna karşı büyük bir geçirgenlik kazanarak, çok büyük miktarda sodyum iyonunun akson içine akmasına yol açar. Normal  $-90\text{mV}$ 'luk "polarize" durum kaybolur ve potansiyel hızla pozitif yük yönünde yüklenir. Buna depolarizasyon denir. Kalın sinir liflerinde membran potansiyeli genellikle sıfır düzeyini aşarak hafifçe pozitif olur. Fakat bazı küçük lifler ve merkezi sinir sistemi nöronlarında potansiyel ancak sıfır düzeyine yaklaşır ve pozitif duruma geçmez (Şekil 7).

*Repolarizasyon dönemi:* Membranın sodyum geçirgenliği çok arttıktan ve membran potansiyeli uyarının iletisi için gerekli pozitifliğe ulaştıktan sonra sodyum kanalları hemen hemen açıldıkları sürede kapanır. Daha sonra potasyum iyonlarının dışa doğru hızlı difüzyonu normal negatif istirahat potansiyelinin tekrar oluşmasını sağlar. Buna membranın repolarizasyonu adı verilir.

Aksiyon potansiyelinin başlangıcında sodyum kanalları ani olarak aktive olur ve sodyum iletkenliği 5000 kat artar. Daha sonra gelişen sodyum kanallarının

inaktivasyonu birkaç milisaniye içinde gerçekleşir ve sodyum kanalları kapanır. Aksiyon potansiyelinin başlaması voltaj kapılı potasyum kanallarının da birkaç milisaniye içerisinde açılmaya başlamasına neden olur. Aksiyon potansiyelinin sonunda membran potansiyelinin negatif duruma dönmesiyle potasyum kanalları da orijinal durumlarına dönerek kısa bir gecikmeden sonra kapanırlar. Aksiyon potansiyelinin başlangıcında sodyum iletkenliğinin potasyum iletkenliğine oranı 1000 kattan fazla artar. Böylece potasyum iyonlarının dışarı çıkışından çok daha fazla sodyum iyonu sinir lifine girer. Bu membran potansiyelini pozitif yapar. Bu sırada sodyum kanalları inaktive olurken, potasyum kanalları açılır. İletkenlik oranı potasyum iletkenliği lehine artar. Sonuçta hücre içerisinde potasyum iyonlarında hızlı bir azalış gözlenir. Aksiyon potansiyelinin hızı sıfır düzeyine iner (33).

Membran potansiyelinin aksiyon potansiyeli bittikten sonra birkaç milisaniye için orijinal membran istirahat potansiyelinden daha da negatif oluşu dikkati çekmektedir. Buna "pozitif artpotansiyel" ya da hiperpolarizasyon adı verilmektedir. Pozitif artpotansiyel isminin kullanılması yanlış anlaşılmalara neden olmaktadır. Çünkü pozitif artpotansiyeli aslında istirahattan daha negatiftir. Pozitif denmesinin sebebi eskiden ilk olarak potansiyel ölçümlerinin sinir membranından değil dışından yapılmasına dayanır. Böyle ölçümlerde bu potansiyel pozitif tarafa kayma şeklinde kaydedilir. Pozitif artpotansiyelin başlıca nedeni, membranda repolarizasyon olayı tamamlandıktan sonra birkaç potasyum kanalının birkaç milisaniye açık kalmasıdır. Böylece potasyum iyonları sinir lifinden dışarı çıkarak içeride pozitif iyonları daha da eksiltip negativiteyi arttırmaktadır (33).

Aksiyon potansiyeli gerçekleşirken hücre içinde ve dışındaki diğer iyonlarda da değişiklikler olmaktadır. Sodyum kanalları aktive edildiği sırada interstisyel sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonun voltaj düzeyi üzerine etkisi çok büyüktür. Kalsiyum iyonları eksikliğinde sodyum kanalları membran potansiyelinin normal istirahat düzeyi üzerine hafifçe yükselmesiyle kolayca aktive olur. Böylece uyarılabilirliği çok artan sinir lifleri bazen istirahat durumunda kalmayarak hiçbir uyaran olmadan tekrarlayan uyarılar gösterirler. Periferik sinirlerin çoğunda spontan deşarjların meydana gelmesi için kalsiyum konsantrasyonunun normalin

%30–50 altına inmesi yeterlidir. Bu deşarjlar kaslarda “tetani” denilen kasılmalara neden olurlar. Kalsiyum iyonlarının sodyum kanalları üzerine olan etkisi, kalsiyum iyonlarının sodyum kanalları dış yüzüne tutunup kanal proteininin elektriksel durumunu değiştirerek kapıları açmak için gerekli voltaj düzeyini yükseltmeleri şeklindedir. Akson içerisinde membranı geçemeyen birçok negatif yüklü iyonlar vardır. Bunlar arasında protein molekülleri, birçok organik fosfat bileşikleri, sülfat bileşikleri vb. sayılabilir. Liflerin içindeki negatif yükten membranı geçemeyen bu maddeler sorumludur. Klorür iyonları ise istirahat halindeki membranda sodyum ve potasyum iyonları gibi az miktarda sızma gösterir. Normal sinir lifinde potasyum iyonlarının hemen yarısı kadar hızda, klorür iyonu difüzyona uğrar. Ancak klorür iyonları aksiyon potansiyelinin oluşumu sırasında pasif kalırlar. Aksiyon potansiyeli sırasında klorür sızma kanalları geçirgenliğinde anlamlı bir değişiklik olmaz. Membranın iç yüzeyindeki negatifliğin geçici olarak kaybı sonucu az miktarda klor iyonu sinir lifinin içine difüzyona uğrar. Klor iyonlarının bu hareketi aksiyon potansiyeli sırasında voltaj değişikliğindeki zamanlamayı hafifçe değiştirse de esas olayı etkilemez (33).

Sinir lifi boyunca her impuls iletisi membranın içi ile dışı arasında sodyum ve potasyum konsantrasyonları arasındaki farkı azaltır. Çünkü depolarizasyon sırasında sodyum iyonları içeriye, repolarizasyonda da potasyum iyonları dışarıya difüzyona uğrarlar. Tek bir aksiyon potansiyelinin bu etkisi ölçülmeyecek kadar küçüktür. Bu nedenle konsantrasyon farkı aksiyon potansiyelinin iletisini durduracak bir düzeye inmeden sinir lifinde 100000-500000 impuls iletebilir. Böyle olsa bile membrandaki sodyum ve potasyum farkları zamanla tekrar sağlanır. Bunu sağlayan sodyum-potasyum pompasıdır. Sodyum potasyum pompasının çalışması için enerji gerektiğinden sinir liflerinin bu tekrar yüklenme işlemi bir aktif metabolik olaydır. Gerekli enerji adenozin trifosfattan (ATP) sağlanır (33).

#### **2.4 PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI**

Periferik sinir yaralanması sonucu uyarı iletim elemanlarının ve aksonal devamlılığın kaybını ile sinir iletiminin aksaması ya da engellenmesi meydana gelir. Yaralanan bölgenin proksimal ve distal ucunda, hedef organlarda

dejeneratif değişiklikler oluşur. Sunderland(34) (Şekil 8), bu yaralanmaları 5 gruba Seddon(16) ise 3 gruba ayırır. Günümüzde yaralanmalar 6 alt grupta incelenir.

1. *Birinci derece*: Aksonal devamlılığın mevcut olduğu, demiyelinizasyonun eşlik edebildiği, kompresyon yada iskemi sonucu oluşun lokal iletim bloğudur. Genelde 2–3 haftada tamamen iyileşir.

2. *İkinci derece*: Aksonal devamlılığın bozulduğu ancak destek yapıların (endonörium, perinörium, epinörium) sağlam kaldığı yaralanma şeklidir. Wallerian dejenerasyonu oluşur. İyileşme aylar sürebilir.

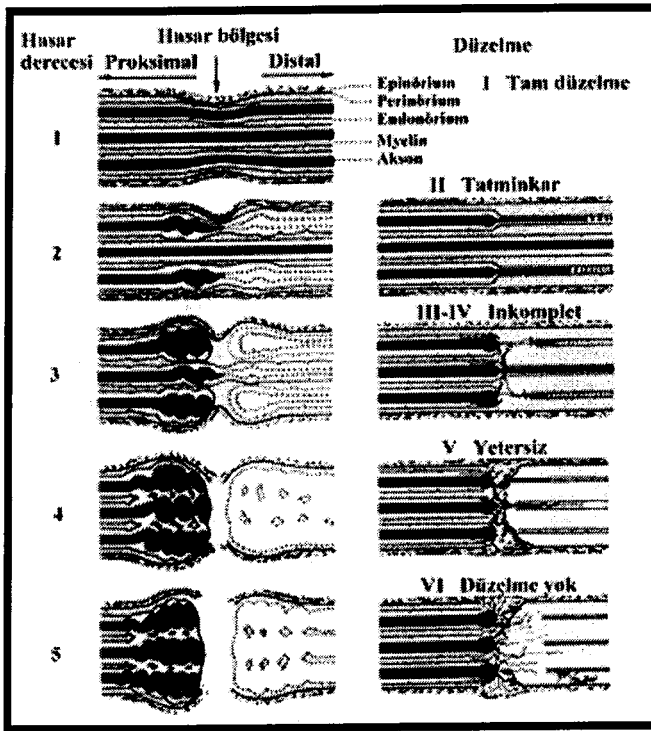
3. *Üçüncü derece*: Aksonal hasarlanmanın yanında endonöriumunda ayrılmış bulunduğu hasarlanmadır. Epinörium ve perinörium sağlamdır. İyileşme

interfasiküler fibrozisin etkileme derecesine bağlı olarak zayıf ile tam arasında değişebilir.

4. *Dördüncü derece*: Aksonal ve endonöral hasarla beraber perinörium ve tüm destekleyici unsurların bozulduğu yaralanmadır. Epinörium sağlamdır. Sinir genellikle sertleşmiş ve genişlemiştir.

5. *Beşinci derece*: Tam kesi ile periferik sinir devamlılığını tamamen kaybetmiştir (Şekil 8).

6. *Altıncı derece*: Birinci dereceden dördüncü dereceye kadar olan unsurların bir



Şekil 8: Periferik sinir yaralanmaları (Sunderland) (35)

kombinasyonudur. Korunmuş duyu fasikülleri olabilir.

Seddon, periferik sinir yaralanmalarını üç gruba ayırmıştır;

- 1-Nöropraksi,
- 2-Aksonotmezis,
- 3-Nörotmezis.

### 2.4.1 Nöropraksi

Darbe sonucu kontüzyon tarzı yaralanmaların, künt travmanın, hafif kompresyonun, iskemi veya sinirin aşırı derece gerilmesinin yol açtığı periferik sinir yaralanmasıdır. Uzun süre bacak bacak üstüne atmak sonucu ortaya çıkan peroneal sinir felci ve cumartesi gecesi felci (saturday night palsy) hafif derecede kompresyonun yol açtığı nöropraksiye örnek olarak verilebilir. Nöropraksidede oluşan patoloji, biyokimyasal yapıdaki değişiklik ve myelin tabakasının etkilenmesine bağlıdır. Palpasyon ve inspeksiyonda sinir normaldir, hatta mikroskopide normal olabilir. En kötü ihtimal ile silindirik akson korunur segmental demyelizasyon ortaya çıkar. Nöropraksidede fokal iletim bloğu mevcuttur. Geçici iskemi veya basıya bağlı olarak gelişebileceği gibi fokal demyelinizasyon sonucu da oluşabilir. Nöropraksidede görülen duyu kaybı, duyu zayıflaması, aksonal kesilerdeki gibi ciddi olabilir. Elektrofizyolojik değerlendirmelerle aksonal devamlılığın tespiti çok önemlidir. Ancak akut durumlarda bunu ayırmak mümkün olmayabilir. Bu sırada distal sinir ucu boyunca ileti mümkündür.

Bu ara dönemde yapılan çalışmalar, iletim özelliklerinin fokal anormallikten çok, süreklilik kaybına bağlı iletimin durması şeklinde olduğunu göstermektedir. Birkaç aksonda görülen sürekli iletim, sinir devamlılığının işareti olup, cerrahi girişim olmaksızın fonksiyonel iyileşmenin olabileceğini düşündürür. Çünkü EMG'de aksonal devamlılığın kaybı olmaksızın, fonksiyon paralizisine neden olan lezyonlar sinirin sıkışması sonucudur ve demyelinizasyonla ilgilidir. Tanı ve tedavide sinirde oluşan hasarın nasıl ortaya çıktığı önemlidir (16).

### 2.4.2 Aksonotmezis

Akson ve myelin devamlılığının kaybı ve destek dokunun korunması ile karakterizedir. Anatomik olarak epinörium, perinörium, endonörium tüpleri korunmuştur. Fakat hasarın distalinde dejenere aksonlarda Schwann hücreleri proliferasyonu ve makrofajlar görülür. Hasarın derecesine göre distalde myelin tabaka ve aksonal devamlılığın kaybına Wallerian dejenerasyon eşlik eder. Hasarın hemen proksimalındaki segmentte iletimin azalması, akson ve myelin çapındaki azalmaya bağlıdır. Fibrilasyon, innervasyon kaybından 2–3 hafta sonra

başlar. İstemli hareket yapılmak istendiğinde kas aksiyon potansiyeli yoktur. Stimülasyonun distalinde hareket oluşmaz (16).

### 2.4.3 Nörotmezis

Nörotmezisde akson, endonörium, perinörium ve epinörium devamlılığı yoktur. Wallerian dejenerasyon vardır (16). Periferik sinir kesisinde sinir hücresinin gövdesinde ve proksimal uçta değişiklikler olur. Aksonun kesilmesini takiben nöron gövdesi ölebilir ya da nöronda anatomik ve fonksiyonel değişiklikler başlar. Hücre gövdesi hacminde artma, nükleusun merkezden perifere doğru göçü, stoplazmada bazofilik cisimciklerin kaybı meydana gelir. Hücre, rejenerasyon için gerekli maddelerin sentezini hızlandırır. Kesik nöronlarda uyarılabilme ve iletim fonksiyonundan ziyade onarım ön plandadır (26). Aksonal rejenerasyon için gerekli mikrotübül ve mikroflaman sentezi artar. Kesik sonrası proksimalde görülen dejenerasyon, retrograd olarak en yakın Ranvier noduna kadar ilerler. Yine kesik uçta perinöriumun kesilmiş ya da yırtılmış olması, ödemli fasiküllerin düzeninin bozulup dağılmasına yol açar. Hücre içerisinde elektrolit dengesi bozulur ve kesik uçtan protein kaybı olur.

Periferik sinir kesisini takiben distal sinir ucunda da dejenerasyon olur. Bu dejenerasyon ilk kez Waller (1850) tarafından tanımlandığı için *Wallerian Dejenerasyonu* adı verilmiştir. Bu işlem ile aksoplazma ve myelin debris ortamdan uzaklaştırılır. Kesik sonrasında açığa çıkan proteolitik enzimler lizisi başlatır. Bunu, yaralanmadan yaklaşık 10–14 saat sonra açığa çıkan Schwann hücre proliferasyonu izler ve yaklaşık iki hafta sürer. Bölgeye fibroblast göçü ile debris temizliği aylarla ifade edilen sürede tamamlanır. Prolifere olan Schwann hücreleri rejenerasyon için gerekli myelin sentezini gerçekleştirirler. Bazal membran ile sarılı Schwann hücre kolonileri endonöral tüpleri oluşturur, rejenerasyon aksonlara kılavuzluk yaparlar (36).

Periferik sinir kesisini takiben hedef organ dejenerasyonu adı verilen değişiklikler olur. Hedef organ, hareketle görevli kas dokusu veya duyu işleviyle görevli deridir. Denervasyon sonucu her iki türden hedef organda da dejenerasyon görülebilir. Duyu siniri kesisinde reinnervasyonun varlığı klinik test



ve subjektif duyum ifadelerine dayalı olarak saptanmaya çalışılır. Deride deinnervasyon sonrasında trofik değişiklikler gözlenir. Duyusal reinnervasyon çalışmalarında, yeterli innervasyon elde edilebilmesi için hedef organın ne kadar süre deinnerve kalacağı ile ilgili bir bilgi yoktur. Çok uzun süreli deinnervasyon sürelerinde dahi reinnervasyonu takiben yeterli duyu elde edilebilmiştir. Duyu sinirlerindeki reinnervasyonda, koruyucu duyunun geri gelmiş olması ve iki nokta ayırım testi ile ortaya konan iki nokta ayırımının olabildiğince küçük olması arzu edilir (37).

Hedef organ kas ise, liflerde atrofi gözlenir. Atrofi başlangıçta çok hızlı seyrederek, dördüncü aydan sonra daha düşük hızlara iner, 4.-5. aylardan sonra % 80–90 atrofi gerçekleşmiş olur. Deinnervasyon iki üç yıldan fazla sürerse, deinnerve kas fibrozise gider, çeşitli faktörler de fibrozise eklenirse kontraktürle sonuçlanır (17,26,34).

Periferik sinir kesisi sonrası akson rejenerasyonunun temel mekanizmaları hakkındaki bilgi birikimi giderek artmaktadır. Aksonal tomurcuklanmayı başlatarak rejenerasyonu sağlayan mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Rejenerasyon işleminde aksonlar, nöronal olmayan hücreler ve ekstraselüler elemanlar rol oynar. Diğer taraftan yaralanma bölgesindeki nörotrofik (humoral) faktörlerin rejenerasyon etkileri deneysel olarak yoğun şekilde araştırılmaktadır (30,38,39).

## 2.5. PERİFERİK SİNİR REJENERASYONU

Fonksiyonel bir sinir rejenerasyonu için üç önemli işlemin başarı ile tamamlanması gereklidir.

1. Aksonal kesisi sonrası nöron gövdesi canlı kalmalıdır.
2. Bu nöronlar proksimal uçtan aksonu rejenere etmeli ve rejenere akson ucu distal sinir güdüğüne girmelidir.
3. Rejenere aksonlar proksimal güdükten çıkıp kendilerine ait doğru uç organ hedefleri ile birleşmelidir (26).

Kesinin proksimal ucunun en distalindeki Ranvier düğümü düzeyinde Schwann hücrelerinin kontrakte olması ile aksonal tomurcuklanma başlar. Dejenere sinir kılıflarından ve deinnerve dokulardan salınan trofik faktörlerce

akson rejenerasyonunun tetiklendiğine inanılmaktadır (26,30,39). Bu tomurcuklanma ise hücre elemanları ile birlikte yaralanmadan 24 saat sonra başlar. Tomurcuklanma birden fazla sayıda kollateraller şeklinde olabilir. Rejenere aksonlar, distal uçtaki endonöral tüpler içine doğru ilerler. İlerlemenin hızı canlı türlerine göre değişir. Rejenere aksonlar ve kollateralleri distaldeki endonöral tüplere birbirinden bağımsız olarak rastgele girerler. Maalesef her aksonal rejenerasyon normal sinir fonksiyon ve morfolojisi ile sonuçlanmaz. Akson uçları kesi hattını geçemez veya distaldeki endonöral tübe giremezse nöroma oluşturur ya da fonksiyonel reinnervasyonu oluşturamazlar (12).

Duyusal rejenere bir aksonun kollateralleri ya da aksonun kendisi farklı duyu reseptörlerine gidebileceği gibi, motor aksonlar da duysal endonöral tüplere girerek uygunsuz duyu-motor reinervasyonuna neden olabilir (12,26).

Rejenere aksonun çevresini kuşatan Schwann hücreleri hem aksonun büyümesini indükler, hem de proksimalden distale remyelinizasyonu başlatır. Promyeline lifler, doğru hedef organa ulaştıktan sonra süreç içinde maturasyonunu tamamlar ve proksimalden distale doğru akson çapı artar. Ancak hiçbir zaman kesi öncesi miyelin kalınlığı ve akson çapına erişemezler. Bu sırada promyeline rejenere aksonlara uygulanan bası ve mikrotravmalar, kılıf kalınlığı ve akson çapının daha alt düzeylerde kalmasına neden olur (40). Sinir rejenerasyonunda sinir hücrelerinin yaşamını ve büyümesini destekleyen hümmoral faktörlere nörotrofik faktörler, büyüyen ve rejenere olan sinir uçlarına yapışarak onların büyüme yönünü etkileyen faktörlere ise nörotropik faktörler denir. Temel nörobiyolojideki hızlı gelişmeler, periferik sinirin aksonal rejenerasyonunu içeren moleküler mekanizmalara yeni görüşler getirmektedir. Son çalışmalar, rejenerasyon ve aksonal uzamada hücre adhezyon moleküllerinin, büyüme faktörlerinin ve reseptörlerin önemli rolleri olduğunu göstermiştir. Nörotrofik faktörlerin, lif maturasyonu, uygun ve doğru rejenerasyonu kolaylaştırmadaki etkileri vurgulanmaktadır (39).

## 2.6. SİNİR KONDUİTLERİ

Sinir defektlerinin tedavisinde altın standart, otolog sinir grefti kullanımıdır

**Sinir Defektlerinin Tedavisinde  
“OTOLOG SİNİR  
GREFTİ” kullanımıdır.**

(41,42). Vücutta alınacak yeterli miktarda sinir grefti bulunmaması ve donör alan morbiditesi nedeniyle bir çok otolog ve

nonotolog sinir konduit modeli geliştirilmiştir. Bir sinir konduiti sinir hasarının proksimal ucunda aksonal filizlenmeye izin vermeli, distal uçtan salınan büyüme faktörlerinin difüzyonunu sağlamalı ve skar formasyonuna engel olmalıdır. Bu amaçlar çerçevesinde, araştırmalar, mevcut olan doğal ve sentetik materyallere odaklanmışlardır. Ancak bu materyallerin otolog sinir greftlerinin performansını yakalaması sağlanamamıştır. Son zamanlarda, eldeki materyalleri kombine ederek yeni sinir konduiti oluşturulmaya ve sentetik olmayan nonotolog konduitle karşı oluşan immün cevabı minimize etmeye çalışılmaktadır (43). Günümüze kadar araştırılmış sinir konduitlerinin listesi aşağıda verilmiştir (43).

Sinir greftleri ve sinir konduit materyelleri:

### **Otolog doku greftleri**

1. Sinir greftleri (altın standart) (41,42)
2. Ven greftleri (44-46)
3. Kas greftleri (47,48)
4. Epinöral kılıf (49)
5. Tendon greftleri (50)
6. Mezotelial çember (51,52)

### **Nonotolog / asellüler greftler**

1. Allogreft ve immunsupresyon (53)
2. Asellüler allogreftler ve xenogreftler
  - Termal desellülerizasyon (54,55)
  - Radyasyon tedavisi (56,57)
  - Kimyasal desellülerizasyon (58,59)
3. İnce barsak mukozası (60,61,62)
4. Amnion zarı (63,64,65)

### **Sentetik olmayan moleküllerden oluşan materyaller**

1. ESM proteini içeren materyaller
  - Fibronektin (66, 67)
  - Laminin (68, 69)
  - Kollajen (70-72)
2. Hyaluronik asid bazlı materyaller (73)
3. Fibrin / fibrinojen (74,75)
4. Diğer materyaller (aljinat, agaroz... ) (76-78)

### **Sentetik materyaller**

1. Emilebilen sentetik materyaller
  - Poli(laktik asid) (PLA) (79,80)
  - Poli(laktik-ko-glikolik asid) PLGA (81)
  - Poli(kaprolaktone) (82,83)
  - Poli(üretan) (84)
  - Poli(organo)fosfazen (85)
  - Poli(3-hidroksibutirat) (86)
  - Poli(etilen glikol) "glue" (87,88)
  - Biodegradable cam (89,90)
2. Elektriksel aktif materyaller
  - Piezoelektrik (91)
  - Elektriksel konduksiyon (92)
3. Emilemeyen sentetik materyaller
  - Silikon (93,94)
  - Gore-Tex veya ePTFE (95-97)

#### **2.6.1. Otolog doku greftleri**

Otolog doku greftlerinin sinir defekti onarımında geniş bir kullanım alanı mevcuttur. Otolog doku greftlerinin doku uygunluğunun yapay dokulardan daha iyi olması, daha az toksik olmaları, hücre adezyon ve migrasyonunu destekleyen yapılarının olması gibi avantajları vardır. Bunların yanında, elde edilmelerinde potansiyel zorluklar içermektedirler. Şimdiye kadar yapılan deneysel ve klinik

çalışmalarda birbirinden çok farklı otolog doku grefti, sinir defektlerinin onarımında denenmiştir.

*Sinir greftleri:* Otolog doku greftleri arasında sinir defeklerinin onarımında en iyi sonuçları veren sinir greftleridir ve bu alanda ki tedavilerde altın standart olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle araştırılan bir konduit modeli öncelikle sinir greftiyle karşılaştırılmalıdır. Ancak insan vücudunda sınırlı sayıda sinir grefti bulunması, geniş defekleri tamir etmede zorluklar çıkarmaktadır. Duyusal sinirin farklı fasiküler yapısı ve geniş çaplı sinir greftlerinde nekroz oluşması karşılaşılan diğer problemlerdir. Sinir greftleri, sural ya da safenöz sinir gibi birkaç kutanöz sinirden elde edilebilir. En çok kullanılan sinir grefti, sural sinirdir. 40 cm uzunluğunda alınabildiği ve 2-3 cm çapa kadar ulaşan sinir greftleri elde edilebildiği rapor edilmiştir (34).

*Ven greftleri:* Ven greftlerinin, küçük sinir defektlerinin tedavisinde kullanımı oldukça popülerdir. Sinir kılıfına benzer bir doku kompozisyonuna sahip olması, sinir rejnerasyonuna izin vermesi ve önemli nörotropik faktörleri sağlaması avantajları arasındadır. Lamininden çok zengin bir bazal tabakası bulunmaktadır. Media tabakası da anlamlı derecede laminin içermektedir. Adventisya ise primer olarak kollajenden oluşmaktadır. Ven konduit içerisinde başarılı bir şekilde sinir rejenerasyonunun ilerlediği, fare ve tavşan deneylerinde gösterilmiştir (98-102).

Otolog ven greftlerinde 3 cm'ye kadar sinir rejenerasyonun ilerlediği saptanmıştır (100). Daha uzun sinir defeklerinde sinir rejenerasyonu yetersiz kalmaktadır. Bu yetersizliğin temel faktörleri olarak; Schwann hücrelerinin konduit içerisinde eksikliği, ven greftinin zamanla kollabe olması ve fibrozis olarak sayılır. Bu nedenle 3 cm'den uzun sinir defektlerinde ven grefti konduitinin kullanılması önerilmemektedir (103-105).

1.5 cm üzerinde ki sinir defektlerinde ven greftleri kullanıldığında bu greftlerin içerisinden ilerleyen aksonların sayısı ve çapında azalma gözlenmiştir. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için metal spiral destekler kullanılması, kollajen içeren maddelerin ven lümenine yerleştirilmesi (106) ve ven grefti ortasına sinir segmenti eklemek için çalışmalar yapılmıştır (107).

Ven greftlerinin diğer bir dezavantajıda ven kapakçıklarıdır. Ters yönlü ven kapakçıkları aksonun ilerlemesine engel olabilir ve nöroma formasyonu ile

sonuçlanacak onarımlar ortaya çıkabilir (102). Bunu engellemek için donör venlerin valvsiz alanları greft olarak seçilebilir ya da ven ters çevrilerek kullanılır.

*Kas greftleri:* Periferik sinir rejenerasyonunda bazal lamina, sinirin rejenerasyon için tercih edeceği bir extrasellüler matrix içerirse, sinir rejenerasyonu için çok uygun bir iskelet yapı sağlanmış olur. Kas tüpleri, Schwann hücrelerinin proksimal uçtan migrasyonu ve distal uçtan salınan nörotropik faktörlerin proksimal uca ulaşımı için açık bir pasaj sağlar. Denatüre kas greftlerinin deneysel çalışmalarda 4 cm' ye kadar olan periferik sinir defektinin onarımında etkili olduğu gösterilmiştir (108-113). Bazı araştırmacılar, kas bazal lamina greftlerinin sinir tamirinde sinir greftleri kadar başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle duyuusal yeniden yapılanmada önemli avantajlar sağlamaktadırlar (114).

Bu amaçla; soleus ve adduktor magnus (108), masseter (113), ekstensör kauda internus kası (115), gracilis (116), gluteus maksimus (117) kasları kullanılmıştır. Denatüre kası elde etmek için ardışık dondurma ve çözme işleri uygulanır. Kas dokusu farklı kimyasal solüsyonlara maruz bırakılır (108,118).

Kas greftlerinin bir diğer kullanımı da, diğer tübülerize otolog greftlerin içerisine (ven greft, tendon grefti) extrasellüler matrix olarak yerleştirilerek kullanımınıdır. Bu kullanım ile ilgili başlangıçta olumlu çalışmalar bulunsa da, son zamanlarda kontrol gruplarına üstün olmadıkları gösterilmiştir (119,120)

*Epinöral kılıf:* Epinöral kılıf tüpün 3 şekilde kullanımı tarif edilmiştir. Bunlar; epinöral kaydırma (121), epinöral turnover (122), tüp rezeksiyonu ve reformasyonudur (49). Ratların sayitik sinirlerinde yapılan çalışmalarda 7 ile 10 mm civarındaki sinir defektleri onarılabilmektedir. Donör alan morbiditesi olarak epinöriumda minimal adezyon saptanmıştır. Ancak bunun ileti hızına, yada sinir gövdesine bir zararı olmadığı belirtilmiştir. Donör alan, epinörium benzer bir tabakayla tekrar kaplanmıştır. Bu tekniğin nöral orjinli bir yapıyla sinir defektini onarımı, tamir alanına yakın donör alan kullanılması ve proksimal uçtan ayarlanabilir bir uzunluktan alınma gibi avantajları olsa da disseksiyonda ve epinöral kaydırmada teknik zorlukları vardır (122).

*Tendon greftleri:* Otolog bir sinir konduiti arayışı içerisinde olan araştırmacılar, tendon greftlerini de bu amaçla denemişlerdir. Ancak bu konudaki araştırmalar deneysel çalışmalardan ileriye götürülemediği. Başlangıçta izole tendon grefti

şeklinde olan kullanımlar, sonradan yerini tendonun (Chitosan) şitosan denen maddeyle bir film şerit gibi sarılmasıyla elde edilen tübüllerin kullanımına bırakmıştır. Şitosanın tek amacı tendona şekil vermek değildir. Laminin isimli protein, çok güçlü bir hücre adezyon molekülüdür ve sinir rejenerasyonuna izin verdiği saptanmıştır. Ancak bu proteinin, büyük bir molekül olması nedeniyle elde edilmesi zordur. Aynı zamanda laminin kanserojenik yapıdadır. Ancak bu proteinin nörojenik çeşitli zincirleri üretilip sinir rejenerasyonu için kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan "YIGSR, IKVAV" peptidleri şitosan yüzeyine kovalan bağlarla bağlanabilirler. Böylece şitosanlı tendon, sinir rejenerasyonu için elverişli bir ortama sahip olur. Ancak bu karmaşık kimyasal tepkimelerle elde edilen yeni konduit deney hayvanlarında sadece 15 mm'lik sinir defektlerinde başarılı olmuştur (123).

*Mezotelyal Çember:* Mezotelyal çember oluşturmak için ince metal spiral ile çevrili silikon tüp, ratların sırtına subkutan olarak implante edilmiştir. 3-4 hafta sonra silikon etrafında mezotelyal döşeme oluşmuştur. Silikon çıkarıldıktan sonra mezotelyal çember elde edilmiştir. Elde edilen mezotelyal tüp, rat siyatik sinirlerindeki 10 mm'lik defektlerin onarımlarında kullanılmıştır (51). Sinir defekti bölgesinde iyi derecede sinir rejenerasyonu saptanmıştır. Sinir morfolojisi ve iletim hızı otolog sinir greftleri ile karşılaştırılabilir düzeyde tespit edilmiş. Bunun nedeni, in vitro çalışmalarla ortaya konan NGF ile aynı nöronotrofik etkiye sahip olan mezotelyal çember sıvısının varlığına bağlanmıştır (124). Mezotelyal kılıf tekniği ayrıca primat modellerde kullanılmıştır. Maymunların ulnar sinirlerinde 3 cm defekt oluşturulmuş ve psödokılıf ile onarılmıştır. Histolojik incelemede 3 cm'lik defekt boyunca rejenerasyon olduğu gözlenmiştir. Morfolojik olarak sinir greftinden farklı olmasına rağmen, rejenerasyonun kalitesinin benzer olduğu iddia edilmiştir. Duyusal reseptörlerde de innervasyon varlığı gösterilmiştir.

### **2.6.2. Nonotolog / Asellüler Greftler**

Otolog dokuların sinir konduiti olarak kullanımlarındaki kısıtlamalardan dolayı çalışmalar, nonotolog doku ve ekstrasellüler matrikse dayalı materyallerin kullanımlarına yoğunlaşmıştır. Allojenik ve ksenojenik dokuların kullanımının, geniş doku örnekleri alınabilmesi ve hastada donör alan morbiditesi

oluşturulmaması gibi önemli avantajları vardır. Bununla birlikte bu dokuların kullanımı, bazı hastalıkların geçiş riskinin bulunması ve eşzamanlı immunosupresyon kullanımı ya da immünojenik komponenti ortadan kaldıracak işlemlerin uygulanması gibi dezavantajları da beraberinde getirmektedir. İntakt nonotolog dokuların, klinik kullanım için daha az immünojenik hale getirilmeleri ile ilgili birçok yöntem üzerinde çalışılmıştır. Bu metotlar, immünojenik hücrelerin destrüksiyonu ya da uzaklaştırılması ve boşluklar arasında bulunan ekstrasellüler matriksin (ESM) korunması üzerine odaklanılmışlardır. Termal teknikler (54,55), radyasyon (56) ve kimyasal işlemler (58,59) immünitinin azaltılması için geliştirilen metotların başlıcalarıdır.

Bu yöntemlerden en sık kullanılanı termal tekniklerdir. Termal teknikler, temel olarak hücreleri öldürüp parçalara ayırmak için dondurma ve çözme işlemlerinin ardışık uygulamalarında ibarettir. Sinir greftlerinin termal teknikle işlenmesi sonucunda nonimmünojenik hale geldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bu teknikte ESM tipik olarak hasara uğramakta ve hücre kalıntıları implantın yerleştirilmesi sonrası gelişen inflamasyonla tam olarak uzaklaştırılmamaktadır.

Radyasyon uygulanmasında ise ESM üzerinde rölatif olarak daha az hasar meydana gelmekte, ancak sellüler komponentlerin uzaklaştırılması konusunda yetersiz kalınmaktadır (57). Hücresel debrisin tam olarak uzaklaştırılması konusunda daha etkili bulunan birkaç kimyasal teknik geliştirilmiştir. Özellikle son zamanlardaki yaklaşımla deterjan kombinasyonlarının kullanımı ile hücresel arınmanın iyi bir şekilde gerçekleştirildiği ve ESM yapılarının korunduğu gösterilmiştir (43).

Bu üç teknik de, daha önce başka hastalıkların tedavisi için kullanılan başka dokulardan edinilen deneyimlerle (125-129) geliştirilmeye çalışılmakta ancak gelinen son nokta ideal bir sinir grefti modeli oluşturmak için yeterli olmamaktadır.

*İnce barsak mukozası:* Ratların ince bağırsağında kollajen ve lamininden zengin olan seroza tabakası, lümen oluşturacak şekilde ters çevrilmiştir. Segmenter sarkolemmanın lizise uğraması için dondurma ve eritme işlemleri uygulanmıştır. Membran antijenleri %70 ETOH ile denature edilmiştir. 10 mm'lik rat siyatik sinir defektlerine bu bağırsak segmenti ile onarım uygulanmıştır. Lümen içerisine açıklığı korumak için salin enjekte edilmiştir. Otolog sinir grefti ile



karşılaştırıldığında barsak segmenti ile hızlı iletim hızı ve sayıca daha fazla akson elde edilmiştir (130).

Başka bir uygulama da ince barsak submukozasının konduit olarak kullanımınıdır (62). Intralüminal mukoza ve seroza intakt bir ince barsak submukoza elde edilmesi için kazanmıştır. Daha sonra ince barsak submukoza silindir ve rulo halindeki kullanımları, 7 mm defekt oluşturularak rat siyatik sinirlerinde uygulanmıştır. Asellüler rulo haline getirilmiş ince barsak submukoza greft olarak kullanıldığı zaman, rejenerasyon gözlenmiştir. İnce barsak submukozaına schwann hücreleri implante edildiği zaman artmış rejenerasyon saptanmış ve otolog sinir grefti ile elde edilen fonksiyonel iyileşmeye ulaşan iyileşme oranları saptanmıştır. Rulo şeklindeki yapı silindirik konduitle göre daha geniş yüzey sağlamakta olup aksonal rejenerasyona daha çok imkan sağlamaktadır. Hatta bu yapı, geçirgenliği ve aksonal migrasyon kapasitesi bilinen, daha çok ekstrasellüler matriks içeren bir molekül olsa dahi rulo şeklindeki ince barsak submukozaına üstünlük gösterememiştir. Ancak rulo halindeki konduitte, lamellalar arasındaki alanın kollabe olmasını önleyecek herhangi bir spacer bulunmamaktadır.

*Amnion tüp:* İnsan amniyotik membranı kollajen, laminin, fibronektin ve diğer bazal membran komponentlerinden zengindir. Çok düşük antijeniteye sahip hazır doğal bir materyaldir. Amniyotik tabaka fetal yüz iç tarafa bakacak şekilde rulo haline getirilerek 10 mm uzunluğunda siyatik sinir defekti olan ratlarda kullanılmıştır (4). Neovaskularitesi olan normal çaplı düzgün bir sinir dokusunun defekti geçtiği görülmüştür. Morfolojik ve fonksiyonel sinir rejenerasyonun otogreft konduitler ile karşılaştırılabilir özellikte olduğu tespit edilmiştir. 25 mm'lik siyatik sinir defekti olan tavşan modellerinde amniyotik tüp konduite NGF/Hyaluronik asit uygulanmasının, daha fazla aksonal rejenerasyon kapasitesi içerdiği gözlenmiştir (131).

### 2.6.3. Sentetik Olmayan Moleküllerden Oluşan Materyaller

Araştırmaların büyük bir bölümü de saflaştırılmış ESM proteinlerinin ve glikozaminoglikanların sinir konduiti olarak kullanım potansiyellerine odaklanmıştır. ESM proteini olarak en çok araştırılan moleküller; laminin, kollajen, ve fibronektindir (132,133). Bu moleküllerin aksonal tamir ve ilerlemede rol oynayabildikleri gösterilmiştir. Bunların dışında ESM proteini olan çoğu proteoglikan ve glikozaminoglikanlarında nöral aktiviteyi düzenledikleri ve nöral uzamayı sağladıkları bilinmektedir (134,135). Bu ESM komponentleri, nöral köprü için aday olarak görünmektedirler. Laminin, fibronektin ve kollajenin bir sinir konduiti olarak kullanımları ile ilgili deneysel çalışmalar vardır (66-70,136-139). Örneğin içerisine laminin, fibronektin ve kollajen doldurulmuş silikon tüplerin boş silikon tüplerine göre 10 mm'lik rat siyatik sinirinde aksonal rejenerasyon üzerine daha olumlu etkileri olduğu görülmüştür (137). Yine mat ya da standart fibronektin konduitle, rat siyatik sinirlerinde 10 mm'lik defekte iyi sonuçlar vermiştir (136). Kollajen filamanlar ratlarda 20-30 mm'lik defektlerde kullanılmışlardır (70,138). Yine manyetik alan kullanılarak ayrıştırılmış kollajen fibrillerinden oluşan konduitle, randomize kollajen fibrillerine göre daha avantajlı olduğu belirtilmiştir (71,72). Porlu kollajen-glikozaminoglikan içeren kollajen tüplerin ise Schwann hücre migrasyonu ve nöral migrasyon yönlerinden daha avantajlı sonuçları olduğu rapor edilmiştir (140,141). Hyaluronik asid (73), fibrinojen (74), fibrin jel (75), peptid çatı (144), aljinat (76), agaroz (77,145) ve şitosan (102) sinir tamiri yönünden araştırılmış diğer moleküllerdir.

### 2.6.4. Sentetik Materyaller

Araştırmacılar son olarak sinir tamiri için kullanılabilecek bazı sentetik materyalleri tanımladılar. Kimyasal ve fiziksel özelliklerinin sinir konduiti olarak uygulanımları için spesifik hale getirilebilmeleri, sentetik materyalleri cazip hale getirmiştir. Bununla beraber bu materyallerin biyouyumlulukları, halen aşılammış bir problemdir. Vücudun immün sistemi, her materyal için değişik bir savunma mekanizması geliştirmektedir. Vücudun immün sistemi tarafından tolere edilebilen sentetik materyaller ise hücre adezyonu ve doku tamiri için uyumsuz moleküllerden oluşmaktadır. Bir sentetik materyalin, bir sinir konduiti olarak

kullanılması için bir takım özellikleri üzerinde bulundurması gerekmektedir. Bu özellikler; (a) İstenilen çapta bir konduit elde edilebilmeli b) Sterilize edilebilir olmalı (c) Kopmamalı (d) kolay manupüle edilebilmeli ve kolay suture edilebilmeli şeklinde sıralanabilir. Kalıcı materyallerin yüksek bir enfeksiyon riski bulunması,

<b>Sentetik Sinir Konduitlerinde Bulunması Gereken Özellikler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓İstenilen çapta bir konduit elde edilebilmeli</li> <li>✓Sterilize edilebilir olmalı</li> <li>✓Kopmamalı</li> <li>✓Kolay manupüle edilebilmeli</li> <li>✓Kolay suture edilebilmeli</li> <li>✓Bükülebilir olmalı</li> <li>✓Kollapsa karşı dirençli olmalı</li> <li>✓Degrade olabilmeli.</li> </ul>

kronik inflamatuvar cevabı provoke etmeleri, siniri baskılayan özellikleri bulunması gibi dezavantajları vardır. Bu nedenle bir sinir konduitinin, sinir rejenerasyonuna izin veren bir molekülden yapılmış olması önemlidir. Aynı zamanda konduitin uygulanmasından sonraki süreçte sinir kanalının

şeklini koruması ve kollapsa karşı dirençli olması da gerekmektedir. Ayrıca bu özelliklere ek olarak bir sinir konduitinin yarı geçirgen ve düz bir iç yüzeyinin olması gerektiğini de belirtilmiştir (144).

Sinir rejenerasyonunu sağlamak için bir çok sentetik materyal tanımlanmıştır. Poli(glikolik asit) (PGA), Poli(laktik asit) (PLA) ve Poli(Laktik-ko-Glikolik asit) (PLGA) (81,145) gibi Poli(esterler) ilk tariflenmiş sentetik polimerlerdir. Bu materyaller kolay işlenen biyodegradeybil özellikte, FDA tarafından onaylanmış, kolay bulunan materyallerdir. Bu konduitlerin araştırmaları, halen devam etmektedir. İçlerinin köpük şeklinde işlenmesinin, Schwann hücrelerinin tomurcuklanmasına izin verdiği gözlenmiştir (79,80). Poli(kaprolaktons) gibi diğer Poliesterlerinde aksanal rejenerasyonu destekledikleri gösterilmiştir (82,83,85). Biyodegradeybil poli(üretan) (84), poli(organofosfazen) (85), Metasrilata dayalı hidrojeller (148) ve poli(3-hidroksibutirite) (86) gibi poliesterlerde de konduit olabilme kapasitesi görülmüştür. Biyodegradeybil cam tüpte yapılan çalışmalar iyi sonuç vermemiştir (89,90). Bu konudaki ileri araştırmalar, lifli yapıda ya da üç boyutlu kanalları olan daha az porlu (unique pores) sinir konduitleri oluşturma yönündedir. Araştırmalar, elektriksel yüklemelerin birkaç doku tipi için hücresel diferansiyasyonu stimüle edici yönde anlamlı sonuçları olduğunu göstermiştir.

Polivinilidin floridte (PVDF) piezoelektriğin (91), polipirolde elektrik akımının (92) kullanılmasının sinir uzamasını anlamlı derecede artırması elektriksel yüklenmenin faydalarına örnek olarak verilebilir. Hyaluranik asit gibi biyolojik kökenli materyallerin modifikasyonu ile oluşan konduitler, daha interaktif biyomateyallerdir (147).

Birçok nondegradeybil sentetik materyaller sinir konduiti olarak olarak kullanılmıştır. Bunların başlıcaları; Poli(tetrafloretilen) ya da EPTFE (Gore-Tex) (95-97) ve klinik uygulamaları da rapor edilmiş olan silikondur (93). Silikonun konduit olarak kullanımı ile ilgili çalışmalarda sinir rejenerasyonunun bu konduitin içini kapladığı görülmüştür (94,150). Bununla beraber geçirgenliği olmadığı kabul edilen ve inert bir madde olan silikondan yapılan konduitlerle ratlarda yapılan çalışmalarda, 10 mm'den daha geniş sinir defektlerinde silikon tüpün yetersiz kaldığı gözlenmiştir (43). Bu nedenle yarı geçirgen, degrade olabilen materyallere yönelinilmiştir.

## 2.7. KONDUİT UYGULAMALARINDA MİKROÇEVRENİN RESTORASYONU

Sinir rejenerasyonu, mekanik olması yanında biyolojik bir olaydır. Optimal rejenerasyon için lezyonda uygun mikroçevrenin restorasyonunun sağlanması gereklidir. Basit tübülizasyonun başarısı, iki sinir ucu arasındaki mesafeye bağlıdır. Distal sinir ucu, uzayan aksonlar için onlara yol gösterici kemotaktik bir çekim oluşturur. Bu tropizm defekt uzunluğu ile ters orantılıdır ve 0.8 – 1.0 cm den fazla olan aralıklarda rejenerasyon aksonlarda etkili olamamaktadır. Konduitlerde Schwann hücreleri, proksimal sinir ucundan distal sinir ucuna doğru göç etmektedir. Ancak daha uzun sinir defektlerinde, Schwann hücre göçü ve sonuçta oluşan myelinizasyon sınırlıdır. Konduitlerin uzunluğunu ilgilendiren diğer bir durumda konduitin, elastisitesi düşük olan venlerde görüldüğü gibi kollabe olmasıdır. Farelerde 6 mm (149,150), ratlarda 15 mm (151-153), tavşanlarda 30 mm (100) ve insanlarda 50 mm'den (154) daha büyük defektlerde başarısızlık gözlenmiştir. Bunu engellemek ve uzun defektlerde daha iyi iyileşme sağlamak için sinir konduitleri değişik yöntemlerle mikroçevre restorasyonuna maruz bırakılmıştır.

### 2.7.1. Schwann Hücre İmplantasyonu

Schwann hücreleri, uzayan rejenere aksonların içerisinde geçtiği ve periferik hedeflerine ulaştıkları önemli bir mikroçevre ögesidir. Bundan dolayı Schwann hücreleri mitozunu ve göçünü artıran veya greftin schwann hücreleri ile dolmasını sağlayan durumlar grefter boyunca gözlenen aksonal rejenerasyon oranını artıracak ve konduitletlerin maksimum kullanılabilir uzunluğunu artıracaktır. Canlı Schwann hücresi içermeyen konduitletlerde, daha zayıf aksonal rejenerasyon gözlenmektedir (118,155-158).

Schwann hücresi içeren sinir konduitletleri, 10 mm uzunluğundaki defektlerin onarımında kullanılmıştır. Schwann hücrelerinin polyethylene tüp iç duvarına tek katlı tabaka şeklinde döşenme ve yine kas greftine enjekte edilme şeklindeki uygulamaları, ratlarda 20 mm.'lik periferik sinir defektlerinde başarılı olmuştur (116,159). Tavşanlarda jelatin içerisine schwann hücresi suspanse edilmiş polyglycolik asit konduitletleri ve otojen schwann hücresi ile suspanse edilmiş ven greftleri 30 mm üzerindeki gaplerin onarımında kullanılmıştır (160,161). Otojen schwann hücrelerinin izolasyonu sonrası venöz konduitletlere konularak yapılan 2 aşamalı işlem ile 60 mm'lik tavşan peroneal sinir defekti onarımında histolojik olarak mükemmel sonuçlar elde edilmiş (162). Ancak fonksiyonel değerlendirme yapılmamıştır.

Bir başka önemli nokta ise schwann hücrelerinin sağkalımı ve çoğalmasındır. Bu noktada NGF'nin üretiminin Schwann hücrelerin uygulamalarında schwann hücrelerinin besinlere yarışmalı bir şekilde ulaşımıyla sonuçlanan schwann hücre dansitesinin ayarlanmasında önemli rolü vardır. Heterojen hücreler rejenerasyonu baskılayabilen immün cevap oluşturdıklarından, hasarlı bölgede canlı kalan schwann hücrelerinin kullanılması avataj sağlayacaktır. Günümüzde hasarlı insan periferik sinirindeki canlı kalan Schwann hücrelerini izole etmek ve çoğaltmak mümkündür.

### 2.7.2. Büyüme Faktörlerinin Kullanımı

Konduitletleri, büyüme faktörleri ve ekzojen matris molekülleri ile takviye etmenin 15-20 mm genişliğindeki sinir defektlerinde rejenerasyonu hızlandırdığı görülmüştür. Fibronektin, laminin ve kollajen eklenmesinin ise rejenerasyonu ve

onarılabilen kritik defekt uzunluğunu artırdığı gözlenmiştir (52,163,165,166). Konduitlerdeki sinir rejenerasyonunu artıran büyüme faktörleri şunlardır: Nerve growth factor (NGF) (167,168,169), asit ve baz fibroblast growth factor (FGF) (170), Brain derived neurotrophic factor (BDNF), Insulin like growth factor (IGF), Ciliary neurotrophic factor (CNTF) ve Transforming growth factor (TGF) (171).

### **2.7.3. Vaskülaritenin Arttırılması**

Vasküler endotelial büyüme faktörü uygulaması veya konduit içerisine kan damarlarının yerleştirilmesi ile vaskülariteyi artırma işlemleri daha iyi fonksiyonel iyileşme ve uzun defektlerde artmış sinir rejenerasyonu ile sonuçlanmıştır (172, 173).

## **2.8. KONDUİT MATERYALLERİNİN BİRLİKTE KULLANIMI**

Her konduit modelinin kendine ait avantajları ve dezavantajları olduğu için değişik greftlerin kombine edilmesi ile bazı dezavantajlar giderilmiş ve daha dahaiyi sonuçlar elde edilmiştir. Ven greftinin kas lifleri ile doldurulması, ven greftinin kollabe olmasını engelleyerek rejenere olan aksonlar için daha iyi ortam sağlar. Kas etrafındaki ven, kas liflerinin dağılmasını önleyerek skar oluşumu engellenir ve rejenere olan aksonlara daha iyi kan dolaşımı sağlanır (174). Geniş sinir defektinin bulunduğu durumlarda sinir segmenti ile konduitlerin birleştirilmesi yöntemleri olan "interpoze"(175) veya "stepping stone"(176) şeklindeki onarımların etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer konduit kombinasyonlarına örnek olarak, sinir-kas sandviç greftinin kullanımında Schwann hücrelerinde artış (177), ve Poly L lactide epsilon caprolakton tüp içine yerleştirilmiş otolog denature kas dokusunun kullanımında kollajen ve longitudinal bazal membranın sağlandığı (178) gösterilmiştir.

## **2.9. İÇ YAPININ ŞEKİLLENDİRİLMESİ**

Konduitlerin çoğunluğu sadece rejenere aksonları saran iç yapısal desteği olmayan tüplerdir. Tüp içerisinde oluşan fibrin, matriks sinir uçları birleşinceye kadar absorbe olmaktadır. Bundan dolayı aksonal büyümeyi destekleyecek olan fibrin matriksini stabilize edebilen, kalıcı intrinsik iskeletten oluşan filamentlerin

konduitler içerisine yerleştirilmesi akılcıca olacaktır (179). Bu yöntem, geniş defektlerin bulunduğu durumlarda kullanılmış ve deneysel olarak başarılı bulunmuştur (180). İçerdiği maddeye bağlı fonksiyonel iyileşme sağlayan değişik yapılardaki filamentler test edilmiştir (181). Bu filamentlerin nrotropinler, nörotropik faktörler, adezyon molekülleri ve diğer matriks komponentleri ile kaplanması fikri çekici bir düşüncedir.

Konduitlerin biyolojik yapay iskeleti ile oynamak, canlı hücreler ve çeşitli büyüme faktörlerini kullanarak yapılan değişik uygulamalar sinir dokusu mühendisliğinin bir parçasıdır. Literatürde bu tür konduit uygulamalarının gelecekte otolog sinir greftlerinin yerini alacağını iddia eden yayınlarda bulunmaktadırdır (182).

## 2.10. KLİNİK UYGULAMADA SİNİR KONDUİTLERİ

Klinik kullanımda konduitlerin sahip olması gereken özellikler şunlardır:

- 1.evre dokular ile biyoyumluluğunun olması
- 2.Düşük antijenite
- 3.Minimal inflamatuvar uyarı
- 4.Aksonal rejenerasyonun konduit uzunluğu boyunca devam etmesi
- 5.Biyoyıkılabilirlik
- 6.Kompresyon potansiyelinin olmaması
- 7.Yapımının kolay olması
- 8.ekonomik olması
- 9.Teknik olarak kullanımının kolay olması

Deneysel çalışmalarda çeşitli yapılardaki konduitlerle değişik başarı oranları elde edilmişe de sadece ven greftleri, kas greftleri, poliglikolik asit tüpler, politetrafloroetilen tüpler, silikon tp ve kollajen tüpler klinikte kullanılmışlardır.

KLİNİKTE KULLANILAN KONDUİT MODELLERİ
✓Ven Grefti
✓Kas Grefti
✓Poliglikolik asit tüp
✓Politetrafloretilen Tüp
✓Silikon
✓Kollajen tüp

Ven grefti: İnsanlarda ven greftleri ile yapılan ilk denemelerde, bir miktar duyuşal ve motor iyileşme göstermiştir. Ven greftleri ile ilgili tatmin edici sonuçlar 3 cm'den az olan dijital

sinir defektlerinde elde edilmiş (45,104,115,183). Ven lümenine taze sinir parçaları konulmasına rağmen, 5 cm'nin üzerindeki defektlerde duyuşal düzelme gözlenmemiştir (104,184). Radyal sinirin süperfisyal dalı (1.5-4.5 cm) (47,103,185), ulnar sinirin dorsal kutanöz dalı (2-3.5 cm) (103,183), median sinir (2.5-4 cm) (47,185), ulnar sinir (2-4.5 cm) (47,184), radyal sinir (3.5-4 cm) (47), muskükutanöz sinir (6 cm) (47) ve brakial pleksusun posterior kordunun (47) ven konduiti ile başarılı bir şekilde onarıldığı rapor edilmiştir. Sinir segmentleri ile interpozisyon (185) ve kas grefti(47) ile doldurulması, ven greftlerini sırası ile 4.5 cm ve 6 cm.lik sinir defektlerinde başarılı kılmıştır. İnsan trigeminal sinirinin terminal defektlerinde ven grefti kullanılan çalışmad lingual sinirdeki 5 mm'den küçük defektlerde bir miktar duyuşal iyileşme saptanırken 5 ile 14 mm arasındaki defektlerde iyileşme gözlenmemiştir (186). Bu çalışmadaki olguların yarısında inferior alveolar sinirde iyi duyuşal düzelme gösterilmiştir. Ancak inferior alveolar sinirin spontan olarak düzelmesi de akılda tutulması gerekmektedir.

Ven greftleri, primer ve sekonder rekonstrüksiyonlarda başarı ile kullanılmıştır (104,45). Ven greftleri daha çok akut sinir hasarında başarılı olmuşsa da üzerinden 6 ay veya daha fazla süre geçmiş olan yaralanmalarda zaten hedef organın reinnervasyonunda problemler olabileceği bilinmektedir.

Bacak, ayak sırtı, önkol ve parmaklardaki venler greft olarak kullanılmıştır. Sinir rejenerasyonuna ven greftinin alındığı yerin etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Özellikle uzun sinir defektlerine uygulanan ven greftlerinde gözlenen venin kollabe olma özelliği, ven greftlerinde gözlenen en büyük problemdir. Teorik olarak rijid duvarlı venlerin kollabe olması daha zordur. Diğer taraftan kalın duvarlı venlerin oksijen ve besin geçirgenliği de daha düşüktür. Pratik olarak ven donör alanı seçimi ihtiyaç olan konduitin büyüklüğüne, kullanılan tübülizasyon tekniğine (valv içeren ven grefti mi yoksa



ven greftinin valv içermeyen kısımlarının seçilmesi) ve cerrahi alanın yakınlığına göre değişebilmektedir. (Radyal sinirin süperfisyel dalı için sefalik ven, unlar sinirin dorsal kütanöz dalı için bazilik (115) ven, inferior alveolar sinir için faysal ven (186) gibi).

Ven grefti 3 değişik şekilde kullanılır. Bazı durumlarda her iki sinir ucu teleskop şeklinde lümen içerisine yerleştirilir ve ince sutür ile tespit edilir (45,115). Bu durumlarda venin geniş ve uzun olması gerekmektedir (2 kat geniş ve % 50 daha uzun) (115). Bazı durumlarda, ucuca koaptasyon uygulanır (45,47). Venin bir miktar büyük olması gerekmektedir. Üçüncü seçenek ise teleskop şeklinde yerleştirme ve ucuca koaptasyonun birlikte yapılmasıdır (104,185,187). Epinöriumun bir kısmı çıkarılarak sinir uçları ven içerisine yerleştirilir ve böylece epinörium ve ven birleştirilmiş olunur. Büyük sinir gövdeleri bir (47) veya birkaç (185) ven grefti ile köprüleştirilebilir. Çoğu araştırmacı, ven içerisinde bulunan valflerden dolayı venin ters yöne çevrilerek yerleştirilmesini savunur. Ven greftinin, uygun yumuşak doku desteği olan yerlere konulması gerekmektedir. Eğer aşırı skar formasyonu bekleniyor ise ven grefti konulması tavsiye edilmez (182).

Direkt onarımın daha iyi olmasına karşın ven greftleri, uygun olduğu için 3 cm

**VEN GREFTLERİ KLİNİKTE 3 CM'DEN  
BÜYÜK SINİR DEFEKTLERİNDE  
KULLANILMAZLAR!..**

veya daha küçük distal duyusal sinir defektlerinde sinir konduiti olarak kullanılması konusunda fikir birliği

(115,183). Ven greftlerinin daha geniş, daha proksimal ve karışık sinir yaralanmalarında kullanımının etkinliği ile ilgili geniş serilerle randomize prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

*Kas konduitletler:* Kas greftleri ile ilgili ilk klinik uygulama, 15-25 mm arasındaki dijital sinir defektlerinde primer veya sekonder onarım şeklinde gerçekleştirilmiştir (188). 3 ile 11 aylık kontrol sonrası 8 vakanın 7'sinde S3+ sonucu elde edilmiş ve konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırılabilir olarak değerlendirilmiştir. Başka bir klinik çalışma, uç-ucua sütürasyon ile kas greftlerini karşılaştırarak 15-28 mm'lik defekti bulunan 12 dijital sinirin uzun süreli sonuçlarını rapor etmiştir (189). Bu çalışmada, araştırmacılar kas grefti ile uç uca sütürasyona göre daha iyi sonuçlar aldıklarını ifade etmişlerdir. Ancak böyle bir çalışmada, uç-ucua sütürasyonda

oluşacak gerginliğin skar formasyonunun arttırılabileceği ve sinir rejenerasyonunu etkileyebileceği unutulmamalıdır. Bu durum sinir grefti kullanımı ile aşılabılır. Aynı grup araştırmacılar defekt boyu 1.5-10 cm arasında değişen 6 median sinir, 7 ulnar sinir onarımını vakasını rapor etmişlerdir (154). Median sinirinde 4-5 cm defekti olan ve ulnar sinirinde 2-3 cm defekti olan sadece 2 vakada S3+ şeklinde duyusal düzelme saptanmıştır. Ortalama 17 aylık yaralanma öyküsü olduğu için motor düzelme zayıf olarak değerlendirilmiştir.

Başka bir grup çalışma ise lepralı hastalar ile ilgilidir. Prospektif bir çalışmada 25 ile 60 mm olan 3 median sinir ve 9 posterior tibial sinir defekti denature kas grefti ile onarılmıştır. Diğer bir retrospektif çalışma da 2-14 cm defekt bulunan 48 (11 median ve 37 posterior tibial) periferik sinirde el ve ayağın koruma duyusunda gözlenen düzelmelerin tatmin edici boyutlarda olduğu rapor edilmiştir (190,191).

Lifleri uzun eksene paralel seyrettiği için her tür iskelet kası greft olarak kullanılabilir. Defektin boyutunun 2 katı kadar büyüklükte dikdörtgen şekilli kas alınır. Daha sonra dondurma ve eritme işlemi yapılır. Sinirin yarıçapına uygun bir konduit elde edilebilmesi için greftin her planda yaklaşık 2 mm kadar daha geniş olması gerekmektedir. Daha sonra her iki sinir ucundan epinöryuma suture edilir. Teknik olarak sıvı nitrojen ile dondurma işlemi sonrası kas hasarı meydana gelebilmektedir. Bu sorun spreyci dondurma işlemi ile çözülebilmektedir. Geniş kas bloklarının birkaç kez dondurma eritme işleminden geçmesi gerekmektedir.

Kas greftlerinin sinir konduiti olarak klinik kullanımına dair az sayıda çalışma vardır. Bu sinir konduiti modelinin kullanıldığı periferik sinir defekti onarımlarında düşük rejenerasyon hızlarının saptanması, 5 cm'nin üzerindeki defektlerde aksonların etkili şekilde rejenere olamaması ve bazal lamina dışında bütün kas proteinlerinin denatüre olmasının anlaşılabilmesi gibi nedenlerle kullanımının kısıtlı olacağı düşünülmektedir.

Poliglikolik Asit Konduiti (PGA): PGA konduiti, bir miktar mekanik güce karşı koyabilecek yapıya sahip emilebilir bir tüp modelidir. Tüpün standart olarak kıvrılmasını önleyen oluklu bir dış yüzeyi ve düzgün bir iç yüzeyi bulunmaktadır. PGA tüpünün sinir yarıçapından hafif büyük olması ve sinir defekti uzunluğunun

yaklaşık 1 cm kadar ek uzunluğunun bulunması gerekmektedir. Böylece sinir, tüp içerisine her iki uçtan 0.5 cm teleskop şeklinde yerleştirilebilmektedir. Tüp içerisinde pıhtı oluşumunu engellemek için heparinize bir saline solusyonu veya otolog serum ile doldurulmalıdır.

Bu konuda ilk çalışma, 15 hastada 16 dijital sinir ile yapılan yapılmıştır (192). Bu çalışmada sinir defektleri 0.5 ile 3 cm arasında değişmektedir. Sonuçlar %33 hastada mükemmel, %53 hastada ise iyi fonksiyonel duyuşsal iyileşme olarak rapor edilmiştir. %14 vakada başarısızlık olmuş ve 1 vakada tüp çıkmıştır. Ortaya çıkan klinik sonuçların otolog sinir grefti ile karşılaştırılabilecek kadar iyi olduğu değerlendirilmesi yapılmıştır. 98 hasta ve 136 dijital sinir defekti ile ilgili çok merkezli randomize ve prospektif bir çalışmada, PGA tüpleri 62 sinirde 3 cm'ye kadar olan defektlerde kullanılmış ve 4 mm altında ve 8 mm üzerinde ki dijital sinir defektlerinde konvansiyonel onarım metoduna göre daha iyi sonuçların elde edildiği rapor edilmiştir (193).

Dijital sinir onarımı ile birlikte inferior alveolar sinir onarımı yapılan bir olgu sunumunda, İnférieur alveolar sinirde 2.5 cm defekti olan hastanın preoperatif şikayet ettiği ağrı ortadan kalkmış ve mükemmel duyuşsal düzelme gözlenmiştir (190,191). Posttravmatik süre 16 ay olduğu için spontan düzelme hesaba katılmamıştır.

Ven grefti ve PGA tüpleri komplikasyon oranı düşük, güvenli sinir konduitleridir. PGA tüpkeri hazır bir materyal iken ven greftlerinin cerrahi olarak çıkarılmaları gerekmektedir. Ayrıca PGA tüpleri kompresyona karşı dirençlidir ve kollabe olma potansiyelleri yumuşak yapıdaki venlere göre daha düşüktür. PGA konduitleri, 3 cm ve altındaki sinir gapleri için birinci tercih teknik olarak kabul edilmektedir.

*Politetrafloroetilen (PTFE) Konduitler:* Emilmeyen konduitlerin önemli rolleri vardır. Büyük sinirlerin onarımı için klinik olarak biyoyıkılabilir konduit geliştirilmediğinden bu amaçla sinir defektinden biraz daha geniş ve 1 cm kadar daha uzun, oluklu dış yüzeyli politetrafloroetilen tüpleri kullanılmıştır. Sinir uçları 0.5 cm konduit içerisine teleskop şeklinde yerleştirilmiştir. Lümen heparinize saline ile doldurulmuştur.

PTFE tüpleri önkol, dirsek ve üst kol kısmındaki median sinir ve ulnar sinir hasarlarının onarımında kullanılmıştır (24,198). Sinir defekti 1.5-6 cm arasında olan klinik çalışmalarda 5 cm'den büyük defektlerde, sinir parçaları lümen içerisine yerleştirilmiştir, 4 cm'den küçük periferik sinir defekti olan hastaların %79'u ve 4-6 cm defekti olan hastaların %13'ünde fonksiyonel ve motor düzelme gözlenmiştir. PTFE konduiti ile başarılı şekilde onarılmış en uzun defekt 5 cm'dir. 44 hastadan sadece 1'inde, hasar bölgesinde hafif rahatsızlık nedeniyle tüpün çıkarılması için sekonder operasyon gerekmiştir. Ağrının azaltılması ve fonksiyonlarının düzeltilmesi için yapılan inferior alveolar sinir ve lingual sinir rekonstrüksiyonlarında kullanılan PTFE konduitleri başarısız olmuştur (96,196). Geç dönem sinir kompresyonuna neden olan uzun sürede emilebilme özelliği başarısızlık etkeni olarak düşünülmüştür. PTFE tüpleri trigeminal sinir rekonstrüksiyonu için tavsiye edilmemektedirler.

Silikon Konduitler: Silikon tüpleri klinik olarak median sinir, ulnar sinir ve radyal sinirde kullanılmıştır (23,197,200) Lundborg'un rapor etmiş olduğu seri de amaç, defekti köprülemekten öte bir rejenerasyon çemberi oluşturmak olmuştur (23,198,199). İç çapı onarılacak olan sinirden yaklaşık %30 kadar büyük olan silikon tüp, 3-5 mm defekt bırakılarak iki sinir ucunu birleştirmek için kullanılmıştır. Daha sonra tüp suture edilmiştir. Motor ve duysal düzelmenin yeterli olduğu belirtilmiştir. Konvansiyonel yöntemden farklı olarak dokunma duyusu, tübülerizasyonda daha iyi idi. Ek olarak tübüler ve konvansiyonel teknikte fark bulunamamış sadece 1 vakada, onarım hattında irritasyon olduğundan dolayı tüp çıkartılmıştır. Ancak bu serinin takip süresinin 12 ay olduğunun akılda tutulması gerekmektedir. Ortalama takip süresi 30 ay olan 26 median ve / veya ulnar sinir 2-5 cm defekt bulunan 26 olguluk seride 3 cm'ye kadar olan defektlerde silikon tüpün efektif olduğu bulunmuştur (197). Median sinire göre ulnar sinir onarımında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. 26 hastanın 7'sinde irritasyon nedeniyle tüp çıkarılmış. Özellikle büyük defektlerde kullanılan büyük tüplerde bu problem görülmüştür.

Silikon tüpler 6 ile 12 ay içerisinde fibrozise neden olarak sinir kompresyonuna neden olmaktadır (200). Bu nedenle sinir defekti rejenerasyonla kapatıldıktan sonra silikon konduit uzaklaştırılmalıdır.

Sonuç olarak; Otolog sinir greftleri periferik sinir defektlerinde altın standart olmasına rağmen değişik konduit modellerinin yukarıda belirtilmiş olan gerekli özellikleri taşıdığına otolog sinir greftlerinin yerini alabilecekleri düşünülmektedir. Otolog ven greftleri veya denature kas greftleri özellikle distal duysal sinirlerde kısa defektlerin köprülenmesinde kullanılabilir. Daha büyük sinirlerde ven greftlerinin kas ile birleştirilmesi, ven greftlerinin uygulama alanını genişletecektir. PGA konduitlerinin dijital sinir defektlerindeki güvenli kullanımı klinik olarak kanıtlanmıştır. Emilmeyen konduitlerden silikon tüp ve Goretex tüp, irritasyon ve sinir kompresyonuna neden olduğu ve sekonder çıkartım cerrahisi gerektirdiği için majör periferik sinirler için yeterli büyüklükte emilen konduit yapılarına kadar seçilmiş vakalarda kullanılabilirler. Yeterli sinir rejenerasyonu açısından sinir konduitleri için sınır günümüzde 3cm'dir (114).

**BÜTÜN SİNİR KONDUİTLERİNİN  
KRİTİK KLİNİK UYGULAMA SINIRI  
3 CM' DİR.**

## 2.11. KIKIRDAK DOKUSUNUN HİSTOLOJİSİ

Ara maddenin kesilebilir sertlikte olduğu bağ dokusudur. Hücreleri kondrositlerdir ve laküna ya da kondroplast denen küçük boşluklar içerisine yerleşmişlerdir. Kıkırdak dokusu içerisinde sinir, kan damarı ve lenf damarı bulunmamaktadır. Dolayısıyla metabolizması düşük bir dokudur. Matriksin difüzyona uygun olması, kıkırdağın çevre bağ dokusu damarlarından beslenmesini sağlar. Embriyonal evrede tüm iskelet, kıkırdak dokudan yapıldır. Kıkırdağın çok hızlı büyüme özelliğinin olması ve belirli bir sertliğinin bulunması nedeniyle fetal iskeletin gelişmesi sırasında çok uygun bir yapıya sahiptir. Daha sonra iskelet kıkırdağının büyük bir kısmının yerini kemik dokusu alır. Az bir bölümü ergin iskeletteki kıkırdak halinde kalır (eklem yüzü, toraks duvarı, larinks, trakea, bronş gibi).

Perikonndrium: Eklem yüzeyini örten eklem kıkırdağı dışında kalan yerlerde, kıkırdağı dışarıdan saran kompakt fibröz bağ dokusudur.

Kondroblast: Genç kıkırdak hücreleridir. Genellikle küçük, yassı, küçük sitoplazmik uzantıları nedeniyle düzensiz hücre sınırına sahip hücrelerdir. Ara madde sentezinden sorumludur. İç yapısı buna uygundur. Ara madde sentezi için

granüllü endoplazmik retikulumdan zengin iyi gelişmiş golgi cisimciği ve bir ya da daha çok nükleolusu içinde bulundurur.

Kondrosit: Kondroblastların olgun halleridir. Sentezle ilgili görevleri kondroblastlara göre daha azdır. Senteze başladıktan sonra bölündüklerinden, lakünalar içerisinde 2-4'lü gruplar halinde bulunurlar. Bunlara izogen grup denilir.

Ground substans: Lipit, çok miktarda gliokaminoglikan (GAG) ve glikoprotein bulunur. GAG' ların suyu fazla bağlaması nedeniyle difüzyona elverişlidir. Genç kıkırdaklar, kondroitin sülfattan zengindir. Kıkırdak olgunlaştıkça keratosülfat içeriği artar.

### 2.11.1. Kıkırdak Dokusu Tipleri:

Hyalin kıkırdak: "Hyalos" cam anlamına gelir. Çıplak gözle yarı saydam, mavimsi-beyaz renkte bir doku olarak görülür. Bıçakla kolaylıkla kesilebilir. Yüzeyi parlaktır. Bükülebilir elastisitesi olan bir dokudur. İnsan vücudunda en çok bulunan kıkırdak tipidir. Eklem yüzeylerinde, kostaların ventral uçlarında, burun, larinks, trakea, bronş, dış kulak yolu bulunduğu yerlerdir. Embriyodaki tüm iskelet ise hyalin tipi kıkırdaktır. Çevresindeki perikondriumun kıkırdağa yakın bölümleri kondrojenik özellikteki fibroblasttan zengindir. Hyalin kıkırdağın kuru ağırlığının %40'ını ara madde ve fibriller oluşturur. Kondrositlerin çevresinde dar bir alanda fibriller bulunmaz. Kıkırdağın bu kısımları amorf ara maddeden zengin olan kısımlardır ve bu alana "territorial alan" denir. Territorial alanlar arasındaki kısımlar ise "interterritorial matrikstir". Bu kondrositlerden sentezlenen ara madde kondroitin sülfat, proteoglikan ve kollajendir. Sülfatlı GAG sentezi büyüme hormonu, tiroksin, testesteron hormonlarının etkisiyle hızlanır. Kortizon ise ATP sentezini azaltarak sülfat iyonlarının kondrosite girişini baskılar ve GAG'ların sülfatlanması durur. C vitamini kollajen sentezinde gereklidir. A vitamini ise epifizdeki kıkırdaklarının gelişimi için gereklidir (201).

Elastik kıkırdak: Sarımsı renkte, bükülebilirliği ve elastisite hyalin kıkırdaktan daha fazla olan ve hyalin kıkırdaktan daha saydam bir kıkırdaktır. Kulak aurikulası, kulak yolunun dış kısmı, östaki borusu, epiglottis, larinkste bazı kıkırdaklarda bulunur. Mikroskopik olarak hyalin kıkırdağa benzer yapıdadır. Kondrositler tek ya da ikili, üçlü izogen gruplar halinde bulunur. Matrikste kollajen

fibrillerden başka elastik fibrillerde bulunur. Bu elastik fibriller yine lakünalar etrafında yoğunlaşmış olarak seçilirler. Elastik lifler kıkırdağın derin kısımlarında daha kalın ve çok sayıda iken periferde doğru incilir ve sayıları azalır. Bununla birlikte elastik lifler, kıkırdaktan perikondriuma doğru uzantılar gösterip perikondrium içerisinde de devam ederler. Hyalin kıkırdak dejeneratif olaylardan hyalin kıkırdağa kıyasla daha az etkilenirler.

KIKIRDAK TİPLERİ VE BULUNDUKLARI YERLER
<b>Hyalin Kıkırdak:</b> Eklem yüzeylerinde, kostaların ventral uçlarında, burun, larinks, trakea, bronş, dış kulak yolunda
<b>Elastik Kıkırdak:</b> Kulak aurikulası, kulak yolunun dış kısmı, östaki borusu, epiglottis, larinkste bazı kıkırdaklarda
<b>Fibröz Kıkırdak:</b> İntervertebral disk, bazı eklem diskleri, simfizis pubis, bazı ligament ve tendonların kemiğe bağlanma yerlerinde

*Fibröz kıkırdak:*  
İntervertebral disk, bazı eklem diskleri, simfizis pubis, bazı ligament ve tendonların kemiğe bağlanma yerlerinde bulunurlar. Histolojik olarak kompakt bağ dokusu ile hyalin kıkırdak

arasında bir yapısal özelliği mevcuttur. Daima kompakt bağ dokusuyla yan yana bulunurlar. İkisi arasındaki sınır keskin bir çizgiyle belirlenemez. Kondrositler küçüktür ve tek ya da ikili gruplar halinde kollajen liflere paralel diziler oluştururlar. Matrikste çok sayıda kollajen lifler bulunmaktadır. Amorf ara madde azdır. Kollajen lifler, paralel demetler halindedir. Perikondrium yoktur (201).

## 2.12. KIKIRDAK DOKUSUNUN HİSTOGENEZİ

Embriyoda kıkırdak hücrelerinin gelişeceği yerde mezenkim hücreleri, uzantılarını kaybederek bir araya gelirler ve çoğalırlar. Bu alanlara, "kıkırdaklama merkezi" ya da "Prokondral doku" denir. Mezenkimal hücreler kondroblastlara farklılaşırlar. Matriksi ve tropokollajeni sentezlerler. Sentezledikleri bu ara madde içinde sıkışıp kalırlar ve hücreler birbirlerinden uzaklaşırlar. İçte kalan hücreler olgunlaşıp kondrosit adını alırlar. En yüzeydekiler tipik kondroblastlardır.

Fibröz kıkırdakta gelişim biraz daha farklıdır. Bağ dokusu gibi mezenkimden gelişirler. Başlangıçta sadece fibroblast vardır. Aralarında bol fibril yer alır. Daha sonra fibroblastlar kondrosite farklılaşırlar. Böylece fibröz kıkırdak, bağ dokusu ile kıkırdak dokusu arasında bir geçiş formudur(201).

### 2.13. KIKIRDAK DOKUSUN BÜYÜMESİ

Kıkırdak dokusunda büyüme, iki şekilde gerçekleşir. Bunlardan birincisi; "interstisiyel büyüme" dir (içten büyüme). Varolan kondrositlerin mitozla çoğalmasıyla gerçekleşir. Yeni hücrelerde ara madde sentezine katılırlar. Büyüme hücre sayısının artımından ziyade ara madde artımıdır. İkincisi ise "apofizyal büyüme" dir (dıştan büyüme). Perikondriumun iç kondrojenik tabakasındaki hücrelerin mitozu ile gerçekleşir. Çoğalan hücreler, kondrositlere farklılaşırlar. Kıkırdak yüzeyden eklemlerle büyümüş olur. Embriyoner evrede hızlı gelişen bu olaylar erişkinde durur. Perikondriumun yeni kıkırdak yapma yeteneği gizli olarak kalır. Ancak gereksinim duyulursa aktifleşir. Apofizyal büyüme, olgun kıkırdakta önemlidir. İnterstisiyel büyüme ise uzun kemiklerdeki epifiz ve diafiz arasında bulunan kıkırdaktan uzun süre oluşarak kemiğin uzunlamasına büyümesinde rol alır (201).

### 2.14. PLASTİK CERRAHİDE KIKIRDAK DOKUSUNUN KULLANIMI

Estetik ve fonksiyon anlamında yeniden yapılandırılacak olan dokuda bir eksiklik varsa bunu tamamlamak için doğal ya da suni materyaller kullanılır. Eksik olan dokuyu tamamlamak için hastanın kendisinden elde edilen dokunun alındığı yerdeki donör sahada ihmal edilebilir bir hasar bırakmak esastır. Kıkırdak dokusu, plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi branşının birçok ameliyatında kullanılan donör alan morbiditesinin minimal düzeyde tutulabildiği bir dokudur. Kıkırdak, alıcı sahaya greft ya da flep olarak taşınabilir. Kıkırdak dokusu, plastik cerrahide estetik rinoplastide (202-204), total ve subtotal burun rekonstrüksiyonu ameliyatlarında (205,206), çene augmentasyonunda (207,208), septoplastide (209,210), temporomandibular eklem ankilozu ameliyatlarında (211), mikroşya (=microtia) rekonstrüksiyonlarında (212), göz kapağı rekonstrüksiyonlarında (213,214), orbita taban kırığı tamirinde (215), orbita duvarı defeklerinde (214,216,217) ve bunlar gibi birçok ameliyatta greft olarak kullanılmaktadır. Greft olarak taşınan kıkırdak, zamanla rezorpsiyona uğrayacağından genellikle alıcı sahada "over correction" yapılır. Kıkırdak, pür kıkırdak dokusu şeklinde taşındığı gibi özellikle kulak, donör saha olarak kullanıldığında, üzerindeki deri ile birlikte taşınıp "komposit greft" şeklinde de uygulanabilir. Burun kanadı



rekonstrüksiyonlarında (218), göz kapağı rekonstrüksiyonlarında (214) bu tür greftlemeler bilinen uygulamalardır. Kıkırdak, plastik cerrahide sadece greft olarak kullanılmamış, alt göz kapağı rekonstrüksiyonlarında (219), burunda septal perforasyonlarda (220) lokal flep olarak ve eklem transferi için "free flep" şeklinde taşınımları rapor edilmiştir (221-224). Kıkırdak dokusu, geniş matriksel yapısı, az selüler komponenti nedeniyle az antijeniteye sahip ve antijenitesi diğer dokulara nazaran daha kolay ortadan kaldırılabilen bir dokudur. Deneysel olarak ksenojenik greft şeklinde kullanımları gösterilmiştir (225). Bu geniş kullanım alanına rağmen şimdiye kadar kıkırdağın bir sinir konduiti olabileceği konusunda bir fikir oluşmamıştır.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. HAZIRLIK

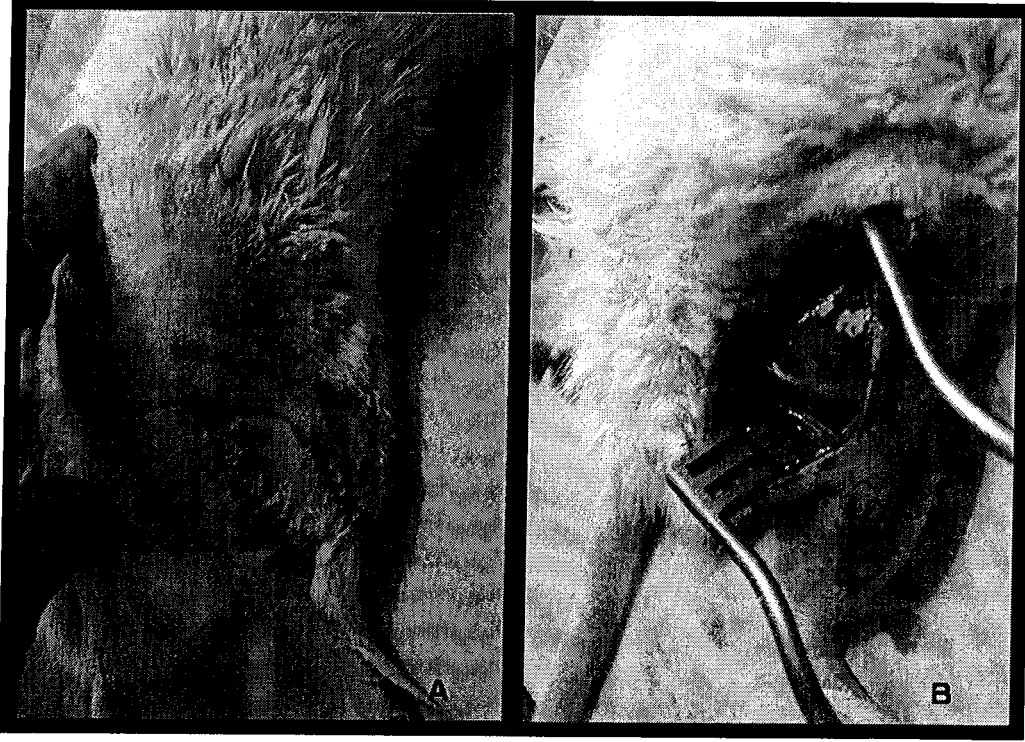
Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Deneye başlamadan önce Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. Çalışmada deney grupları için erişkin, 250-350 gr ağırlığında, erkek, Wistar albino ratlar 10'arlı gruplar halinde 4 gruba ayrılarak kullanıldı. Xenogreft kıkırdak donörü olarak da, erişkin, erkek, beyaz 2 adet New Zealand tavşanı kullanıldı.

Deney gruplarını oluşturan toplam 40 adet Wistar ratın hepsine operasyondan önce peritoneal 10 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, %5'lik Solüsyon, Parke-Davis lisansı ile Eczacıbaşı İlaç Sanayi, Levent, İstanbul) ile genel anestezi sağlandı. 1:500000 adrenalin içeren %1'lik lidokain 4 kat serum fizyolojik ile sulandırılıp cerrahi sahada lokakl anestezi sağlamak için deri altına uygulandı. Prone pozisyonunda, dört ekstremitesi tespit edilen ratların, sakrum ve sol alt ekstremitesi traş edildi. Cerrahi saha polivinilpirolidon iyod silinerek ratlar operasyona hazırlandı.

#### 3.2. CERRAHİ TEKNİK

Bütün ratların, sağ uyluk posterior yüzünde femur palpasyonla hissedilerek femur üzerinden extremitenin uzun eksenine paralel longitudinal insizyon yapıldı. Deri, her iki yöne disseke edilip femur gövdesi bulundu. Femurun posterior yüzüne yapışan kaslar sıyrıldı ve altta siyatik sinire ulaşıldı (Resim 1). Sinir, vasküler pedikülü korunarak çevre dokulardan serbestleştirildi. Tibial ve peroneal dallar künt olarak disseksiyonla ortaya kondu. Sural, peroneal ve tibial sinirlerin trifukasyonunun 10 mm üzerinden, siatik sinirde 10 mm'lik sinir defekti mikromakas ile keskin ve dik olan kesilerle oluşturuldu. Çalışma sırasında cerrahi

ortamın kurumaması için sinirin üzerine %0.9 NaCl solusyonu aralıklı olarak uygulandı. Oluşturulan bu defektin onarımına dönük cerrahi işlemler, x4 büyütme cerrahi loop altında mikrocerrahi teknik kullanılarak steril ortamda aşağıdaki gibi yapıldı.



**Resim 1: A:Ameliyatın çizimi B: Siyatik sinirin ortaya konması**

★ : Femur      ⊕ :Siyatik Sinir



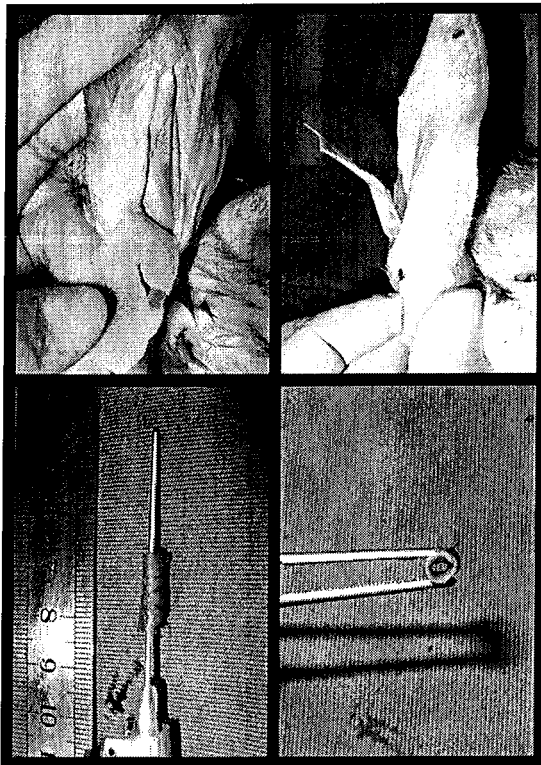
**Resim 2: Sinir grefti ile onarımın tamamlandığı görüntü**  
(Ok sinir greftinin uygulandığı yeri göstermektedir)

**Grup 1 (Sinir Grefti Grubu - SGG)-** (Sinir defektinin sinir grefti ile onarıldığı grup): Eksize edilen sinir parçası sinir grefti gibi düşünülüp, tekrar kendi yerine 9-0 monoflaman yuvarlak iğneli naylon sutür (Nylon®) ile epinöral sutür tekniği kullanılarak tek sutürle dikildi (Resim 2).

**Grup 2 (Venöz Konduit Grubu - VKG)**-(Venöz konduit ile onarılan sinir defekti grubu): Sol uyluk bölgesinin anterior bölümüne oblik bir insizyon yapıldı ve femoral ven epigastric ve femoralis profunda bifurkasyonunda bulunan vena femoralis profunda 12 mm uzunluğunda dikkatli disseke edilerek uçları bağlanıp bistüri ile kesilerek dışarıya alındı. Donör alandaki cilt 5-0 keskin iğneli propilen sütür (Premilene®) ile kapatıldı. Venlerin kapakları axonal regenerasyona engel olmasın diye ven konduitler ters çevrilip venin distal ucu sinir defektinin



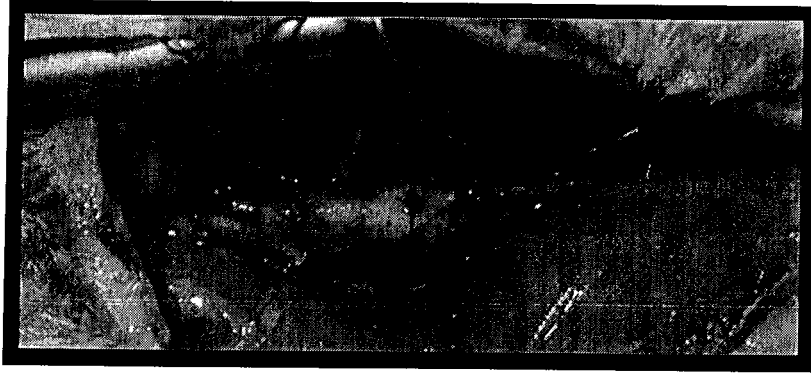
**Resim 3: Ven greftinin sinir konduiti olarak kullanılması**  
(Ok ven greftinin uygulandığı yeri göstermektedir)



**Resim 4: Kıkırdağın alınması ve konduitin hazırlanışı**

proksimal ucuna, venin proksimal ucu sinir defektinin distal ucuna denk gelecek şekilde sutürasyon yapıldı. Sinir defektinin her iki ucu, venin içerisine birer milimetre sokularak 9-0 yuvarlak iğneli nylon sütür ile onarım (teleskop şeklinde onarım) tamamlandı (Resim 3). 1. ve 2. gruplar bu çalışmada sinir defekti onarımında günümüzde en geçerli iki uygulamanın deneysel ortamda tekrarlandığı modeller olup kontrol grupları özelliğindedirler. Kıkırdağ dokusunun sinir konduiti olarak kullanılabilirliği, bu iki iyi bilinen ve klinikte kabul gören yöntemle kıyaslandı.

**Grup 3 (İmmüsupresyon Verilmeyen Ksenojenik Kıkırdak Konduiti Grubu - KKKG)**- (*İmmüsupresyon verilmeyen Xenogreft (tavşan) aurikular kıkırdak grefti ile onarılan sinir defekti grubu*): 50 mg/kg ketaminin im kullanılarak sedasyon ve anestezinin sağlandığı olan Yeni Zellanda tavşanının kulağının ön yüzü traş edilip insizyon yapıp, kulak kıkırdağı perikondriumundan künt disseksiyonla sıyrıldı. Kıkırdak greft, perikondriumsuz olarak dışarıya alındı. Kulak derisi 5-0 keskin iğneli propilen sutürle kapatıldı. Kıkırdak greft, 1.3 mm (18 G) çaplı intrakete sarıldı ve 7-0 yuvarlak iğneli propilen sutür ile over-and-over sutür tekniği ile 12 mm'lik konduit hazırlandı. İntraket, tübülerize kıkırdak greftin içinden çıkarıldı (Resim 4). Siyatik sinirin her iki ucu arasına yerleştirilen kıkırdak konduit içerisine sinir uçları birer milimetre sokularak, (teleskop şeklinde onarım) 7-0 monoflaman nylon sutür kullanılarak sutüre edildi (Resim 5).



**Resim 5: Kıkırdak konduitin uygulanması**

**Grup 4 (İmmüsupresyon Verilen Ksenojenik Kıkırdak Konduiti Grubu - KKKG)** - (*ksenojenik kıkırdak grefti ile onarılan sinir defektli ratlara immüsupresyon uygulanan grup*): Kıkırdak dokusu, antijenitesi az olan bir dokudur. Bu nedenle ksenojenik kullanımını uygun bulduk. Ancak azda olsa immün sistemin oluşabilecek olumlu sonuçları baskılamaması için ksenojenik kıkırdak konduit uygulamalarına, immüsupresyon tedavisi ekleyerek bu grup oluşturuldu. Bu grupta da 3. grupta ki gibi ksenojenik kıkırdak konduiti 10 mm'lik rat siyatik siniri defektine uygulandı. İmmüsupresif ajan olarak, siklosporin A (Sandimmun® Novartis 50mg/ml ampul) kullanıldı. Başlangıçta 20 gün boyunca 8mg/kg/gün dozunda subkutan yapılan siklosporin A sonraki haftalarda 2 haftada bir 8mg/kg

dozunda uygulandı ve çalışma sonuçlandırılana kadar bu interval ve dozda subkutan kullanılmaya devam edildi (226).

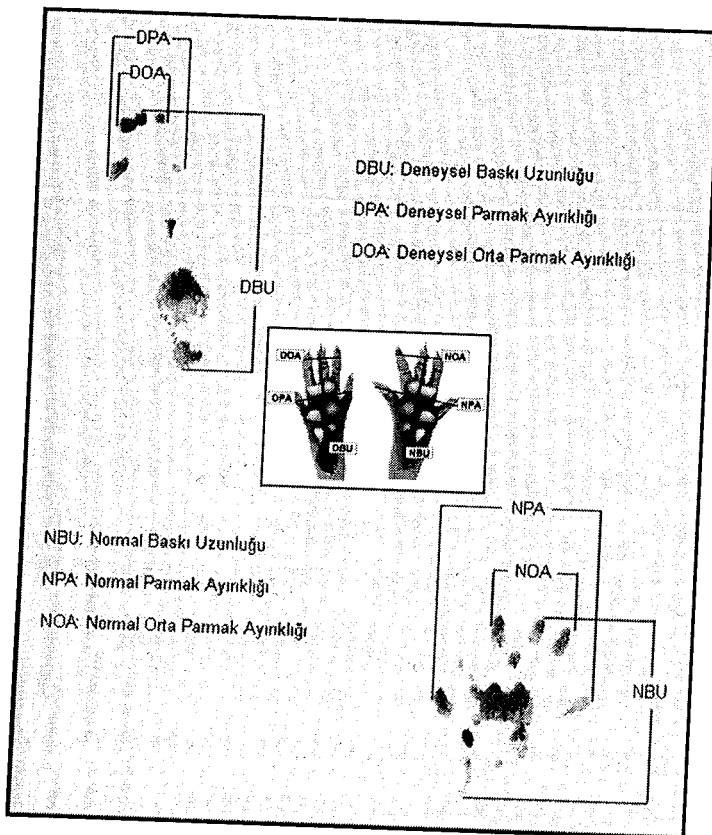
Bütün gruplarda sinir defektinin onarımını takiben 5-0 prolene sutür ile deri kapatımı yapıldı. Bütün hayvanlar operasyondan önce ve sonra 12 saat suni aydınlatma 12 saat karanlıkta ve çevre ısı 22 °C olacak şekilde korundu, her denek standart rat yemi ve su ile izole kafeslerde beslendi.

### 3.3. DEĞERLENDİRME

Bütün gruplardaki deneklerin sağ alt ekstremitelerine uygulanan sinir konduiti prosedüründen sonra 16 hafta beklendi. 16 hafta sonra deneklere önce yürüme testi yapıldı, sonra ikinci cerrahi için önceki operasyon hazırlığı işlemlerinden sonra siyatik sinirleri tekrar bulundu ve EMG kayıtları alındı. Siyatik sinirler ve konduitler, makroskopik olarak değerlendirilip bulgular kaydedildi. Denekler sakrifiye edildikten sonra siyatik sinirlerinden örnekler alındı.

#### 3.3.1. Fonksiyonel Değerlendirme

*Walking track (yürüme şablonu) analizi*



Şekil 9: Yürüme şablonu ( 72 )

Tüm deneklere sakrifiye edilmeden önce yani postopretif 16. haftada yürüme analizi yapıldı. Literatürde tarif edildiği şekilde ratlar, 10x10x100 cm boyutlarında bir ucu kapalı ve karanlık bir koridorda, koridor tabanına her hayvan için ayrı emici kağıt yerleştirildikten sonra, her iki ayağı metilen mavisine batırılıp yürütüldü (227-232). Kağıt üzerinde oluşan ayak izlerinden ölçümler yapıldı (Şekil 9).

Her ratta siyatik fonksiyon indeksinin bulunması için yukarıdaki örnek şablondaki gibi milimetre cinsinden uzunluk ölçümleri not edildi.

- Baskı uzunluğu (BU) : Topuktan 3. parmağa kadar olan uzaklık,
- Parmak ayırıklığı (PA) : 1. ve 5. parmak arasındaki uzaklık,
- Orta parmak ayırıklığı (OA) : 2. ve 4. parmak arasındaki uzaklık

Her deneğin deney ayağı (DBU, DPA, DOA) ve kontrol ayağından elde edilen (NBU, NPA, NOA) ölçümler kaydedildi. Her üç ölçüm için, normal (sol bacak) ve deney sonrası (sağ bacak) değerler arasındaki farkın normal değerlere bölünmesi ile bir faktör oluşturuldu.

- Baskı uzunluk faktörü (BUF) =  $DBU - NBU/NBU$ ,
- Parmak ayırıklık faktörü (PAF) =  $DPA - NPA/NPA$ ,
- Orta parmak ayırıklık faktörü (OAF) =  $DOA - NOA/NOA$  olarak hesaplandı.

Bu faktörler daha sonra Bain-Mackinnon-Hunter (BMH) siyatik fonksiyon indeksinin (SFI) hesaplanmasında kullanıldı (30).

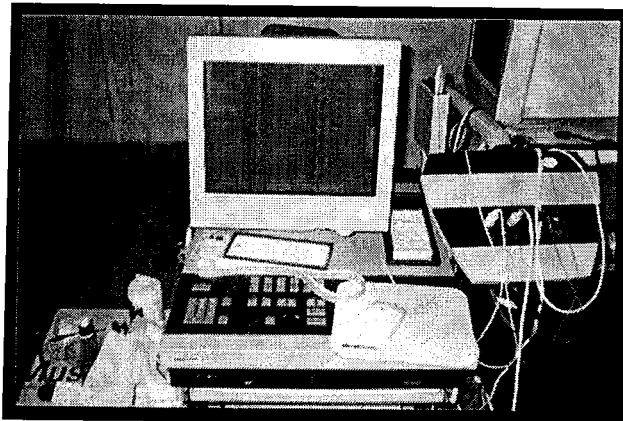
**SİYATİK FONKSİYON İNDEKSİ (SFI) FOMÜLÜ**  
 $SFI = -38.3 (BUF) + 109.5 (PAF) + 13.3 (OAF) - 8.8$

Sıfır indeksi normal fonksiyonu, - 100 indeksi teorik olarak tam

fonksiyon kaybını yansıtmakla beraber, teknik olarak kullanılan formüldeki sabitler nedeniyle - 100 den büyük değerler elde edilmesi mümkündür.

### 3.3.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

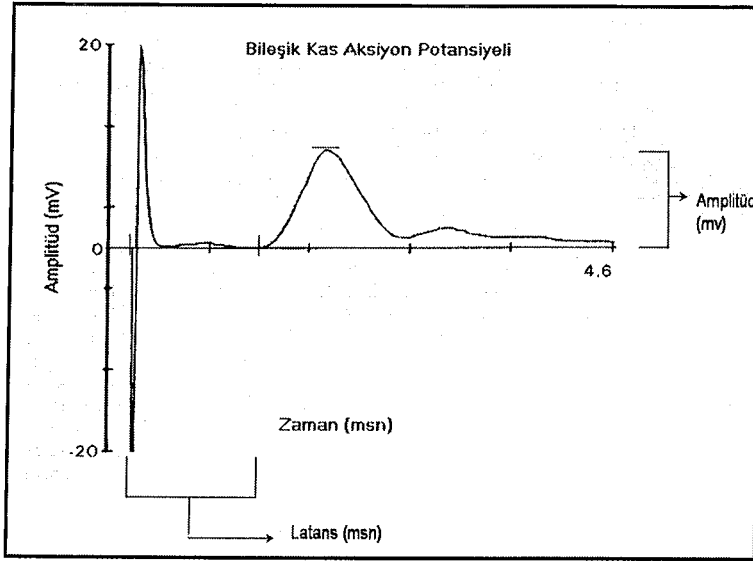
Her bir denekte, "bileşik kas aksiyon potansiyeli" (BKAP) ölçüldü.



**Resim 6: Medtronic Keypoint EMG Cihazı**

Elektrofizyolojik kayıtlar MEDTRONIC Keypoint® Version 9031 A0024 cihazı ve Keypoint Ver 3.00 yazılımı ile alındı (Resim 6). Siyatik sinir uyarımı için, aralarında 5 mm uzaklık olan silikon materyal içine gömülerek uçlarındaki 2 mm'lik kısımları dışında izole edilmiş, bipolar tungsten metal

elektrotlar, katod distale gelecek şekilde sinirin üzerine yerleştirildi. Kayıtlar, aktif elektrot gastroknemius kasının tam üzerine gelecek şekilde, tüyleri tıraş edilmiş deri üzerine, referans elektrot ise aynı kasın tendonu üzerine yerleştirilmiş, Ag/AgCl'den yapılan, 0.5 cm çapında yüzeyel disk şeklindeki elektrotlarla alındı. Topraklama elektrodu ise tüyleri tıraş edilmiş kuyruk üzerine yerleştirildi. En düşük amplitüdü uyarıyla elde edilen en yüksek cevap kaydedildi. Uyarılar filtre

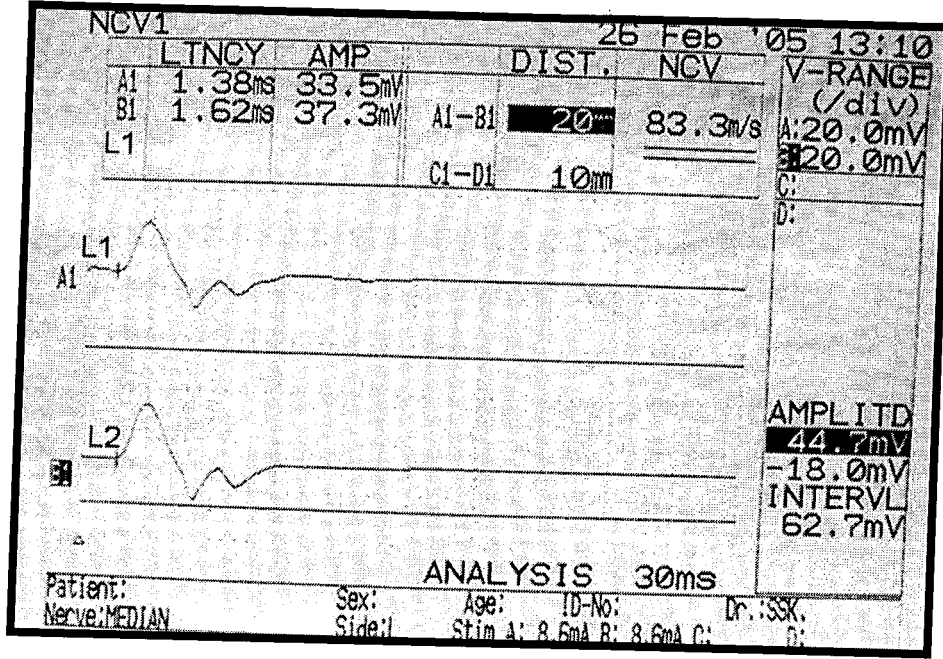


**Şekil 10: Normal BKAP ölçümü (233)**

band aralığı 3Hz-10KHz, 0.1 msn.lik akımla verildi. Preoperatif ölçümde 5 mm üzerinden yani konduitin uygulanacağı mesafenin 5 mm altından ilk uyarı verildi. Elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyelinin bazal çizgiden ilk sapmasının olduğu yer latans (ms) olarak değerlendirildi.

Bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü (mV) düz çizgiden sapma miktarlarıyla hesaplandı (Şekil 10). İlk uyarının verildiği yerin 20 mm üzerinden yani konduitle onarımın yapılacağı mesafenin 5 mm üzerinden ikinci bir uyarı verilip latans kaydedildi ve 20 mm' nin her iki latans farkına bölünmesiyle ileti hızı bulunup m/sn cinsinden değerlere çevrildi (Resim 7). Aynı uygulama postoperatif 16. haftada uyarılar konduitle 5 mm distalinden yapılan ilk uyarı ve 5 mm proksimalinden yapılan ikinci uyarıyla tekrar edilip iyileşmenin elektrofizyolojik olarak ölçümü yapıldı.





### Resim 7: Örnek EMG raporu

(20 mm' lik mesafeden yapılan ölçümle elde edilmiştir.)

İleti Hızı : 20 mm / L2-L1(msn)

İleti Hızı : 20 / 1,62-1,38

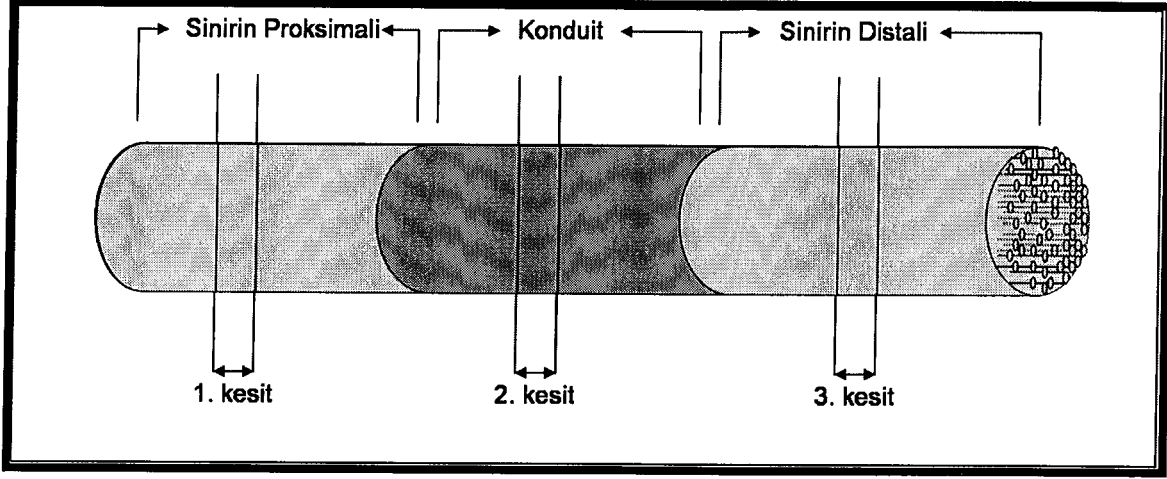
İleti Hızı : 20 / 0,24 : 83,3 m/s

### 3.3.3. Histolojik Değerlendirme

Elektrofizyolojik çalışmaların tamamlanmasından sonra deneklerin tamamı intrakardiyak yüksek doz tiopental sodyum (Pentotal Sodium ® , ampul 0,5 g, Abbott) verilerek sakrifiye edildi. Daha sonra siyatik çentikten popliteal fossaya kadar uzanan siyatik sinir ortaya kondu. Her denekten onarım hattının 5 mm proksimalinden, onarım hattının tam ortasından ve onarım hattının 5 mm distalinden olmak üzere 3'er adet 3 mm kalınlığında örnek alındı (Şekil 11).

Alınan doku %10 formalin ile fikse edildikten sonra alkol solüsyonları ile dehidrate edildi. Kesitlerde akson sayısını saptayabilmek için örnekler dik olarak parafine yerleştirildi ve parafin bloklar oluşturuldu. Tüm örneklerden 5 mikron kalınlığında alınan kesitler hematoksilin ve eosin ile boyandı. Bütün preparatlarda aksonal rejenerasyonun niteliksel farklılıkları araştırmacı tarafından değerlendirildi. Niceliksel değerler ortaya koymak için akson sayıları, çift kör

olarak sayılıp ortalamaları alındı. Çıkan sayısal değerler çalışmaya alınan tüm ratların cerrahi müdahale yapılan siyatik sinirlerinin 3 noktadaki akson sayılarıdır.



**Şekil 11: Kesitlerin alındığı yerlerin şematik gösterimi**

### 3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Veriler Windows 98 işletim sisteminde SPSS for Windows Release 10.0. istatistik programında non-parametrik testlerden "Kruskall Wallis Testi", "Mann Whitney U Testi" kullanılarak değerlendirildi. Parametreleri kendi aralarında karşılaştırmak için "İkili korelasyon" testi uygulandı.

## 4. BULGULAR

Tüm grupları elde edilen parametreler yönünden değerlendirmek için “Kruskal Wallis” testi kullanıldı. Tüm gruplar arasında preoperatif latans, preoperatif amplitüd, preoperatif ileti hızı, postoperatif 16. haftadaki latans, proksimal sinirden alınan kesitlerdeki akson sayısı, konduitletlerin ortasından alınan kesitlerdeki akson sayısı yönünden anlamlı farklar bulunmazken; postoperatif 16. haftadaki amplitüd ve ileti hızları, siyatik fonksiyon indeksleri ve sinirin distalinden alınan kesitlerdeki akson sayısı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu (Tablo 2). Ancak Kruskal Wallis testinde anlamlılığın hangi grup lehine yorumlanacağı yönünde bilgi yoktur. Aynı zamanda grupların ikili değerlendirilmelerinde istatistiksel anlamlılıkları Kruskal Wallis testinden farklılık gösterebilir. Bu nedenlerle parametreler ikili gruplar halinde Mann-Whitney U testinde değerlendirildi.

**Tablo 2: Grupların tüm parametreler yönünden karşılaştırılması (Kruskal Wallis)**

	Preoperatif			Postoperatif				Proksimal	Konduit Ortası	Distal
	Latans	Amplitüd	İleti Hızı	Latans	Amplitüd	İleti Hızı	SFI	Akson Sayısı	Akson Sayısı	Akson Sayısı
P=	0,995	0,969	0,913	0,242	0,013	0,017	0,001	0,896	0,091	0,001

### 4.1. ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

Bütün deneklerin siyatik sinirlerine ait elektrofizyolojik bulguları ameliyattan önce ve ameliyattan sonra 16. haftada yapılan EMG'ler ile belirlendi. Her deneğin EMG'lerindeki latans, amplitüd ve ileti hızları preoperatif ve postoperatif olarak kaydedildi (Tablo 3). Grupların preoperatif yapılan EMG'lerini karşılatırdığımızda; amplitüd, latans ve sinir ileti hızları bulgularının hepsinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilip grupların homojen olduğu belirlendi (Tablo 2).

Postoperatif EMG değerlerini, preoperatif EMG değerleri ile karşılaştırdığımızda tüm gruplarda latansın uzadığı, amplitüd ve ileti hızının azaldığı saptandı.

**Tablo 3: Grupların Preoperatif ve Postoperatif EMG Değerleri**

Grup numarası	Denek numarası	Preoperatif latans (msn)	Preoperatif amplitüd (mV)	Preoperatif hız (m/sn)	Postoperatif latans (msn)	Postoperatif amplitüd (mV)	Postoperatif hız (m/sn)
1	1	1,12	14,7	62,5	1,36	5,23	34,1
	2	1,16	15	50	1,36	29,3	62,5
	3	1,16	15,3	62,5	1,12	22,7	55,6
	4	1,2	28,7	83,3	3,64	1,5	3,55
	5	1,04	15,3	66,7	1,64	22	21,7
	6	1,12	15,7	83,3	1,36	24,6	34,1
	7	1,28	13,3	62,5	2,04	6,33	20
	8	1,2	12	41,7	1,64	10,7	62,5
	Ortalamalar	1,16	16,25	64,0625	1,77	15,295	36,75625
2	1	1,24	15,3	83,3	1,56	5,33	13,50
	2	1,16	10	62,5	2,04	5,67	17,90
	3	1,2	12,7	62,5	1,64	16	25
	4	1,08	23,3	62,5	1,68	8,67	25
	5	1,2	20,7	83,3	3,64	1,5	3,55
	6	1,04	15,7	50	3,64	1,5	3,55
	7	1,16	15,3	41,7	3,64	1,5	3,55
	8	1,16	13,3	62,5	1,64	1,67	25
	Ortalamalar	1,155	15,7875	63,5375	2,435	5,23	15,63125
3	1	1,2	28,3	83,3	3,4	7,33	3,55
	2	1,16	15	83,3	2,04	6,67	38,5
	3	1,08	15,7	62,5	2,04	7,23	38,5
	4	1,16	14,7	62,5	1,72	7,67	17,9
	5	1,08	15,3	50	1,8	5,23	31,3
	6	1,12	15,7	83,3	1,76	5,67	31,3
	7	1,24	12,7	62,5	1,64	8,67	31,3
	8	1,12	11,3	50	3,64	1,5	17,9
	9	1,24	16,7	62,5	2,36	7,17	25
	Ortalamalar	1,155556	16,15556	66,65556	2,266667	6,348889	26,13889
4	1	1,16	20,3	62,5	1,12	2,33	19,7
	2	1,08	13	62,5	3,64	1,5	3,55
	3	1,2	20,3	50	2,44	1,67	13,5
	4	1,24	10,7	83,3	3,64	1,5	3,55
	5	1,16	14,7	62,5	3,64	1,5	3,55
	6	1,04	16,7	62,5	1,56	1,5	23,8
	7	1,16	20	50	1,24	5,67	19,7
	Ortalamalar	1,148571	16,52857	61,9	2,468571	2,238571	12,47857

#### 4.1.1. Grupların EMG Değerleri

**Grup I (Sinir Grefti Grubu-SGG):** Cerrahi işleme başlamadan önce sağ siyatik sinirin bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü, latansı ve sinir ileti hızı

**Tablo 4: 1. Grupta kesi öncesi ve onarımdan 16 hafta sonra siyatik sinirden elde edilen EMG değerlerin ortalamaları**

Grup1 (n=8)	Ameliyattan önce (ortalama)	Onarımdan 16 hafta sonra (ortalama)
Latans (msn)	1.16 ± 0.07	1.31 ± 0.804
Amplitüd (mV)	16.25 ± 5.18	15.29 ± 10.52
Sinir İleti Hızı (msn)	64.063 ± 14.40	36.75 ± 21.7

amplitüd, ortalama 16.25±5.18 mV, onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama 15.29±10.52 mV olarak hesaplandı. Preoperatif sinir ileti hızı 64.063±14.40 msn onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama 36.75±21.7 msn olarak ölçüldü (Tablo 4).

**Grup II (Venöz Konduit Grubu-VKG):** Preoperatif ortalama latans 1.15±0.065 msn bulundu. Onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama 2.43±1.008

**Tablo 5: 2. Grupta kesi öncesi ve onarımdan 16 hafta sonra siyatik sinirden elde edilen EMG değerlerinin ortalamaları**

GrupII (n=8)	Ameliyattan önce (ortalama)	Onarımdan 16 hafta sonra (ortalama)
Latans (msn)	1.15 ± 0.065	2.43 ± 1.008
Amplitüd (mV)	15.78 ± 4.31	5.23 ± 5.10
Sinir İleti Hızı (msn)	63.53 ± 14.3	14.63 ± 10.02

ortalama sinir ileti hızı 63.53±14.3 msn, onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama 15.63±10.24 msn olarak saptandı (Tablo 5).

kaydedildi. Preoperatif ortalama latans 1.16±0.07 msn bulundu. Onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama 1.31±0.804 msn olarak tespit edildi. Preoperatif

msn'ye yükselmişti. Preoperatif ortalama amplitüd 15.78±4.31 mV, onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama 5.23±5.10 mV olarak ölçüldü. Preoperatif

**Grup III (İmmüsupresyon Verilmeyen Ksenojenik Kıkırdak Konduit Grubu-İmmüsupresyon Verilmeyen KKKG):** Preoperatif ortalama latans  $1.15 \pm 0.061$  msn

**Tablo 6: 3. Grupta kesi öncesi ve onarımdan 16 hafta sonra siyatik sinirden elde edilen EMG değerlerinin ortalaması**

Grup III (n=9)	Ameliyattan önce (ortalama)	Onarımdan 16 hafta sonra (ortalama)
Latans (msn)	$1.15 \pm 0.061$	$2.26 \pm 0.74$
Amplitüd (mV)	$16.15 \pm 4.84$	$6.34 \pm 2.08$
Sinir İleti Hızı (msn)	$63.65 \pm 13.48$	$26.13 \pm 11.36$

bulundu. Onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama  $2.26 \pm 0.74$  msn olarak hesaplandı. Preoperatif ortalama

amplitüd  $16.15 \pm 4.84$  mV, onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama  $6.34 \pm 2.08$  mV olarak ölçüldü. Preoperatif ortalama sinir ileti hızı  $63.65 \pm 13.48$  msn, onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama  $26.13 \pm 11.36$  msn olarak saptandı (Tablo 6).

**Grup IV (İmmüsupresyon Verilen Kıkırdak Konduit Grubu-İmmüsupresyon Verilen KKKG):** Preoperatif ortalama latans  $1.14 \pm 0.068$  msn

**Tablo 7: 4. Grupta kesi öncesi ve onarımdan 16 hafta sonra siyatik sinirden elde edilen EMG değerlerinin ortalaması**

Grup IV (n=7)	Ameliyattan önce (ortalama)	Onarımdan 16 hafta sonra (ortalama)
Latans (msn)	$1.14 \pm 0.068$	$2.46 \pm 1.17$
Amplitüd (mV)	$16.52 \pm 3.87$	$2.23 \pm 1.54$
Sinir İleti Hızı (msn)	$61.90 \pm 11.12$	$12.47 \pm 8.87$

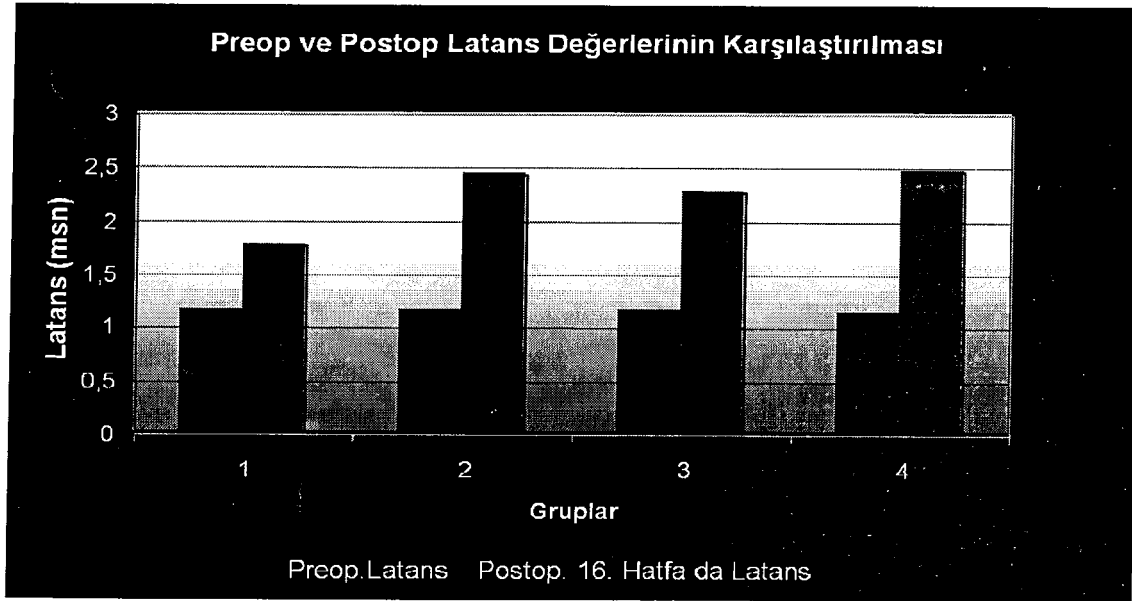
bulundu. Onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama  $2.46 \pm 1.17$  msn olarak hesaplandı. Preoperatif ortalama amplitüd  $16.52 \pm 3.87$

mV, onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama  $2.23 \pm 1.54$  mV olarak ölçüldü. Preoperatif ortalama sinir ileti hızı  $61.90 \pm 11.12$  msn, onarımdan 16 hafta sonra ise ortalama  $12.47 \pm 8.87$  msn olarak saptandı (Tablo 7).

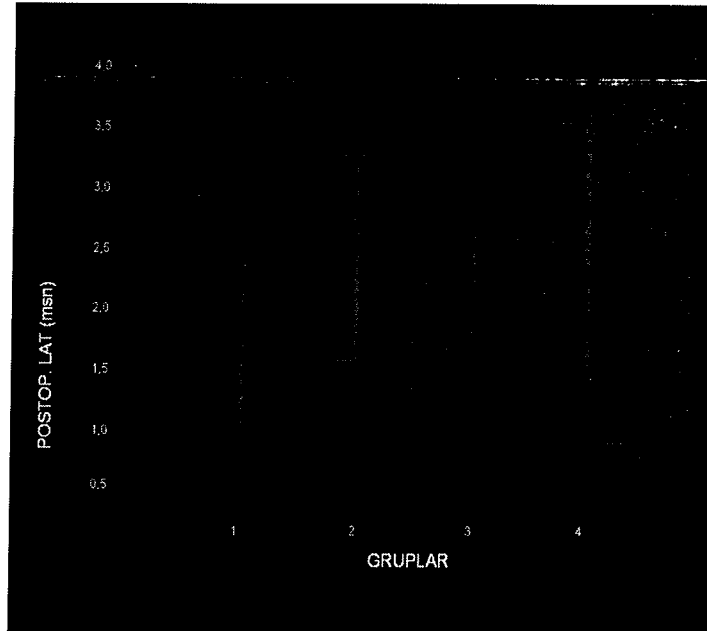
#### 4.1.2 Grupların EMG'de Elde edilen Parametrelere Göre Karşılaştırılması

**Latans:** Bütün grupların EMG değerlerini incelediğimizde postoperatif 16. haftada ki en kısa ortalama latans değeri sinir grefti grubuna (SGG) aitti.

Bu grubu immüsupresyon verilmeyen kıkırdak konduit grubu (İmmüsupresyon Verilmeyen KKKG) izmekteydi. Ven konduit grubunda (VKG) ise latans bu iki gruptan daha uzundu. İmmüsupresyon uygulanmış kıkırdak konduit grubu (İmmüsupresyon Verilen KKKG) ortalama latans değeri en uzun olan gruptu (Şekil 12). Postoperatif latans değelerinin dağılımı en geniş olan grup yine bu grup olarak gözlemlendi (Şekil 13).

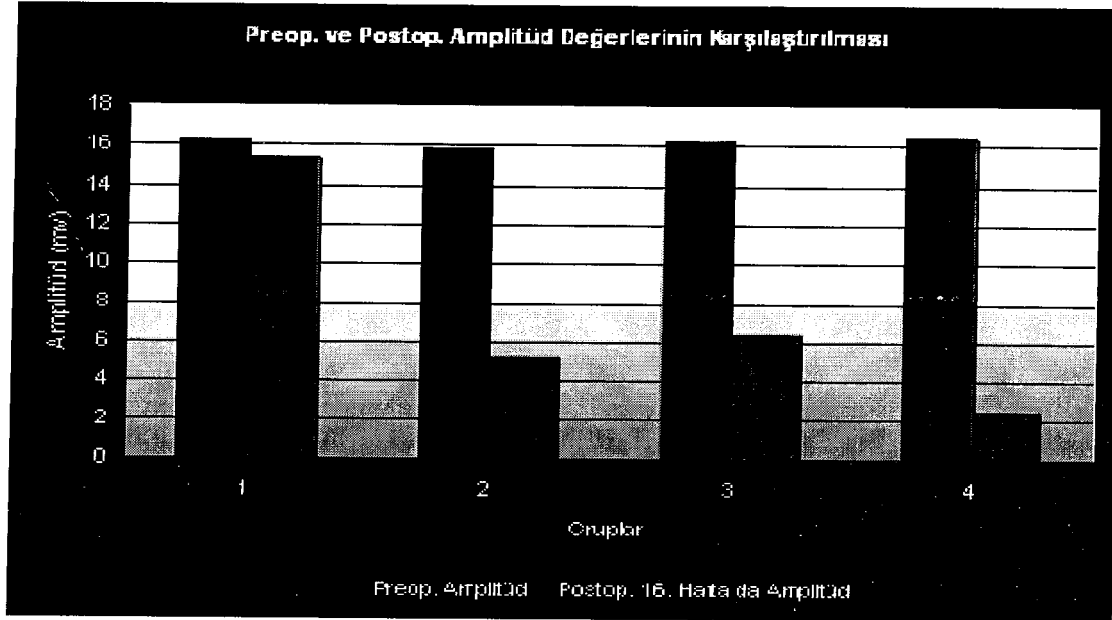


**Şekil 12: Preoperatif ve postoperatif latans ortalamalarının karşılaştırması**

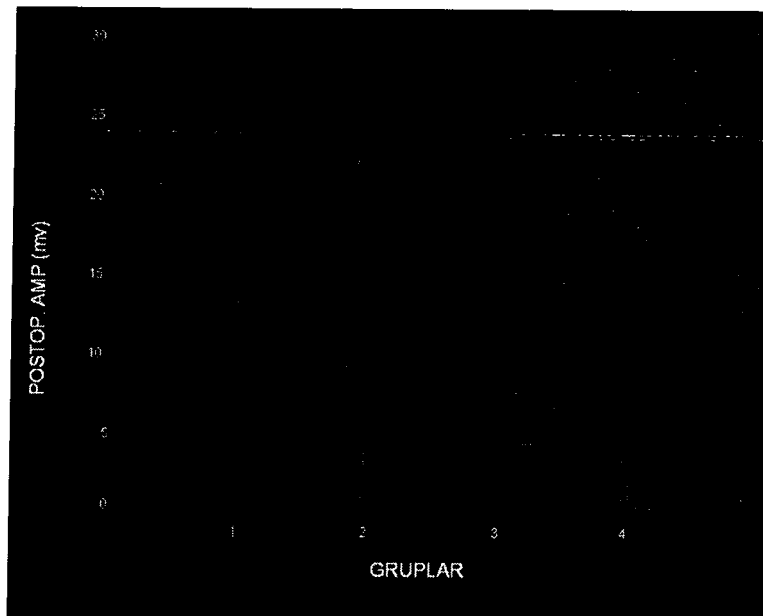


**Şekil 13: Grupların postoperatif latans değerleri**

**Amplitüd:** Grupları postoperatif EMG’de kaydedilen amplitüd değerleri açısından karşılaştırdığımızda SGG’de ortalama amplitüd değerlerinin preoperatif amplitüd değerlerine çok yaklaştığı ve diğer gruplardan daha yüksek olduğu tespit edildi.



**Şekil 14: Preoperatif ve postoperatif amplitüd ortalamalarının karşılaştırması**

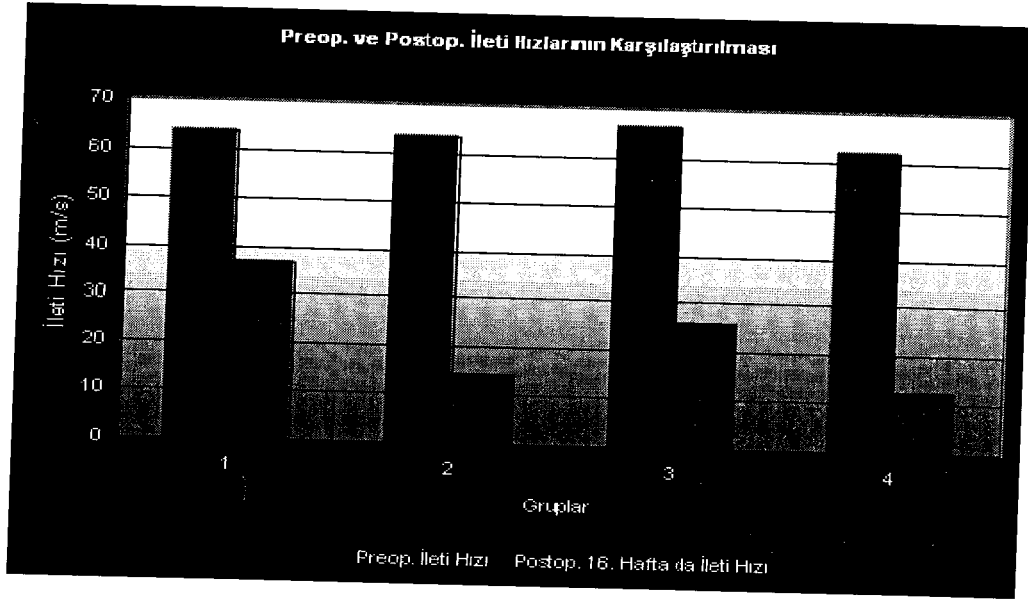


**Şekil 15: Grupların postoperatif amplitüd değerleri**

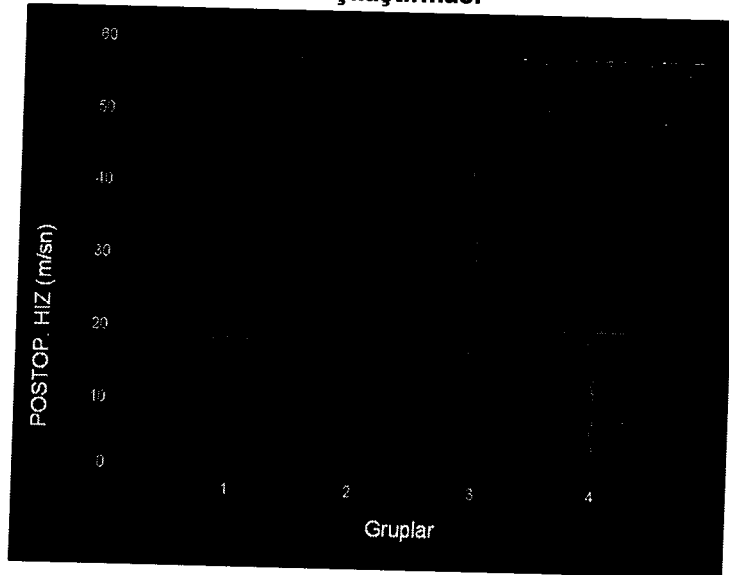
Bunu sırasıyla immüsupresyon verilmeyen KKKG, VKG ve immüsupreyon verilen KKKG izledi (Şekil 14 ve 15).



**İleti Hızı:** Bir konduit modeli ile onarılmış sinir defektinin içerisinde geçen rejenere aksonların elektriksel iletiyi ne hızla ilettiklerini gösteren EMG bulgusu olan ileti hızıdır. Bu parametre açısından grupları karşılaştırdığımızda ileti hızının en yüksek olduğu grup, SGG'dir. Bu grubu immunsupresyon verilmeyen KKKG, VKG ve immunsupresyon verilen KKKG izlemiştir (Şekil 16 ve 17).



**Şekil 16: Preoperatif ve postoperatif ileti hızları ortalamalarının karşılaştırması**



**Şekil 17: Grupların postoperatif ileti hızları değerleri**

## 4.2. ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULARIN İSTATİSTİK ANALİZİ

Elde edilen elektrofizyolojik veriler, bilgisayarda SPSS paket programında non parametrik testlerden Mann-Whitney U ile karşılaştırıldı. Değerlerin  $p=0.05$ 'den küçük olanları anlamlı kabul edildi (Tablo 8).

**Tablo 8: EMG değerleri yönünden gruplar arasındaki farkın istatistiksel ifadesi**

	S-V	S-K	S-(K+İ)	V-K	V-(K+İ)	K-(K+İ)
<b>Postop. latans</b>	P=0,083	P=0,036(S)	P=0,463	P=0,743	P=0,779	P=0,918
<b>Postop. amplitüd</b>	P=0,05(S)	P=0,200	P=0,009(S)	P=0,277	P=0,336	P=0,005(K)
<b>Postop. İleti hızı</b>	P=0,038(S)	P=0,277	P=0,014(S)	P=0,046(K)	P=0,613	0,031(K)

S: Sinir grefti grubu, V: Venöz konduit grubu, K: İmmüsupresyon verilmeyen kıkırdak konduit grubu, K+İ: İmmüsupresyon verilen kıkırdak konduit grubu  
( )= Parantez içindeki harfler hangi grup lehine anlamlılık olduğunu göstermektedir.

**Tablo 9: Sinir Grefti ile Ven Konduitin EMG Yönünden İstatistiksel Karşılaştırılması**

	Sinir Grefti	Ven Konduit
Postop. İleti Hızı	↑	↓
Postop. Amplitüd	↑	↓
Postop. Latans	*	*
↓: Azalmış, ↑: Artmış, *: Fark Yok		

**Tablo 10: Sinir Grefti ve İmmüsupresyon verilmeyen KKKG'nin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması**

	Sinir Grefti	Kıkırdak Konduit
Postop. İleti Hızı	*	*
Postop. Amplitüd	*	*
Postop. Latans	↓	↑
↓: Azalmış, ↑: Artmış, *: Fark Yok		

**Tablo 11: İmmüsupresyon verilmeyen KKKG ve ven konduitin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması**

	Ven Konduit	Kıkırdak Konduit
Postop. İleti Hızı	↓	↑
Postop. Amplitüd	*	*
Postop. Latans	*	*
↓: Azalmış, ↑: Artmış, *: Fark Yok		

Çalışmamız, 2 adet deney grubu ve klinik uygulamada kabul görmüş konduit modelleri olan iki adet kontrol grubundan oluşmaktadır. Sinir ve ven greftlerinden oluşan kontrol gruplarını kendi aralarında EMG bulguları yönünden karşılaştırdığımızda postoperatif 16. haftadaki amplitüd ve ileti hızı açısından sinir grefti grubunun (SGG) venöz konduit grubuna (VKG) oranla istatistiksel olarak daha avantajlı olduğu bulunmuştur (tablo 9). İmmüsupresyon verilmeyen KKKG'yi, SGG ile karşılaştırdığımızda postoperatif amplitüd ve ileti hızları yönünde anlamlı bir fark bulunmazken postoperatif latans, immüsupresyon verilmeyen KKKG' de istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamıştır (Tablo 10). İmmüsupresyon

**Tablo 12: Sinir grefti ve immüsupresyon verilen KKKG'nin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması**

	Sinir Grefti	Kıkırdak Konduit + İmmüsupresyon
Postop. İleti Hızı	↑	↓
Postop. Amplitüd	↑	↓
Postop. Latans	*	*
↓: Azalmış, ↑: Artmış, *: Fark Yok		

**Tablo 13: Ven konduit ile immüsupresyon verilen KKKG'nin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması**

	Ven Konduit	Kıkırdak Konduit + İmmüsupresyon
Postop. İleti Hızı	*	*
Postop. Amplitüd	*	*
Postop. Latans	*	*
↓: Azalmış, ↑: Artmış, *: Fark Yok		

**Tablo 14: İmmüsupresyon verilen ve verilmeyen KKKG'lerin EMG yönünden istatistiksel karşılaştırılması**

	Kıkırdak Konduit	Kıkırdak Konduit + İmmüsupresyon
Postop. İleti Hızı	↑	↓
Postop. Amplitüd	↑	↓
Postop. Latans	*	*
↓: Azalmış, ↑: Artmış, *: Fark Yok		

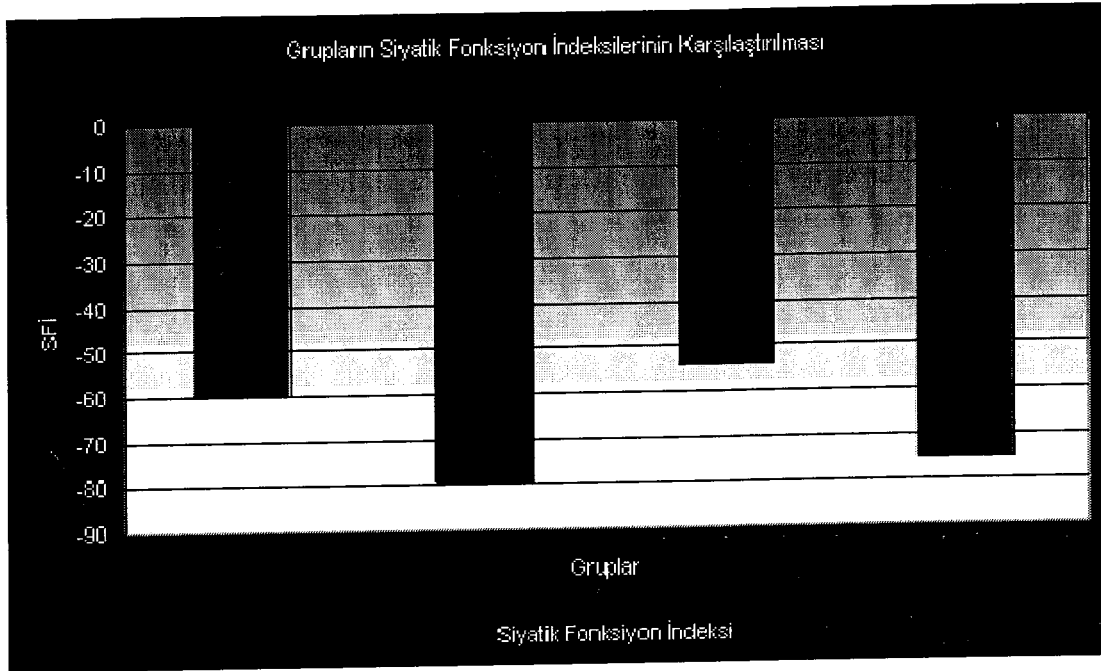
lehinde anlamlı farklar mevcuttur. Postoperatif latans değerleri açısından ise bir fark yoktur. (Tablo 14)

### 4.3. FONKSİYONEL İNCELEME

Postoperatif 16. haftada ratlara yapılan yürüme testi verilerinden siyatik fonksiyon indeksleri hesaplandı. Gruplar arasındaki farkları belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sinir grefti grubunun SFİ değeri ortalaması  $-59.805 \pm 15.155$ , venöz konduit grubunun ortalaması  $-79.448 \pm 7.08$ , immüsupresyon verilmeyen KKKG'nin ortalaması  $-54.471 \pm 12.90$ , immüsupresyon verilen KKKG'nin ortalaması ise  $-75.233 \pm 5.10$  olarak hesaplandı (Tablo 15).

verilmeyen KKKG'nin ortalama latans değeri VKG'ye oranla daha kısa, ortalama amplitüd ve ileti hızı değerleri daha büyük olmasına rağmen; bu parametrelerden sadece postoperatif ileti hızında kıkırdak konduit grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (Tablo11). İmmüsupresyon verilen KKKG' de postoperatif amplitüd ve ileti hızı değerleri SGG' ye göre anlamlı derecede azalmıştır. Postoperatif latans değerlerinde istatistiksel bir fark gözlenmemiştir (tablo12). İmmüsupresyon verilen KKKG ile VKG arasında EMG değerleri açısından anlamlı fark yoktur (tablo 13).

Her iki deney grubunu kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise postoperatif amplitüd ve ileti hızları açısından İmmüsupresyon verilmeyen KKKG



**Şekil 18: Grupların siyatik fonksiyon indeks ortalamalarının karşılaştırılması**

**Tablo 15: Grupların Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFİ) Ortalamaları**

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Ortalama SFİ	-59,805±15,15	-79,448±7,08	-54,471±12,90	-75,233±5,10

En iyi siyatik fonksiyon indeksi ortalaması grup 3'e

ait iken bunu grup 1, grup 4 ve grup 2 izledi (Şekil 18,19). Her iki kontrol grubu birbiri arasında karşılaştırıldığında SGG, VKG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha iyi SFİ değerine sahip olduğu tespit edildi. SGG ile immünsupresyon verilmeyen KKKG'e arasında fark yokken, SGG'nin immünsupresyon verilmiş KKKG'ye göre daha avantajlı sonuçlara sahip olduğu

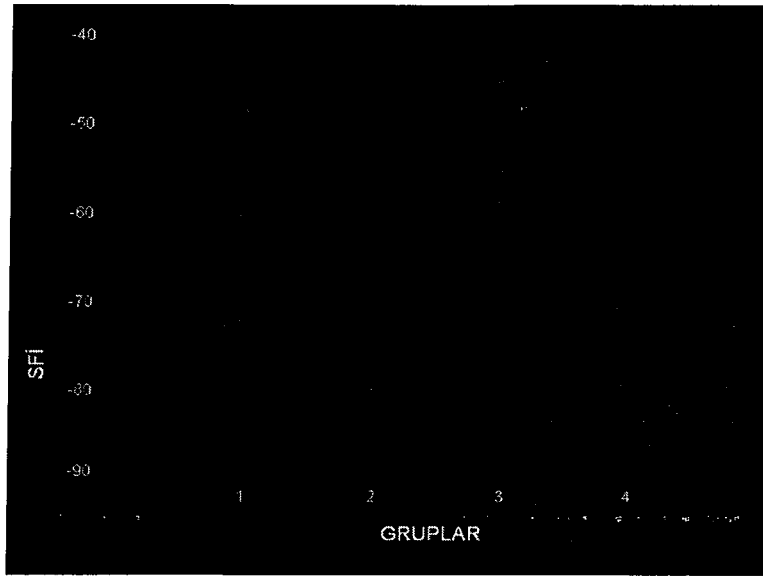
**Tablo 16: Grupların SFİ Yönünden Karşılaştırmaları (Mann-Withney U Testi)**

	S-V	S-K	S-(K+İ)	V-K	V-(K+İ)	K-(K+İ)
P=	0,01(S)	0,423	0,04(S)	<0,001(K)	0,336	0,01(K)

S:Sinir grefti grubu, V:Ven grefti grubu, K:kıkırdak grefti grubu,  
K+İ:Kıkırdak grefti ve immünsupresyon uygulanan grup  
( )=Parantez içindeki harfler hangi grup lehine anlamlılık olduğunu göstermektedir.

istatistiksel olarak belirlendi. İmmünsupresyon verilmeyen KKKG'nin siyatik fonksiyon indeksi VKG ve immünsupresyon verilen KKKG'ye göre istatistiksel

olarak anlamlı olacak şekilde daha iyidir. VKG ile immünsupresyon verilen KKKG arasında siyatik fonksiyon indeksi açısından bir fark yoktur (Tablo 16).



Şekil 19: Grupların siyatik fonksiyon indeksi ortalamaları

#### 4.4. MAKROSKOBİK BULGULAR

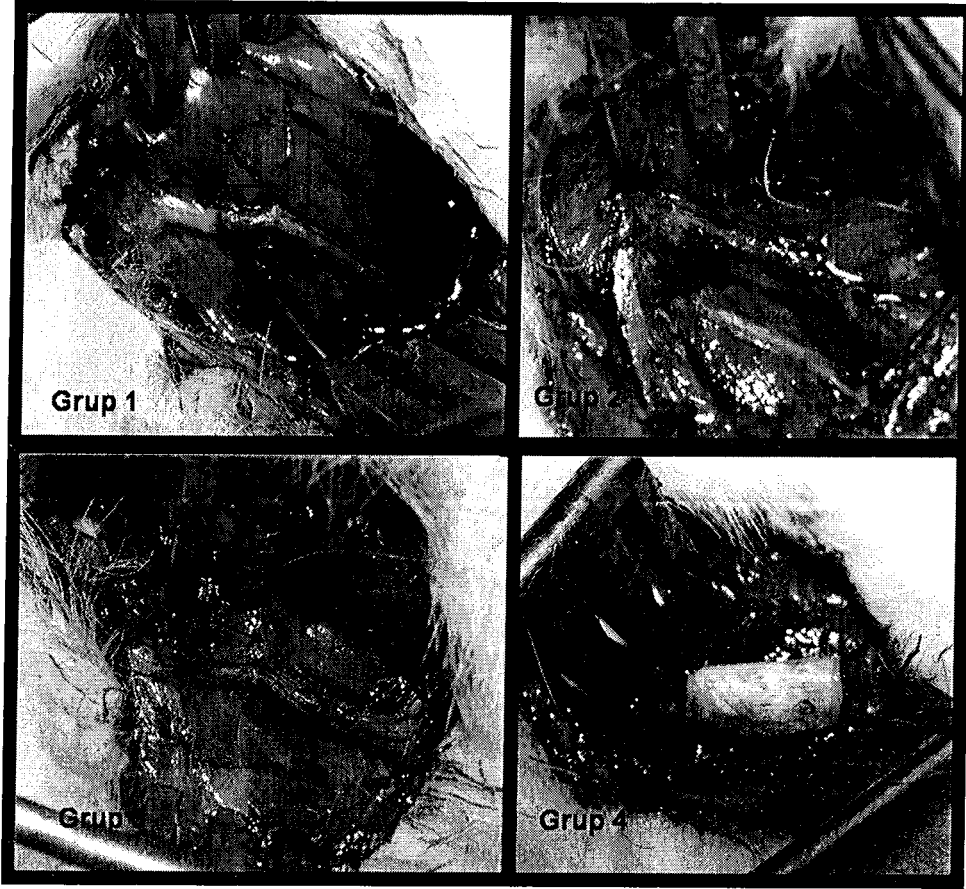
Her gruptaki deneğin siyatik siniri önce makroskopik olarak değerlendirildi. (Resim 8) Elde edilen bulgular aşağıda sıralanmıştır;

*Grup 1:* SGG'de postoperatif 16. haftada siyatik sinir defektinin olduğu bölgeye uygulanan sinir greftinin, çap olarak orijinal siyatik sinire çok yakın bir büyüklüğe ulaştığı ve makroskopik olarak sinir greftinin periferik sinir görüntüsü kazandığı belirlendi (Resim 8).

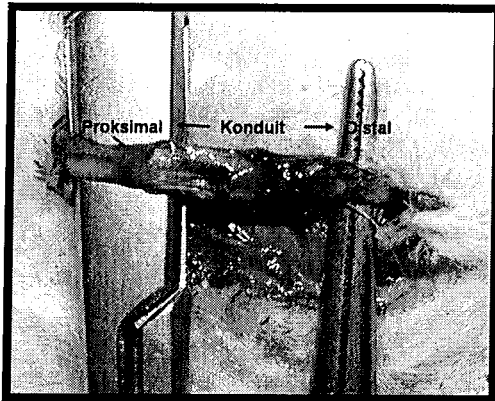
*Grup 2:* VKG'de deneklerin çoğunda postoperatif 16. haftada venöz konduittin uygulandığı sinir defekti bölümünde, normal siyatik sinir çapından çok daha küçük çaplı, makroskopik olarak periferik sinir dokusuna benzeyen dokular gözlemlendi. Ratların çoğunun deney yapılan ayaklarında ülserlerin devam ettiği belirlendi (Resim 8).

*Grup 3:* İmmünsupresyon verilmeyen KKKG'de çoğu denekte kıkırdak konduittin tama yakın resorbe olduğu (Resim 8,9), distal sinir segmentinin çap olarak proksimal sinir segmentinden çok az bir oranda küçük olduğu ve sinir rejenerasyonun tamamlandığı gözlemlendi.

*Grup 4:* İmmünsupresyon verilen KKKG'de periferik sinir defekti alanına uygulanan kıkırdak konduittin çoğu denekte resorbe olmadığı gözlemlendi. Nöropatik ülserler devam ettiği kaydedildi (Resim 8,10).

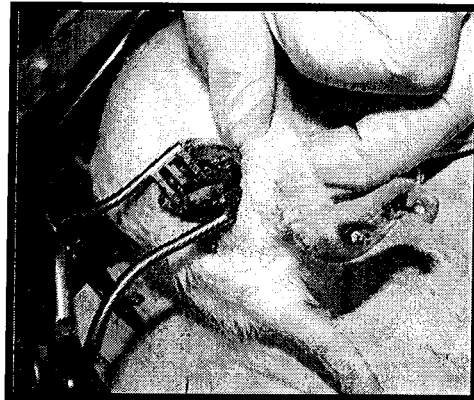


**Resim 8: Postoperatif 16. haftada gruplardaki sinir onarımlarının görünüşleri.**



**Resim 9: 3. Grupta bir deneğin tama yakın rezorpsiyon gösteren sinir konduiti.**

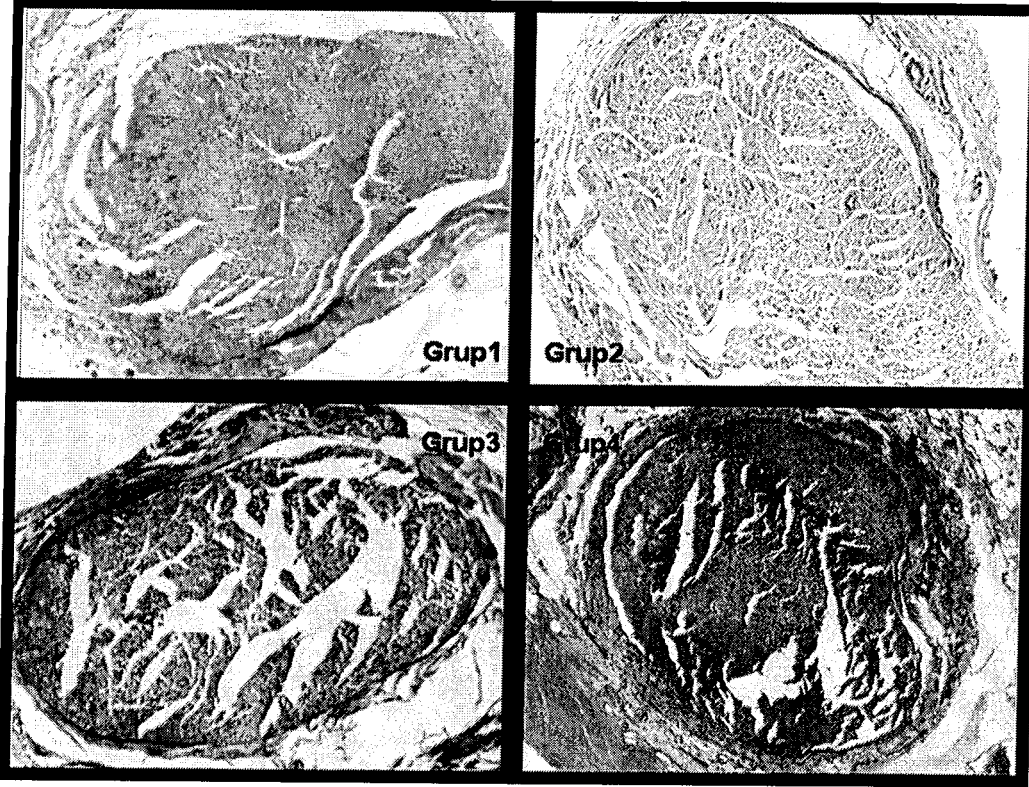
*(Siyatik sinirin distalinde atrofi bulunmamaktadır.)*



**Resim 10: 4. Grupta bulunan bir denekte nöropatik ülser**

#### 4.5. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Bütün gruplarda onarımın distalinde siyatik sinirden alınan kesitlerdeki akson sayılarının konduitin ortasından ve onarımın proksimalinde siyatik sinirden alınan kesitlerdeki akson sayılarına oranla daha az olduğu belirlendi. Her grupta



**Resim 11: Tüm gruplarda sinir proksimalinden alınan kesitlerin karşılaştırılması**  
H&E boyası x100 büyütme.

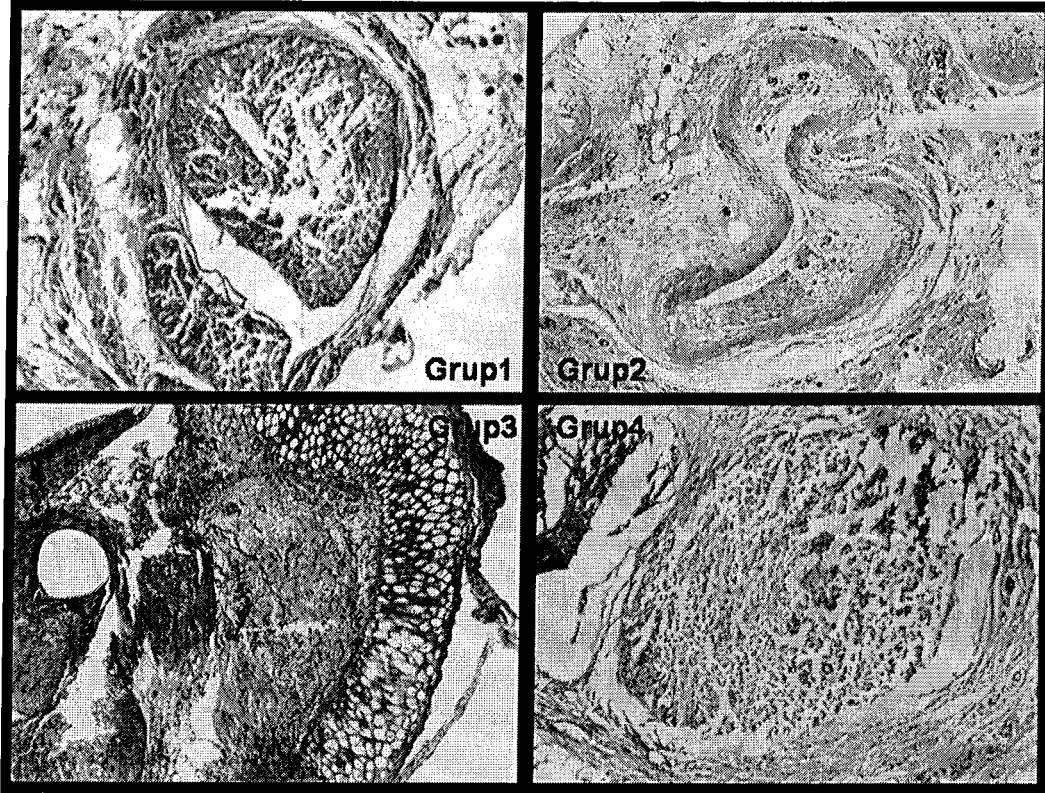
*(Gruplar arasında eşit miktarda akson yoğunluğu görülmektedir.)*

onarımın proksimalindeki ortalama akson sayıları birbirine yakın değerlerde olduğu ve yapılan istatistiksel kıyaslamada gruplar arasında bir fark bulunmadığı ve grupların homojen dağıldığı tespit edildi (Resim 11).

##### 4.5.1. Grupların Değerlendirilmesi

###### GRUP 1: (Sinir Grefti Grubu)

Bu grupta sinir greftinin uygulandığı alanın distalinden alınan kesitlerde akson sayısının diğer gruplara göre daha fazla olduğu hesaplandı. Myelinsiz akson sayısı daha azdı. Aksonal uzanımlar düzenli ve tek yönlü idi.

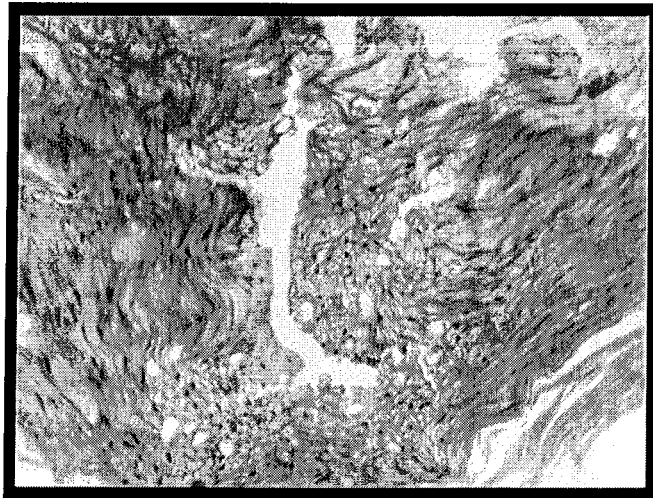


**Resim 12: Konduitleerin ortasından alınan kesitlerdeki akson miktarları.**

*Ven grefti grubunda (grup 2) ven konduitin belirgin şekilde kollabe olduğu ve akson sayısının belirgin derecede düştüğü görülmüştür (x100, H&E)*

#### *Grup 2: (Venöz Konduit Grubu)*

Ven greftinin sinir konduiti olarak kullanıldığı bu grupta; ven greftinin ortasından alınan kesitlerin bazılarında venin belirgin şekilde kollabe olduğu ve içerisinde aksonların geçişini belirgin şekilde engellediği gözlemlendi (Resim 12). Ven konduitleerin kollabe olduğu deneklerin SFİ ve postoperatif ileti hızlarında da belirgin düşüşler mevcuttu. Distal sinir segmentinden alınan örneklerde myelinsiz akson sayısının az olduğu



**Resim 13: Ven grefti grubunda bir denegin sinir onariminin distalinden alınan kesitte histolojik görüntü (x400, H&E)**

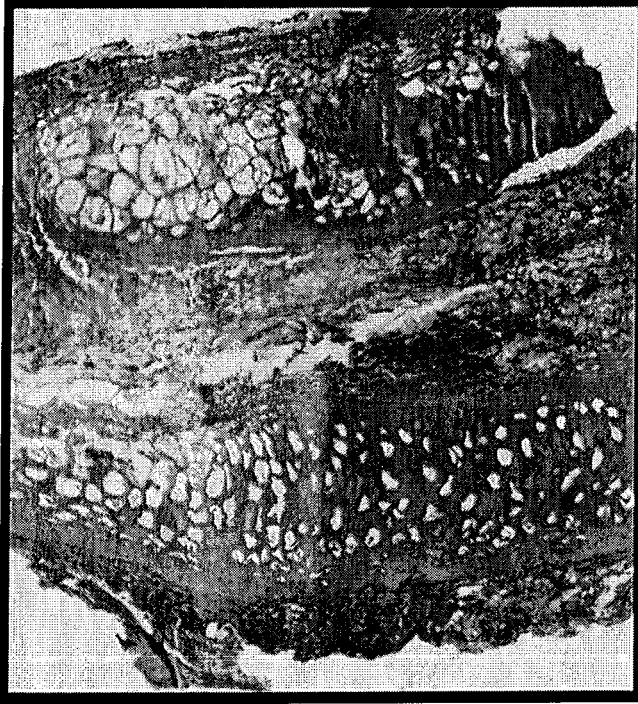
*(Aynı kesitte farklı yönlerde dağılmış uzanımlar gösteren aksonal rejenerasyon gözlemlenmektedir)*



gözlenirken, total akson sayısının belirgin derecede düştüğü belirlendi. Bununla birlikte aksonların uzanımları düzenli sıralar oluşturmaktan ziyade aynı kesit içerisinde birçok yöne doğru ilerleyen fasiküller şeklinde idi (Resim 13).

*Grup 3: (İmmünpresyon Verilmeyen Ksenojenik Kıkırdak Konduiti Grubu)*

Bu grupta kollabe olan sinir konduite rastlanmadı. Daha önce kullanılmamış olan bu modelde kıkırdak tüplerin içerisinde aksonal rejenerasyonun düzenli



**Resim 14: Kıkırdak konduit içerisinde sinirin rejenerasyonu gösteren longitudinal kesit (x100, H&E)**

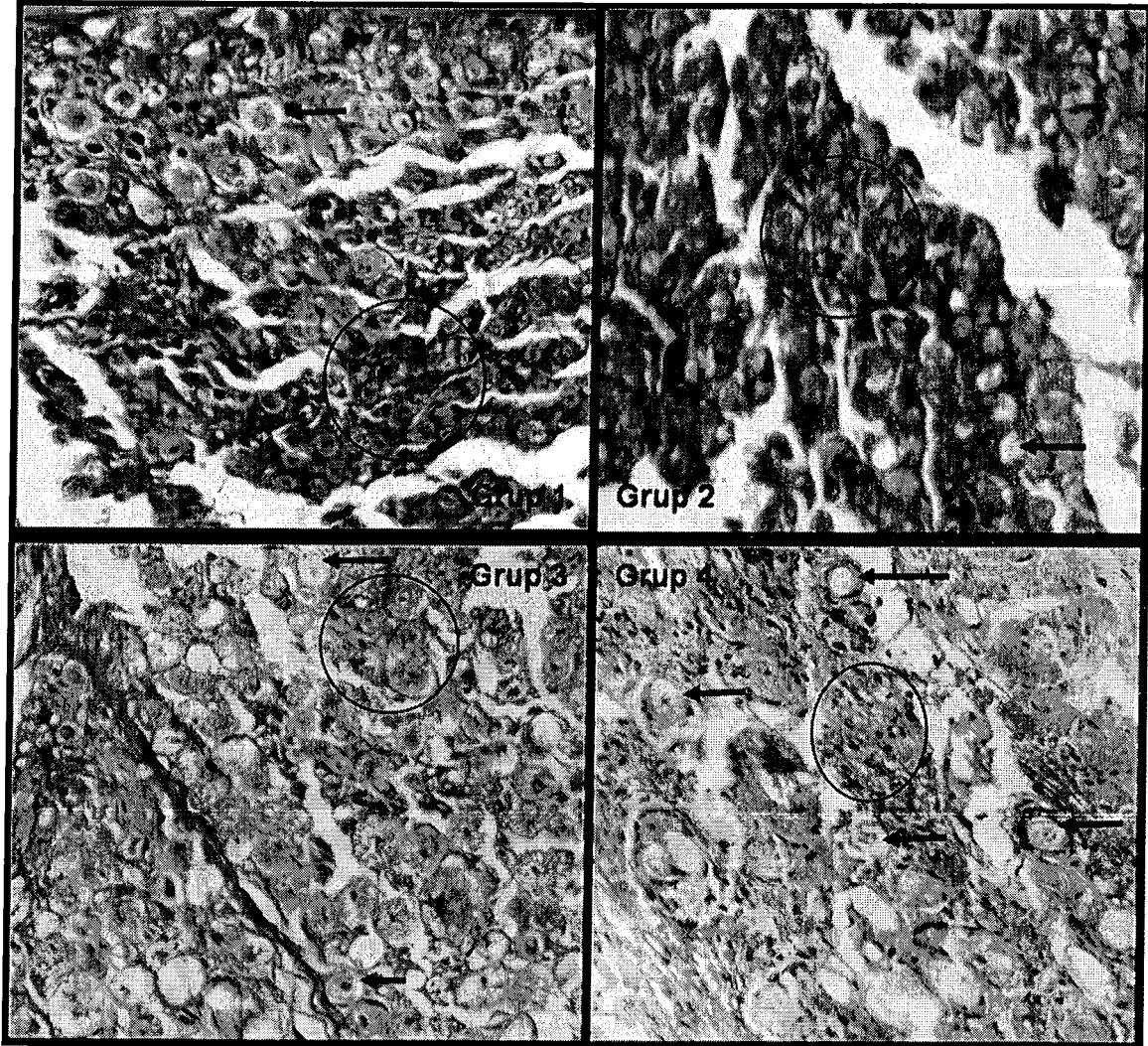
fasiküller oluşturarak geçtiği tespit edildi (Resim 14). Distal sinir segmentinden alınan örneklerde akson sayısının oldukça fazla olduğu ancak myelinsiz akson sayısında kontrol gruplarına göre bir miktar daha artma olduğu gözlemlendi (Resim 15,16). Kıkırdak tüpün sinire bakan yüzlerinde, hiperkromatik boyanmış, yer yer düzgün oval şekilli, yer yer iğsi bir şekil almış olan nükleosu bulunan birtakım hücrelerin kıkırdak dokunun içerisine doğru yol aldığı ve lakünalar içerisine yerleştiği

gözlemlendi. Sinir dokusuna spesifik bir boya olan Wangison ile boyamada bu hücrelerin Schwann hücreleri olduğu tespit edildi (Şekil 17).

*Grup 4: (İmmünpresyon Verilmiş Ksenojenik Kıkırdak Konduiti Grubu)*

Bu grupta kollabe olan sinir konduite rastlanmadı. 3. grupta olduğu gibi yine kıkırdak tüpün içerisinde sinir rejenerasyonunun ilerlediği gözlemlendi. Ancak bu grupta konduit içerisinden geçen aksonların sayısında belirgin azalmayla birlikte, onarımın distalinde az miktarda rejenerasyon akson miktarı ve bu aksonlarda myelinsiz akson yoğunluğunun artmış olduğu gözlemlendi (Resim 12,15,16,18).

Bununla birlikte 3. grupta gözlenen konduitin içerisinde lakünelara ilerlemiş Schwann hücre gruplarına rastlanmadı .

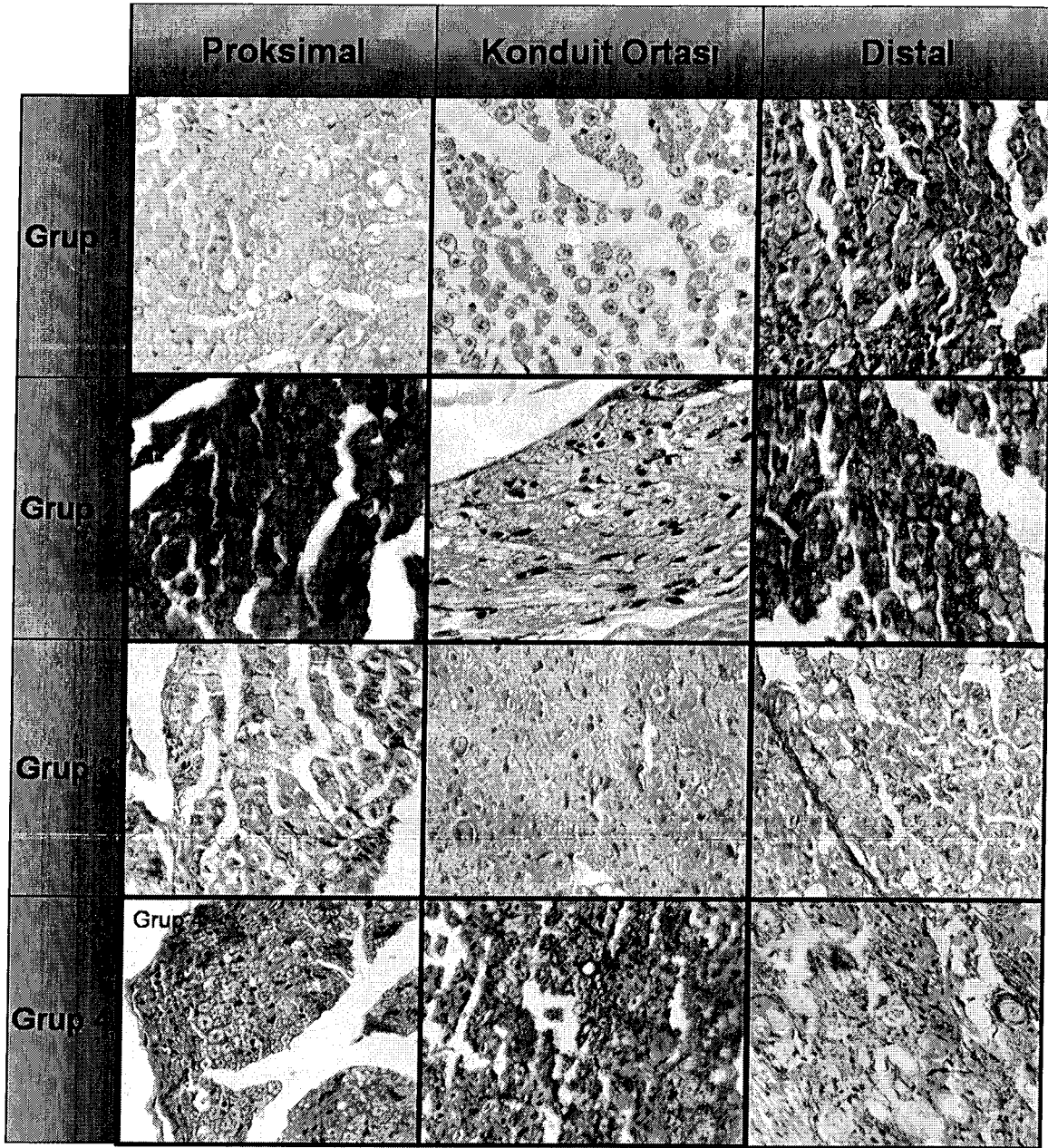


**Resim 15: : Tm gruplarda sinir onarımının distalden alınan kesitlerin karşılaştırılması**

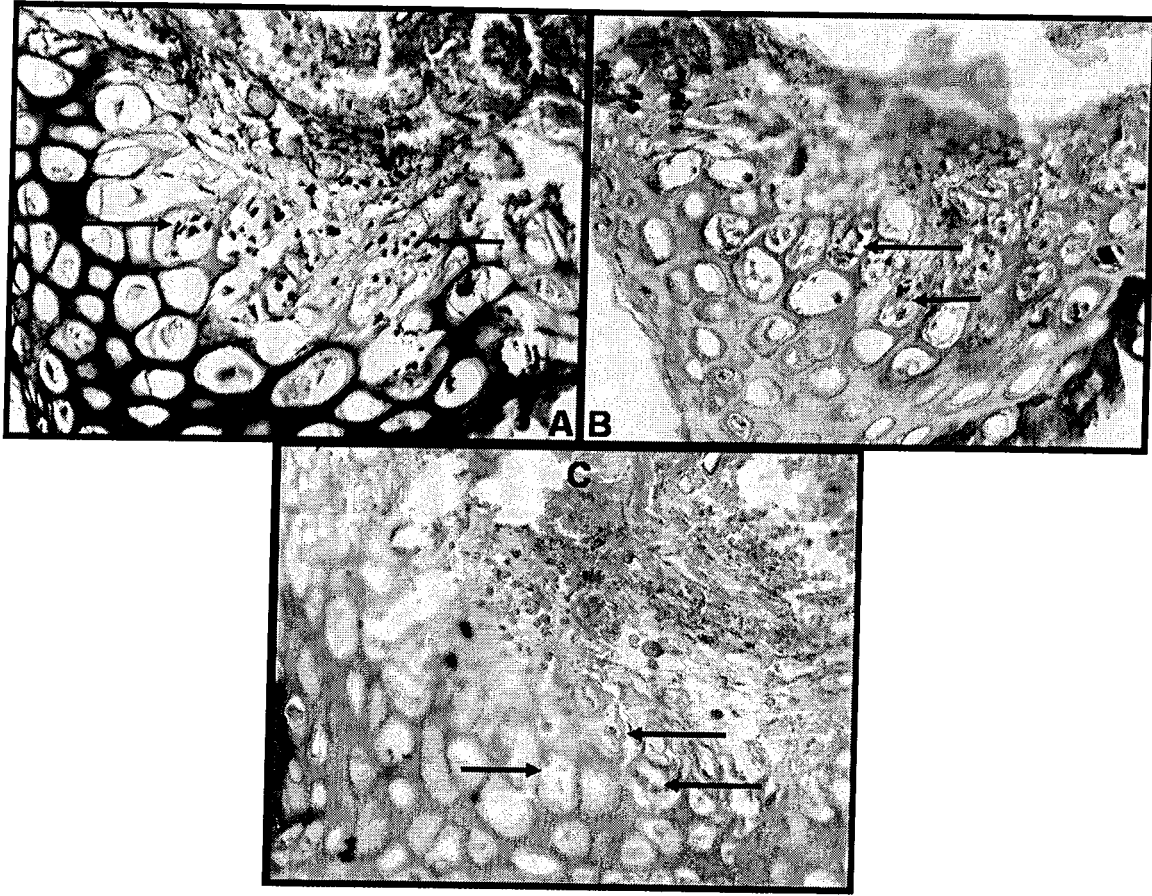
X400 büyütme (H&E)

*Myelinsiz aksonlar en yoğun olarak grup 4'te bulunmaktadır.*

*(Oklar, myelinsiz aksonları gösteriyor. Daire içtekiler myelinli akson gruplarıdır.)*



Resim 16: Grupların proksimal-orta-distal kesitlerinin görüntüleri (H&E, X400)



**Resim 17: 3.Grupta Kıkırdak Dokusu İçerisine İnvazyon Gösteren Hücrelerin Analizi**

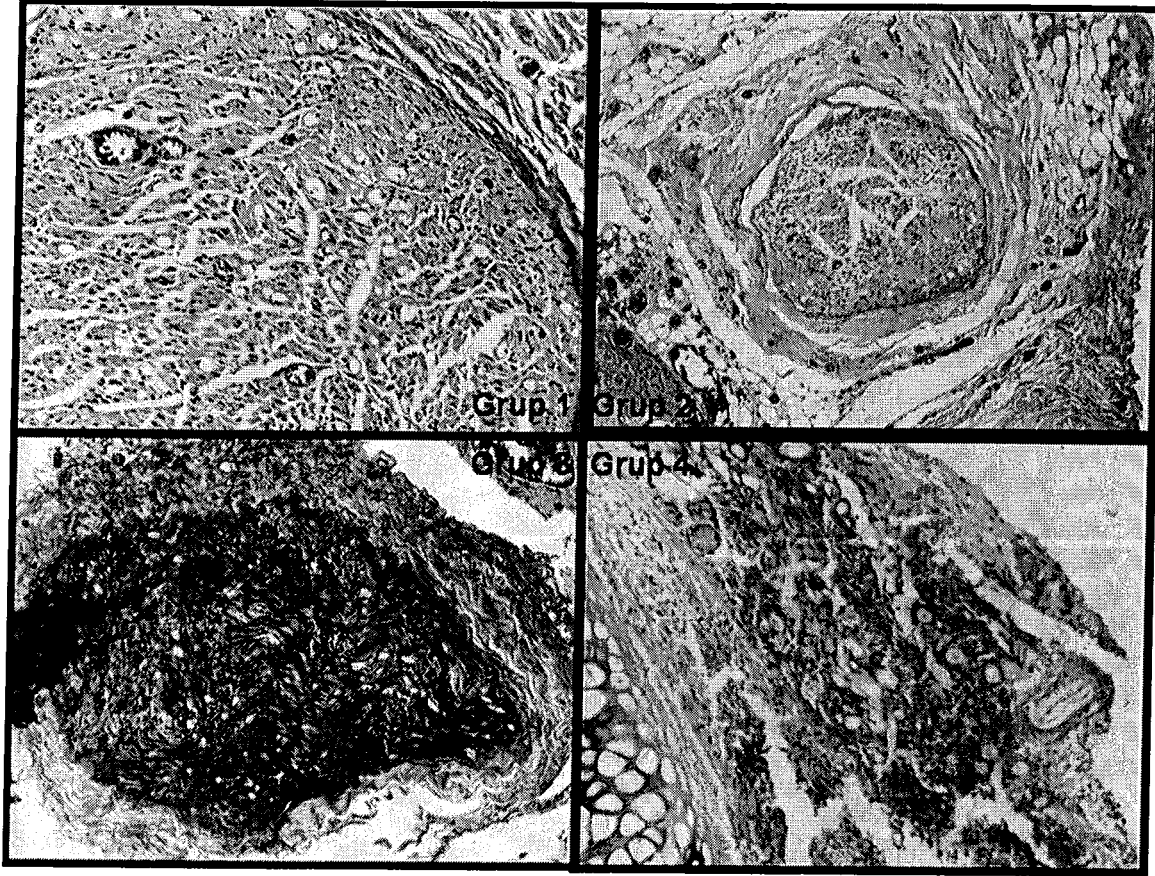
A: Kıkırdak doku içerisinde görülen lenfosit hücreleri (*LCA boyası – X400 büyütme*)

B: Kıkırdak dokusu içerisine invazyon gösteren Schwann hücreleri (*Wangison – X400*)

C: Kıkırdak içerisine invazyon gösteren hücreler (*H&E, X400*)

#### 4.5.2. Histolojik Bulguların İstatistiksel Analizi

1. grupta sinir greftinin ortasından alınan örnekte ortalama  $4060 \pm 1099.84$ , sinir greftinin distalinden alınan örneklerde ortalama  $2672.5 \pm 918.61$  adet akson sayıldı. 2. grupta ven greftinin ortasından alınan örnekte  $2456.25 \pm 1412.56$ , konduitin distalinden alınan örnekte  $1196.25 \pm 734.55$  adet akson sayıldı. 3. grupta kıkırdak konduitin ortasından alınan kesitte  $3708.88 \pm 1083.71$ , konduitten sonra daha distalden alınan kesitlerde ortalama  $2726.66 \pm 1037.002$  adet akson



**Resim 18: Sinirin Distalinden Alınan Kesitlerde Grupların Total Akson Miktarları**  
(x200, Hem-Eos)

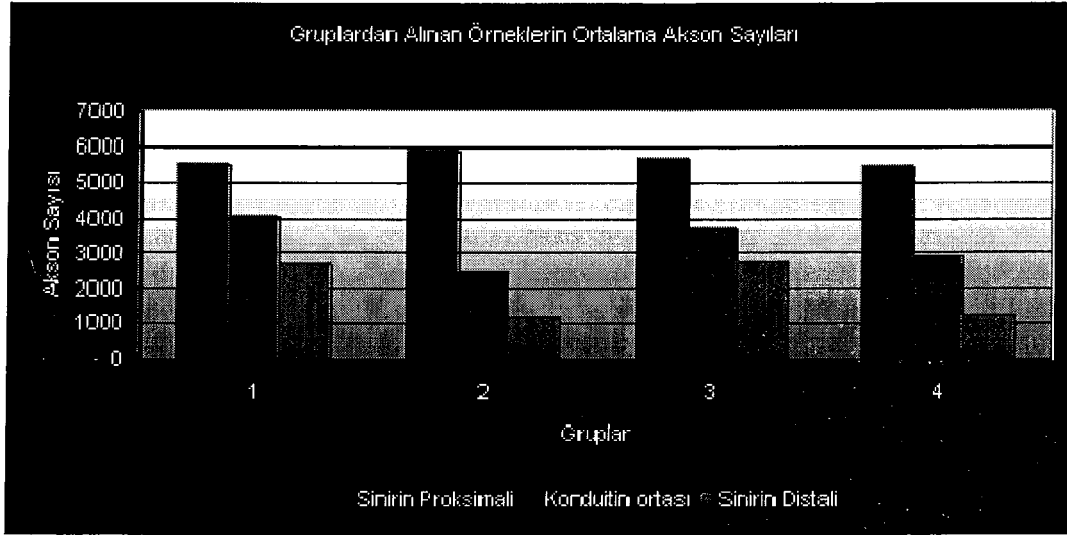
2. ve 4. grupta belirgin azalma göze çarpmaktadır.

sayıldı. 4. grupta ise konduitten alınan örneklerde ortalama  $2934.28 \pm 1493.18$ , konduitten sonra distalden alınan örneklerde ortalama  $1248.57 \pm 344.30$  adet akson sayılmıştır (Tablo 17) (Resim 18) (Şekil 20-23).

**Tablo 17: Tüm gruplarda alınan kesitlerde akson sayısı ortalamaları**

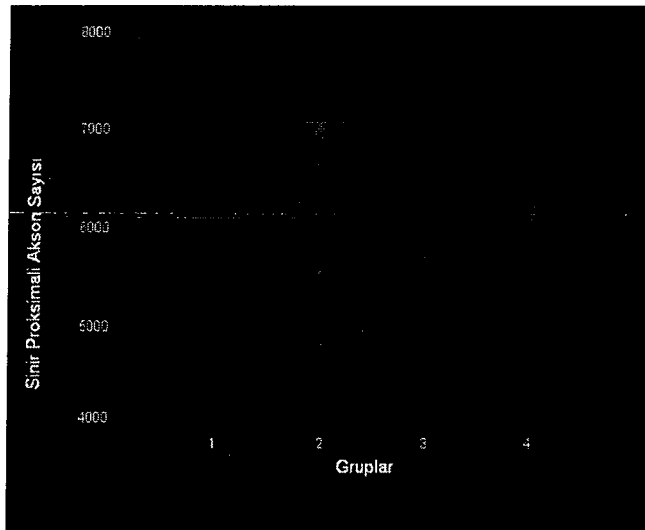
Gruplar	SGG	VGG	İmmüsupresyon verilmeyen KKKG	İmmüsupresyon verilen KKKG
<b>Ortalamalar</b>				
Konduitten önce daha proksimalden alınan örnekler	$5510 \pm 731,57$	$5873,75 \pm 1467,88$	$5646,66 \pm 839,12$	$5452,85 \pm 1219,75$
Konduitin ortasından alınan örnekler	$4060 \pm 1099,84$	$2456,25 \pm 1412,56$	$3708,88 \pm 1083,71$	$2934,28 \pm 1493,18$
Konduitten sonra sinirin distalinden alınan örnekler	$2672,5 \pm 918,61$	$1196,25 \pm 734,55$	$2726,66 \pm 1037,00$	$1248,57 \pm 344,30$

Bu bulgular ile konduitin ortasından ve onarımın distalinden alınan kesitlerde ortalama akson sayısı en fazla olan 1. gruptu. Bunu sırasıyla 3. grup, 4. grup ve 2. grup izlemekteydi.



**Şekil 20: Gruplarda siyatik sinirlerden alınan örneklerdeki akson sayılarının ortalama değerleri**

Konduitin ortasından alınan örneklerdeki akson sayıları açısından, gruplar

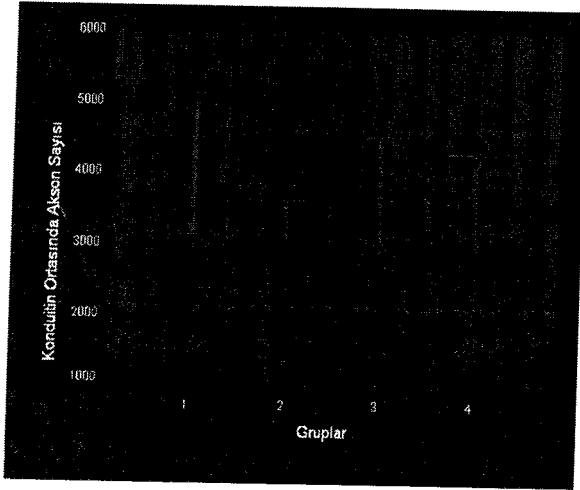


**Şekil 21: Grupların proksimal siyatik sinir kesitlerinde akson sayıları**

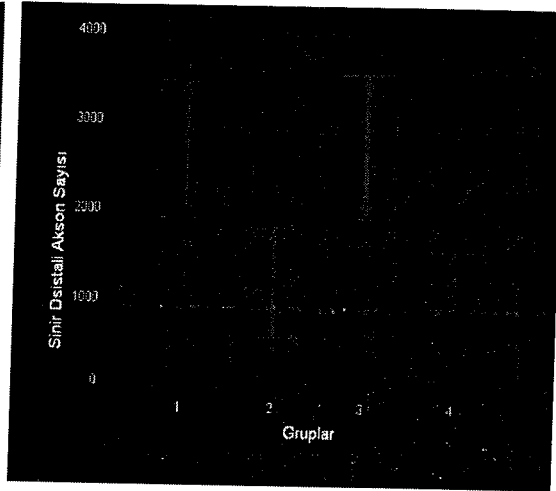
karşılaştırıldığında sadece VKG ile immüsupresyon verilmemiş KKKG arasında kıkırdak konduit lehine anlamlı bir fark bulunmuştur. Diğer gruplar arası karşılaştırmalarda deneklerin dağılımlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Konduitten sonra sinirin distalinden alınan örnekler karşılaştırıldığında ise kontrol grupları arasında sinir greftinin akson sayısı ven greftine göre

istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazladır. SGG ile immüsupresyon verilmeyen KKKG arasında bir fark yokken, SGG ile immüsupresyon verilen KKKG arasında sinir grefti lehine anlamlı bir fark tespit edilmiştir. İmmüsupresyon verilmeyen KKKG'de onarımdan sonra sinirin distalindeki

akson sayısı, VKG ve immüsupresyon verilmiş KKKG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazladır. VKG ile immüsupresyon verilmeyen KKKG arasında istatistiksel bir fark yoktur (Tablo 18).



Şekil 22: Grupların konduit ortasından alınan kesitlerinde akson sayıları



Şekil 23: Grupların distal siyatik sinir kesitlerinde akson sayıları

Tablo 18: Grupların kendi aralarında akson sayıları yönünden karşılaştırılmaları

Karşılaştırılan Gruplar "p" değerleri	S-V	S-K	S-(K+İ)	V-K	V-(K+İ)	K-(K+İ)
Konduitten önce daha proksimalden alınan örnekler	0,721	0,888	0,463	1,000	0,779	0,470
Konduitin ortasından alınan örnekler	0,065	0,673	0,189	0,046 (K)	0,397	0,174
Konduitten sonra sinirin distalinden alınan örnekler	0,005 (S)	0,815	0,009 (S)	0,002 (K)	0,694	0,003 (K)

S:Sinir grefti grubu, V:Venöz konduit grubu, K:İmmüsupresyon verilmemiş kıkırdak konduit grubu,

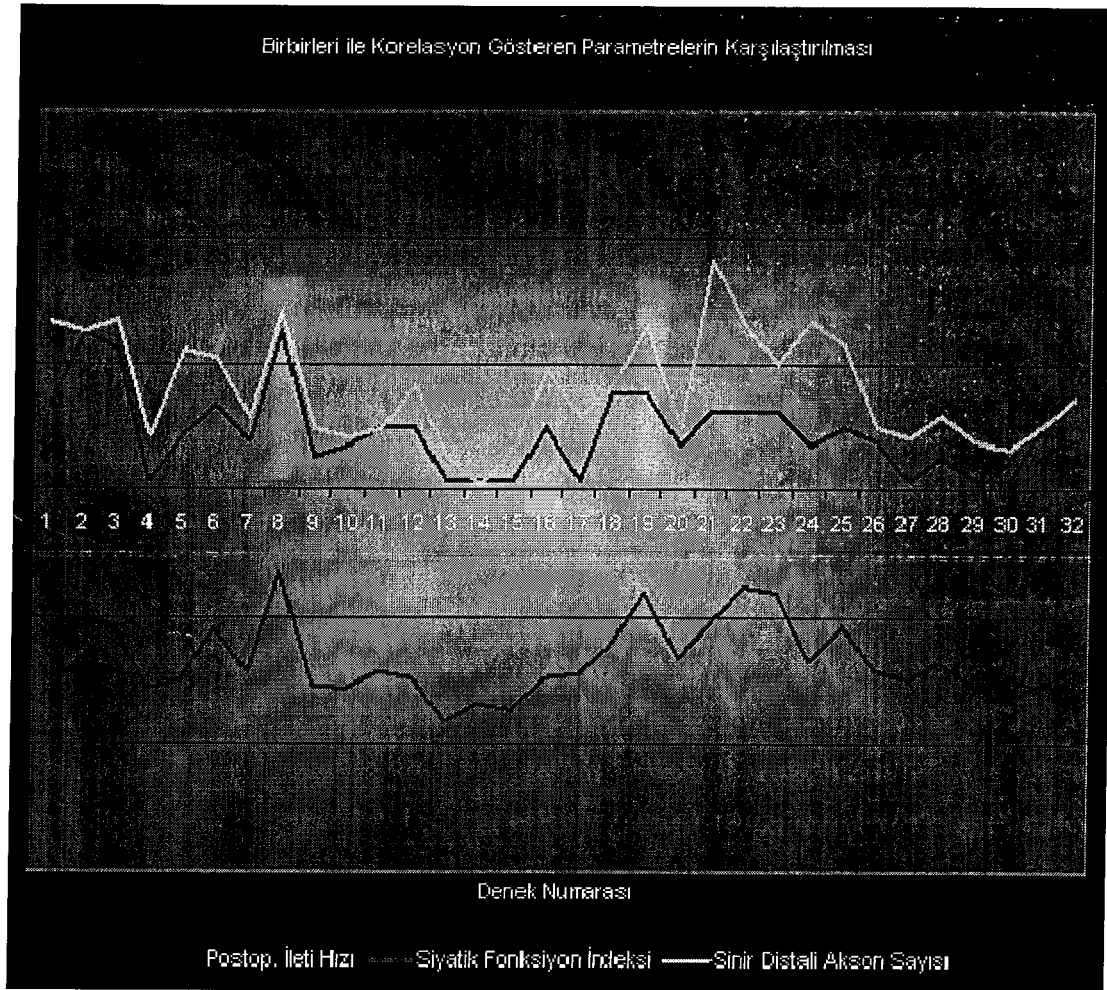
K+İ:immüsupresyon verilmiş kıkırdak konduit grubu

( )=Parantez içindeki harfler "p" değerinin hangi grup lehine anlamlı olduğunu göstermektedir.

(Mann-Whitney U Testi)

#### 4.6. PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Her gruptaki deneklerin sonuçlarını karşılaştırdığımızda bazı özellikler göze çarpmaktadır. Bunlardan biri deneklerin siyatik sinirlerinin distalinden alınan kesitlerde akson sayısı azaldıkça siyatik fonksiyon indeksi ve ileti hızlarında düşmenin istatistiksel olarak anlamlı korelasyonudur ( $p<0.001$ ) (Şekil 24). Bir diğeri ise 2. grupta ven konduitin kollabe olduğu 3 denek çalışma dışı bırakıldığında ven grefti grubunun sonuçları sinir grefti ve kıkırdak konduit grubuna benzemektedir.



**Şekil 24: Birbirleriyle korelasyon gösteren parametrelerin karşılaştırılması**



## 5. TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde ilk basamak sinir uçlarının primer onarılmasıdır (koaptasyonudur). Ancak birçok vakada bu mümkün olmamaktadır. Sinir uçlarının uçuca getirilemediği sinir defekti olgularında ise en iyi onarım yöntemi duysal sinirlerden alınan bir sinir greftinin sinir bölgesine uygulanmasıdır. Arada bir defektin bulunduğu sinir yaralanmalarında sinir defekti onarımının en iyi yöntemi duysal sinirlerden oluşan bir sinir greftini defektin bulunduğu yere köprülemektir. Ancak sinir grefti kullanılarak sinir defekti onarımının bir takım dezavantajları da vardır. Bunların başında insan vücudunda sinir grefti elde edilebilecek donör alanının kısıtlı olması gelmektedir. Sinir donör alanında anestezi, donör alan derisinde bırakılan skar ve nöroma oluşumu ise

Geliştirilmesi planlanan bir sinir konduit modelinin etkinliği öncelikle sinir grefti ile olan karşılaştırmalarla ortaya konmalıdır

diğer dezavantajlardır. Bu nedenle sinir defektlerinin onarımında sinir konduitlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Ksenojenik kıkırdağın bir sinir konduiti olarak kullanılabilme potansiyelinin araştırıldığı bu deneysel çalışmada, kıkırdak konduitlerin immunosupresyonlu ve immunosupresyonsuz olarak kullanıldığı 2 deney grubu oluşturulmuştur. Bu deney grupları iki kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kontrol gruplarından birinde sinir defektleri, bu defektlerinin onarımında bugün için altın standart olan sinir greftleriyle onarılmıştır. Diğer kontrol grubunda ise klinik ve deneysel olarak en sık kullanılan konduit olan ven greftleri uygulanmıştır. Gruplar birbirleriyle EMG'yle belirlenen ileti hızı, latans ve amplitüd değerleri, yürüme analizi ile hesaplanan siyatik fonksiyon indeksi, konduit ortasındaki ve onarımın distalindeki akson sayılarının ışık mikroskobu altında sayımı ile elde edilen rakamsal değerleri içeren toplam 6 parametre kullanılarak karşılaştırılmışlardır.

Bu 6 parametreden 4'ünde sinir grefti, ven greftine göre daha avantajlı çıkmıştır, diğer 2 parametrede aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kıkırdak

konduitin immunosupresyonsuz kullanıldığı grupta elde edilen sonuçlar sinir grefti sonuçlarına çok benzemekte olup bu iki grubun karşılaştırıldığında 6 parametrenin 5'inde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sadece postoperatif 16. haftada alınan EMG'nin latans ölçümlerinde kıkırdak konduitte sinir greftine oranla uzama tespit edilmiştir. Ancak latanstaki bu uzama EMG'de ileti hızında azalmaya sebep olmamış ve ratların yürüme analizinde iki grup arasında fark olmamasıyla nedeniyle fonksiyonel anlamda bir değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır. EMG'de latansın uzamasının nedeni myelinli liflerin kıkırdak konduit grubunda sayıca sinir grefti grubuna göre daha az bulunması olabilir. Histolojik değerlendirmede kıkırdak konduitin ortasından alınan ve kıkırdak konduitten sonra sinirin distal kısmından alınan kesitlerde bu fark değerlendirilebilmektedir. Ancak histolojik kesitlerde gruplar arasında myelinli ve myelinsiz aksonların oranını objektif sayısal değerlere dökmek için elektron mikroskopik inceleme ve mikroskop alanını değerlendirebilen bazı software programlarına ihtiyaç vardır. Kıkırdak konduitin postoperatif amplitüd, postoperatif ileti hızı, siyatik fonksiyon indeksi, konduit ortasında ki akson sayısı, sinir distalinde ki akson sayısı yönlerinden sinir grefti ile arasında bir fark yoktur.

İmmnsupresyon uygulanan kıkırdak konduit grubunda ise sinir greftine göre 6 parametrenin 4'ünde sinir rejenerasyonun daha kötü olduğu görülmüştür. Postoperatif amplitüd, postoperatif ileti hızı, siyatik fonksiyon indeksi ve sinir distalinde ki akson sayıları yönünden sinir grefti immnsupresyon uygulanmış kıkırdak konduit grubuna göre daha avantajlıdır. İmmnsupresyon uygulanmış kıkırdak konduit grubunda ileti hızındaki düşüşün temel nedeninin rejenerasyon olan akson sayısında ki azalmayla ilgili olduğu bulunmuştur. İmmnsupresyonun, özellikle Siklosporin A'nın sinir rejenerasyonu üzerine etkileri daha önce araştırılmış ancak lehte ve aleyhte birçok yayın bulunmaktadır. Ayrıca siklosporin A'nın sinir rejenerasyonunu arttırmak için kullanımlarında uygulama dozu ve uygulama intervalleri hakkında literatürde bir kargaşa mevcuttur. Meirer ve ark. (234) kronik siklosporin A kullanımının sinir rejenerasyonu üzerine etkilerini araştırmak için rat siyatik sinirindeki kesinin tamirini takiben 12 hafta boyunca günde 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozunda siklosporin A'yı ratlara subkutan yolla vermişlerdir. Çalışmanın sonunda yapılan fonksiyonel ve histomorfolojik

analizlerde bütün grupların kontrol grubuna kıyasla daha kötü sinir rejenerasyonu olduğu tespit edilmiş, duyuşsal iyileşmenin 3 ve 6. haftalarda doza bağımlı olarak değiştirdiğini, motor iyileşmenin ise dozdan bağımsız olarak bütün gruplarda kontrol grubundan anlamlı farklar gösterdiğini not etmişlerdir. Bunula birlikte Chen ve ark. ları (235) izogreft sinir transferi ile allogreft sinir transferlerini allogreft sinir transferi yapılan gruplara çeşitli siklosporin A protokolleri uygulayarak karşılaştırmışlardır. 10 haftalık çalışmanın sonucunda allogreft ve immunsupresyonun sürekli uygulandığı grupta iyi bir sinir rejenerasyonu elde edilmiş immunsupresyon uygulanmayan allogreft sinir transferi yapılan grupta ise sinirin rejeksiyona uğradığı gözlenmiştir. İlk üç hafta boyunca siklosporin verilmeyen ve daha sonra siklosporin vermeye başlanan grupta sinir rejenerasyonun yine bulunduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda immunsupresyon kullanılmasının temel amacı siklosporinin sinir rejenerasyonu üzerine etkilerini araştırmak değil, ksenojenik kırkırdaktan oluşturulmuş konduitin sebep olacağı immun reaksiyonun baskılanmasıdır.

Temel olarak kırkırdak dokusu, immünitesi yoğun olan bir doku değildir. Literatürde ksenojenik kırkırdak dokusunun sinir konduiti olarak kullanımına dair bir çalışma olmamasından dolayı bu çalışmada seçilen immunsupresyon protokolü Black ve ark. larının (1985) total ekstremite transplantasyonu sırasında kullandıkları protokoldür (226). Bu protokole göre 8mg/kg dozda siklosporin A subkutan olarak günlük yapılmakta ve 20 gün sonra siklosporin A aynı dozda fakat 2 haftada bir uygulanmaktadır. Bu kullanım dozu ve intervali siklosporinin sinir rejenerasyonuna etkilerini araştıran çalışmalarda bulunmamakla beraber iki haftalık uygulamalara geçişle günlük uygulanan protokollere göre çok daha az miktarda siklosporin enjeksiyonu yapılmış olmaktadır. Elde ki verilere göre siklosporinin sinir rejenerasyonu engellediği tespit edilen çalışmalarında ki dozlardan daha düşük dozlarda kullanılmasıyla birlikte ksenojenik kırkırdak greftinin rejeksiyonuna ait bir bulguya rastlanmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda immunsupresyonsuz kırkırdak konduit grubunun, immunsupresyon eklenmiş kırkırdak konduit grubuna göre aksonal rejenerasyon üzerine daha olumlu etkileri bulunmuştur. 6 parametrenin 4'ünde immunsupresyonsuz kırkırdak konduiti immunsupresyon eklenmiş gruba göre daha avantajlıdır. EMG'de

postoperatif amplitüd ve ileti hızlarında, siyatik fonksiyon indeksinde ve histomorfolojik incelemede onarım hattının distalinden alınan kesitlerin akson sayısı değerlerinde immunsupresyonsuz kıkırdak konduit grubu lehine anlamlı farklar tespit edilmiştir. EMG'de postoperatif latans ve konduitin ortasında ki akson sayısında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuçlara dayanılarak her ne kadar allojenik sinir greftlerinin onarımında faydalı görülsede siklosporinin bu kullanım dozu ve intervalde sinir rejenerasyonunun negatif yönde etkilediği söylemek mümkündür. Ancak bu konunun ayrı bir araştırma gerektirdiği de açıktır.

Venöz konduitler sinir defektleri onarımında en sıklıkla kullanılan konduit modelidir. Özellikle donör alan sıkıntısının olmaması, ikinci bir insizyona gerek kalmadan elde edilebilmesi donör alan morbiditesinin az olması gibi avantajları vardır. Ancak ven greftlerinin kollabe olarak içerisinden sinir rejenerasyonun sınırlamaları bu yöntemin hala aşılammış büyük bir problemidir. Yapılan deneysel çalışmalarda farelerde 6 mm'nin, ratlarda 10 mm'nin, tavşanlarda 15 mm'nin, insanda 30 mm'nin (100) üzerinde uygulanan ven greftleri genelde kollabe olmaktadır. Ancak bu değerlerin altında da ven greftleri kollabe olabilmektedir. Bu çalışmada kollabe olan ven greftleri histolojik olarak ta tespit edilmiştir (Resim 12). Kollabe olan ven greftlerinin bulunduğu ratlarda distal aksonda total akson sayısının 1000'in altına düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada konduitlerin ortasından alınan kesitlerde de en az akson sayısı ven grefti grubundadır. Bütün gruplarda ki parametrelerin değerlendirilebildiği Kruskal Wallis testinde konduit ortalarında ki akson sayıları açısından anlamlı fark bulunmazken, grupların ikili karşılaştırıldığı Mann-Whitney U testinde kıkırdak konduiti ven grefti konduite göre anlamlı bir şekilde daha çok akson sayısına sahiptir. Bu veriler, ven konduitlerde aksomal rejenerasyonun daha konduitin proksimal kısımlarında engellenmeye başladığını göstermektedir.

EMG'de latansların ileri derecede uzadığı amplitüd ve ileti hızlarının belirgin derecede azaldığı tespit edilmiştir. Ven grefti grubu kıkırdak konduit grubu ile karşılaştırıldığında postoperatif ileti hızında, siyatik fonksiyon indeksinde, konduit ortası ve konduitin distalinde ki akson sayıları yönlerinden kıkırdak konduit grubu avantajlı çıkmıştır. Bu parametrelerle kıkırdak konduitin içerisinde rejenere olan

aksonların ven grefti içerisindeki aksonlara göre sayısal üstünlüğünün ratların EMG değerlerini ve yürüme fonksiyonlarını etkileyecek düzeyde etkili olduğu sonucu çıkmaktadır. Postoperatif latans ve postoperatif amplitüd düzeyleri yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur. Özellikle latansta fark olmamasının kıkırdak grefti içerisinde geçen aksonların niteliksel (myelinli liflerin yoğunluğu gibi) olarak ven grefti içerisinde geçen aksonlara benzediği söylenebilir. İmmunsupresyon eklenmiş kıkırdak konduit grubu ile ven grefti karşılaştırıldığında ise 6 parametrenin hiçbirinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Ven greftinin sinir konduiti olarak kullanıldığı 2. grupta bulunan 8 rattan 3'ünde kollabe venler tespit edilmiş ve bu hayvanlar çalışma dışında bırakıldığında ven grefti grubunun, sinir grefti ve kıkırdak konduit gruplarına istatistiksel olarak yaklaştıkları hesaplanmıştır. Bu tespit, ven greftinin kontrol altına alınamamış kollabe olma potansiyelinin ven grefti konduiti kullanımı ile başarıya ulaşmayan sinir onarımlarının en önemli problemi olduğunu göstermektedir. Son derece önemli bir avantaj olarak bizim geliştirdiğimiz kıkırdak konduitlerinde kollaps riski söz konusu değildir. Bu özelliği ile ven greftleri ile onarımın mümkün olmayan uzun sinir defektlerinin tedavisinde kullanılabilme potansiyeli taşımaktadır. Her ne kadar kıkırdağın dirençli yapısından dolayı kollaps riski taşımada yapısında kullanılan kıkırdağın xenograft olmasından dolayı immün reaksiyonla zayıflayıp çökebileceği ya da kırılabilirliği fikri akla gelebilir. Ancak kıkırdak konduiti kullanılan grupta kısmi rezorpsiyon olmakla beraber tüm deneklerde sinir rejenerasyonun tamamlandığı görülmüştür. Böylece ksenojenik kıkırdak konduitin rezorpsiyonunun sinir rejenerasyonuna kıyasla daha yavaş olduğu söylenebilir.

Histolojik kesitlerde kıkırdak dokusunun ksenojenik kullanımıyla oluşabilecek bir rejeksiyon gözlemek için lenfositlere spesifik bir boya olan LCA kullanılmış ve rejeksiyon bulgusu olabilecek bir lenfosit artışına rastlanmamıştır. İçerisinden rejenerasyon olan aksonların geçtiği kıkırdak konduitin sinirle temas ettiği noktalarda yer yer Schwann hücrelerinin kıkırdak dokusunun içerisine girdiği ve lakünelara yerleştiği gözlenmiştir. Schwann hücrelerinin yerleştiği bu lakünelar içerisinde yine lenfosit hücrelerine rastlanmıştır. Lenfositlerin sadece bu bölgede yoğunlaşmalarının sebebi açık değildir. Ancak Schwann hücrelerinin kıkırdak

dokusu içerisine girmeleri aksonal rejenerasyonun çok önemli bir ögesi olan Schwann hücrelerinin kıkırdak konduit içerisinde mitozlarını devam ettirebildikleri anlamını taşıyabilir. Bir çok yapay konduit modelinde temel problem Schwann hücrelerinin konduit içerisinde ilerlememeleri olması nedeniyle konduit modellerine kültüre edilmiş Schwann hücrelerinden oluşan bir bazal lamina eklenerek aksonal rejenerasyon sağlanmaya çalışılmıştır (116,159-162). Kıkırdak dokusundan oluşan konduit için böyle bir çaba gerekmeksizin Schwann hücreleri mitozla uğramış hatta kıkırdak dokunun içerisine kadar ilerleyebilmiştir. Bu bulgu Schwann hücrelerinin kıkırdak dokusuna ilgisi olduğunu yani kıkırdak dokusunun nörotrofik özellik taşıdığı açıkça ortaya koyan bir bulgudur. Nörotrofizm sinir defektlerinin konduitlerle onarımında kritik bir öneme sahip olup nörotrofik özellik taşıyan bir sinir konduitinin bulunması sinir defektlerinin onarımın da son derece önemli bir gelişme olacaktır.

Venöz konduitlerin başka bir dezavantajı da içerisinde bulunan kapakçıklardır. Eğer, ven greftleri konduit olarak kullanıldıklarında proksimal kısımları sinir güdüğünün proksimaline koapte edilirse aksonlar kapakçıklara takılıp rejenere olamayabileceklerdir. Bu sebeble venlerin geniş lümeni bulunan proksimal uçları sinir güdüğünün distaline, dar lümeni bulunan distal uçları ise sinir güdüğünün proksimaline koapte edilmelidir. Oysa sinirlerinde proksimal kısımları daha geniş, distalleri daha dardır. Dar lümenli ven grefti distal ucunun geniş proksimal sinir güdüğüne koaptasyonu cerrahi olarak manuplasyon problemi ortaya çıkarmasının yanında zaten kollabe olma potansiyeli olan ven konduitin dar olan lümeninin sinirin proksimal ucunda bulunmasıyla daha sinir rejenerasyonunun onarım hattını aştığı ilk günlerden önüne engeller çıkmasına neden olmaktadır. Bu sorunu aşmak için geliştirilen bir yöntem venin içini dışarıya çıkararak adventisyasının lümen içerisinde kalmasını sağlayıp uygulanmasıdır (=”inside-out” yöntemi). Venlerin standart kullanımları ile “inside-out” kullanımları arasında deneysel olarak motor ve duysal sinirlerde fark olmadığı tespit edilmiştir (236-239). Bizim geliştirdiğimiz kıkırdak konduit içerisinde kapakçık ve benzeri tıkaçıcı etkenlerin olmamasından dolayı bu tür ek cerrahi manevralara gerek duyulmamaktadır.

Naumann ve ark. (2002) tavşanlarda ki kıkırdak subtiplerinin immunokimyasal ve mekanik özelliklerini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre GAG miktarı açısından kulak kıkırdağı ile fibröz ve hyalin kartilajlar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiş ve kulak kıkırdağında perisellüler ve sellüler yerleşimli tip 1 kollajene rastlanmıştır (240). GAG ve Tip 1 kollajen ise sinir rejenerasyonuna izin veren moleküller olarak bilinen ve deneysel olarak üzerlerinde sinir konduiti oluşturulmasına yönelik çalışmalar bulunan moleküllerdir (70-72,135). 3. grupta lakünalar içerisinde gözlenen Schwann hücre mitozunun sebebi bu hücrelerin sevdiği moleküllerden oluşan bir besiyerini kıkırdak konduit içerisinde bulmaları olabilir.

İmmunosupresyon eklenen kıkırdak konduit grubunda ise Schwann hücrelerinin kıkırdak dokularına invazyonu gözlenmemiştir. Histolojik incelemede myelinsiz aksonların yoğun görünmesiyle siklosporin A'nın kullandığımız tedavi protokolü dahilinde schwann hücreleri üzerine mitozlarını azaltan bir etkileri olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte kıkırdak konduit uygulamasında immunosupresyon kullanılmayan grupta aksonal rejenerasyon nitelik ve nicelik olarak sinir grefti grubuna benzemektedir.

Literatürde sinir konduitleri üzerine çok geniş bir bilgi bulunmakta ve yeni sinir konduitleri geliştirilmesi üzerine çalışmalar devam etmektedir. Ancak bulunan konduit modellerinin çoğu klinik uygulamalar için yeterli görünmemektedir. Deneysel olarak sinir grefti ile aynı sonuçların elde edildiği rapor edilen modellerin dahi klinikte bu kadar başarılı olmadığı ispatlanmıştır (43). Bununla birlikte içerisinde aksonal rejenerasyona izin veren konduit modellerinin de klinik uygulamalarda 3 cm kritik rakamını aşmadığı gözlenmektedir (114). Yapay sinir konduitlerin biyouyumlulukları ne kadar iyi olursa olsun aksonal rejenerasyon için biyolojik konduitler kadar başarılı olamadıkları da bir gerçektir. Literatürde bir çok dokunun sinir konduiti olarak kullanılabilme potansiyelleri araştırılmıştır. Ancak kıkırdak dokusunun bir sinir konduiti olarak kullanılabilme potansiyeli daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışma da ratlarda oluşturulan bir deneysel modelde ksenojenik kıkırdak dokusunun bir sinir konduiti olabilme potansiyeli taşıdığı ve içerisinde aksonal rejenerasyonun gerçekleşebildiğini gösterilmiştir. Ksenojenik

kıkırdakların konduit olarak klinik uygulama alanı bulması halinde aşağıdaki avantajları bulunması söz konusudur.

- a) İçerisinde sinir grefti kadar sinir rejenerasyonuna izin vermesi
- b) Sinir rejenerasyonu sonrası rezorbe olması
- c) Kollabe olmaması
- d) Cerrahi olarak kolay manuple edilebilmesi
- e) Uzun sinir defektlerinde kullanılabilmesi
- f) Hem motor hem de duyuşsal sinir liflerinin rejenere olmasına izin vermesi
- g) Biyoyumluluğunun iyi olması
- h) Kolay elde edilebilmesi
- i) Ucuz olmasıdır.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu deneysel çalışmada tübülerize edilmiş ksenojenik (tavşan) kıkırdağın, ratların 10 mm'lik siyatik sinir defektlerinde sinir rejenerasyonuna izin verdiği tespit edilmiştir. Deneysel ve klinik olarak kullanılmış diğer konduit modellerinin aksine çok önemli bir özellik olarak; kıkırdak konduit içerisinde Schwann hücrelerinin artışı gözlenmiştir. Çalışmada deney gruplarını, kontrol grupları ile karşılaştırmak için kullanılan parametrelerden elde edilen veriler ışığında; ksenojenik kıkırdak konduitin, venöz konduitlerden daha avantajlı oldukları ve sinir rejenerasyonunu sinir greftlerinde olduğu kadar iyi sağladıkları görülmüştür. Sonuç olarak günümüz literatüründe kullanılmamış olan kıkırdak konduit modelinin, her geçen gün yeni bir modelin eklendiği sinir konduitleri ailesinin en yeni ve en gözde üyesi olarak yer alacağını düşünmekteyiz.

Kıkırdak konduitlerin klinikte kullanılan diğer yapay sinir konduitleri ile karşılaştırılmaları ve otolog kullanımının avantajlarının deneysel olarak araştırılması daha uzun defektlerde de aynı sonuçların elde edilip edilemeyeceğinin gösterilmesi gerekmektedir. Ancak bu çalışmalardan sonra insan vücudunda donör alan probleminin olmaması, cerrahi olarak kolay elde edilebilmesi, elde edildiği bölgelerde skarın gizli kalabilmesi ve donör alan morbiditesinin çok az olması gibi avantajları bulunan otolog kıkırdak dokuları klinikte sinir konduiti olarak kullanılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Strauch B, Berder M, Lovelle-Alen S, Moore K, Kim DJ, Liena J. Determining the maximal length of a vein conduit used as an interposition graft for nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 1996; 12:521-527.
2. Tseng CY, Hu G, Ambron RT, Chiu DTW. Histologic analysis of schwann cell migration and peripheral nerve regeneration in the autogenous venous nerve conduit. *J Reconstr Microsurg* 2003; 19:331-339.
3. Suzuki Y, Tanihara M, Ohnishi K, Suzuki K, Endo K, Nishimura Y. Cat peripheral nerve regeneration across 50 mm gap repaired with a novel nerve guide composed of freeze-dried alginate gel. *Neurosci* 1999;259:75-78.
4. Mohammad J, Shenaq J, Rabinovsky E, Shenaq S. Modulation of Peripheral Nerve Regeneration: A Tissue-Engineering Approach. The Role of Amnion Tube Nerve Conduit across a 1-Centimeter Nerve Gap. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:660-666.
5. Watanabe K, Tsukagoshi T, Kuroda M, Hosaka Y. Nerve conduit using fascia-wrapped fibrocollagenous tube. *J Reconstr Microsurg* 2001; 17(5):363-368.
6. Cheng WL, Lin CC. The effects of different electrical stimulation protocols on nerve regeneration through silicone conduits. *J Trauma* 2004; 56(6):1241-1246.
7. İto T, Nakamura T, Szuki K, Takagi T, Toba T, Hagiwara A. et.al. Regeneration of hypogastric nerve using a polyglycolic acid (PGA)- collagen nerve conduit filled with collagen sponge proved electrophysiologically in a canine model. *Int J Artif Organs* 2003; 26:245-251.
8. Young RC, Wiberg M, Terenghi G. Poly-3-hydroxybutyrate (PHB): A resorbable conduit for long-gap repair in peripheral nerves. *Br J Plast Surg* 2002; 55:235-240.
9. Miloro M, Macy JM. Expanded polytetrafluorethylene entubulation of the rabbit. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:292-298.
10. Belmiro CE, Vasconcelos MS, Cosme GE. Facial nerve repair with expanded polytetrafluorethylene and collagen conduits: An experimental study in the rabbit. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58:1257-1262.

11. Kitahara AK, Suzuki Y, Qi P, Nishimura Y, Suzuki K, Kiyotani T. et. al. Facial nerve repair using a collagen conduit in cats. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1999; 33:187-193.
12. Brushart TM. Nerve repair and grafting. In: Green DP (ed) *Green's Operative Hand Surgery*, (4<sup>th</sup> ed) Philadelphia, Churchill Livingstone Inc., 1998: 1381-1403.
13. Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nerve. In: Mc Carthy JG (ed) *Plastic Surgery Philadelphia*, W.B. Saunders Co., 1990: 630-697.
14. Sunderland S: The history of nerve repair In: *Nerve Injuries and Their Repair. A Critical Appraisal*. Edinburgh, Churchill Livingstone Inc., 1991: 361-377.
15. Taras JS, Nanavati V, Steelman P. Nerve Conduits. *J Hand Ther* 2005; 18(2): 191-197.
16. Seddon H.J. Three types of nerve injury. *Brain* 1943; 66:237-288.
17. Sunderland S, Ray LJ. Denervation changes in mammalian striated muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1950;13:159-177.
18. Millesi H, Meissl G, Berger A. The interfascicular nerve grefting of the median and ulnar nerves. *J. Bone Joint Surg* 1972; 54:727-750.
19. Thomas PK, Ochoa J. Microscopic anatomy of peripheral nerve fibers. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH (eds) *Peripheral Neuropathy* (2<sup>nd</sup> ed) Philadelphia, Saunders, 1984: 39-96.
20. Molander H, Engkvist O, Hagglund J. Nerve repair using a polyglactin tube and nerve graft: An experimental study in the rabbit. *Biomaterials* 1983; 4:276-280.
21. Dellon AL, Mackinnon SE. An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82:849-856.
22. Mackinnon SE, Dellon AL. A study of nerve regeneration across synthetic (Maxon) and biologic (collagen) nerve conduits for nerve gaps up to 5 cm in the primate. *J Reconstr Microsurg* 1990; 6:117-121.
23. Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N. Ulnar nerve repair by the silicone chamber technique: Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1991; 25(1):79-82.
24. Stanec S, Stanec Z. Reconstruction of upper extremity peripheral nerve injuries with e-PTFE conduits. *J Reconstr Microsurg* 1998; 14(4): 227-232.
25. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Temel Histoloji* (Çev. Y. AYTEKİN, S. SOLAKOĞLU) Barış Kitabevi No.9, 1993: 197-230.

26. Lundborg G. Nerve regeneration and repair; a review. *Acta Orthop Scand* 1987; 58:145-169.
27. Lundborg G. Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, edema formation, and nerve function. *J Bone Joint Surg* 1975; 57:938-948.
28. Sunderland S. The connective tissues of peripheral nerve *Brain* 1965; 88:841-854.
29. Lundborg G, Rydevik B. Effects of stretching the tibial of the rabbit. A preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. *J Bone Joint Surg* 1973; 55:390-401.
30. Lundborg G, Longo FM, Varon S. Nerve regeneration model and trophic factors in vivo. *Brain Res* 1982; 232:157-161.
31. Taylor GI, Ham F. The free vascularized nerve graft. A further experimental and clinical application of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg* 1976; 57:413-436.
32. Guyton AC: *Hücre Tıbbi Fizyoloji* (Çev. N. Gökhan, H. Çavuşoğlu) Nobel Tıp Kitabevi No.9, 1986: 133-150.
33. Guyton AC: *Hücre Tıbbi Fizyoloji* (Çev. N. Gökhan, H. Çavuşoğlu) Nobel Tıp Kitabevi No.10, 1986:151-176.
34. Sunderland S. *Nerves and Nerve injuries*, (2<sup>nd</sup> ed) Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978:133-141.
35. Yorulmaz İ. *Sinir hasarının fizyopatolojisi*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ders Notları 1998.
36. Komiyama A, Novicki DL, Suziki K. Adhesion and proliferation are enhanced in vitro in Schwann cells from nerve undergoing Wallerian degeneration. *J Neurosci Res* 1991; 29:308-318.
37. Myers RR, Yamamoto T, Yaksh TL, Powell HC. The role of focal nerve ischemia and Wallerian degeneration in peripheral nerve injury producing hyperesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78:308-316.
38. Lin KY, Posnick JC, Al-Qattan MM, Vajsar J, Becker LE. Fetal nerve healing; an experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93:1323-1333.

39. Catharina EEM, Van der Zee CEEM, Brakkee JH, Gispen WH. Putative neurotrophic factors and functional recovery from peripheral nerve damage in the rat. *Br J Pharmacol* 1991; 103:1041-1046.
40. Watanebe O, Mackinnon SE, Tarasidis G, Hunter DA, Ball DJ. Long-term observation of the effect of peripheral nerve injury in neonatal and young rats. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(6):2072-2081.
41. Lundborg G. *Nerve Injury and Repair*. New York: Longman Group UK, 1988.
42. Mackinnon SE, Dellon AL. *Surgery of the Peripheral Nerve*. New York: Thieme Med Publ, 1988.
43. Schmidt CE, Leach JB. Neural Tissue Engineering: Strategies for Repair and Regeneration. *Annu Rev Biomed Eng* 2003; 5:293-347.
44. Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ, Wolff M, Lovelace RE. Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery* 1982; 91:226-233.
45. Walton RL, Brown RE, Matory WE Jr, Borah GL, Dolph JL. Autogenous vein graft repair of digital nerve defects in the finger: A retrospective clinical study. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84:944-949.
46. Risitano G, Cavallaro G, Merrino T, Coppolino S, Ruggeri F. Clinical results and thoughts on sensory nerve repair by autologous vein graft in emergency hand reconstruction. *Chir Main* 2002; 21:194-197.
47. Battiston B, Tos P, Cushway TR, Geuna S. Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts I. Clinical results. *Microsurgery* 2000; 20:32-36.
48. Meek MF, Varejao AS, Geuna S. Muscle grafts and alternatives for nerve repair. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:1095-1096.
49. Karacaoglu E, Yuksel F, Peker F, Guler MM. Nerve regeneration through an epineurial sheath: its functional aspect compared with nerve and vein grafts. *Microsurgery* 2001; 21:196-201.
50. Brandt J, Dahlin LB, Lundborg G. Autologous tendons used as grafts for bridging peripheral nerve defects. *J Hand Surg [Br.]* 1999; 24:284-290.

51. Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N, Hansson HA, Johannesson A, Longo FM. et al. Nerve regeneration across an extended gap: A neurobiological view of nerve repair and the possible involvement of neuronotrophic factors. *J Hand Surg* 1982; 7(6):580-587.
52. Madison R, Da-Silva CF, Dikkes P, Chiu TH, Sidman RL. Increased rate of peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guides and laminincontaining gel. *Exp Neurol* 1985; 88:767-772.
53. Evans GR. Challenges to nerve regeneration. *Semin Surg Oncol* 2000; 19:312-318.
54. Ide C, Tohyama K, Tajima K, Endoh K, Sano K, Tamura M. et al. Long acellular nerve transplants for allogeneic grafting and the effects of basic fibroblast growth factor on the growth of regenerating axons in dogs: a preliminary report. *Exp Neurol* 1998; 154:99-112.
55. Frerichs O, Fansa H, Schicht C, Wolf G, Schneider W, Keilhoff G. Reconstruction of peripheral nerves using acellular nerve grafts with implanted cultured Schwann cells. *Microsurgery* 2002; 22:311-315.
56. Hiles RW. Freeze dried irradiated nerve homograft: a preliminary report. *Hand* 1972; 4:79-84.
57. Marmor L. The repair of peripheral nerves by irradiated homografts. *Clin Orthop* 1964; 34:161-69.
58. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Regeneration of the rat sciatic nerve into allografts made acellular through chemical extraction. *Brain Res* 1998; 795:44-54.
59. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor stimulates Schwann cell invasion and neovascularization of acellular nerve grafts. *Brain Res* 1999; 846:219-228.
60. Voytik-Harbin SL, BrightmanAO, Kraine MR, Waisner B, Badylak SF. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. *J Cell Biochem* 1997; 67:478-91.
61. Badylak SF, Record R, Lindberg K, Hodde J, Park K. Small intestinal submucosa: a substrate for in vitro cell growth. *J Biomater Sci Polym Ed* 1998; 9:863-78.
62. Hadlock TA, Sundback CA, Hunter DA, Vacanti JP, Cheney ML. A new artificial nerve graft containing rolled Schwann cell monolayers. *Microsurgery* 2001; 21:96-101.

63. Davis GE, Blaker SN, Engvall E, Varon S, Manthorpe M, Gage FH. Human amnion membrane serves as a substratum for growing axons in vitro and in vivo. *Science* 1987; 236:1106-1109.
64. Meek MF, Coert JH, Nicolai JP. Amnion tube for nerve regeneration. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107:622-623.
65. Mligiliche N, Endo K, Okamoto K, Fujimoto E, Ide C. Extracellular matrix of human amnion manufactured into tubes as conduits for peripheral nerve regeneration. *J Biomed Mater Res* 2002; 63:591-600.
66. Whitworth IH, Brown RA, Dore C, Green CJ, Terenghi G. Orientated mats of fibronectin as a conduit material for use in peripheral nerve repair. *J Hand Surg (Br.)* 1995; 20:429-36.
67. Ahmed Z, Brown RA. Adhesion, alignment, and migration of cultured Schwann cells on ultrathin fibronectin fibres. *Cell Motil Cytoskeleton* 1999; 42:331-43.
68. Kauppila T, Jyvasjarvi E, Huopaniemi T, Hujanen E, Liesi P. A laminin graft replaces neurorrhaphy in the restorative surgery of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 1993; 123:181-191.
69. Toba T, Nakamura T, Lynn AK, Matsumoto K, Fukuda S, Yoshitani M. et al. Evaluation of peripheral nerve regeneration across an 80-mm gap using a polyglycolic acid (PGA)-collagen nerve conduit filled with laminin-soaked collagen sponge in dogs. *Int J Artif Organs* 2002; 25:230-237.
70. Yoshii S, Oka M, Shima M, Taniguchi A, Akagi M. 30 mm regeneration of rat sciatic nerve along collagen filaments. *Brain Res* 2002; 949:202-208.
71. Ceballos D, Navarro X, Dubey N, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Tranquillo RT. Magnetically aligned collagen gel filling a collagen nerve guide improves peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol* 1999; 158:290-300.
72. Dubey N, Letourneau PC, Tranquillo RT. Guided neurite elongation and Schwann cell invasion into magnetically aligned collagen in simulated peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol* 1999; 158:338-350.
73. Seckel BR, Jones D, Hekimian KJ, Wang KK, Chakalis DP, Costas PD. Hyaluronic acid through a new injectable nerve guide delivery system enhances peripheral nerve regeneration in the rat. *J Neurosci Res* 1995; 40:318-324.

74. Ahmed Z, Underwood S, Brown RA. Low concentrations of fibrinogen increase cell migration speed on fibronectin/fibrinogen composite cables. *Cell Motil Cytoskelet* 2000; 46:6-16.
75. Herbert CB, Nagaswami C, Bittner GD, Hubbell JA, Weisel JW. Effects of fibrin micromorphology on neurite growth from dorsal root ganglia cultured in three-dimensional fibrin gels. *J Biomed Mater Res* 1998; 40:551-559.
76. Hashimoto T, Suzuki Y, Kitada M, Kataoka K, Wu S, Suzuki K. Peripheral nerve regeneration through alginate gel: analysis of early outgrowth and late increase in diameter of regenerating axons. *Exp Brain Res* 2002; 146:356-368.
77. Balgude AP, Yu X, Szymanski A, Bellamkonda RV. Agarose gel stiffness determines rate of DRG neurite extension in 3D cultures. *Biomaterials* 2001; 22:1077-1084.
78. Haipeng G, Yinghui Z, Jianchun L, Yandao G, Nanming Z, Xiufang Z. Studies on nerve cell affinity of chitosan-derived materials. *J Biomed Mater Res* 2000; 52:285-295.
79. Evans GR, Brandt K, Niederbichler AD, Chauvin P, Herrman S, Bogle M. et al. Clinical long-term in vivo evaluation of poly(L-lactic acid) porous conduits for peripheral nerve regeneration. *J Biomater Sci Polym Ed* 2000; 11:869-878.
80. Evans GR, Brandt K, Katz S, Chauvin P, Otto L, Bogle M. et al. Bioactive poly(L-lactic acid) conduits seeded with Schwann cells for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* 2002; 23:841-848.
81. Molander H, Olsson Y, Engkvist O, Bowald S, Eriksson I. Regeneration of peripheral nerve through a polyglactin tube. *Muscle Nerve* 1982; 5:54-57.
82. Den Dunnen WF, Meek MF, Grijpma DW, Robinson PH, Schakenraad JM. In vivo and in vitro degradation of poly[(50)/(50) ((85)/(15)(L)/(D))LA/ epsilon-CL], and the implications for the use in nerve reconstruction. *J Biomed Mater Res* 2000; 51:575-585.
83. Valero-Cabre A, Tsironis K, Skouras E, Perego G, Navarro X, Neiss WF. Superior muscle reinnervation after autologous nerve graft or poly-L-lactide- epsilon-caprolactone (PLC) tube implantation in comparison to silicone tube repair. *J Neurosci Res* 2001; 63:214-223.



84. Soldani G, Varelli G, Minnocci A, Dario P. Manufacturing and microscopical characterisation of polyurethane nerve guidance channel featuring a highly smooth internal surface. *Biomaterials* 1998; 19:1919-1924.
85. Nicoli Aldini N, Fini M, Rocca M, Giavaresi G, Giardino R. Guided regeneration with resorbable conduits in experimental peripheral nerve injuries. *Int Orthop* 2000; 24:121-125.
86. Young RC, Wiberg M, Terenghi G. Poly-3-hydroxybutyrate (PHB): a resorbable conduit for long-gap repair in peripheral nerves. *Br J Plast Surg* 2002; 55:235-240.
87. Lore AB, Hubbell JA, Bobb DS Jr, Ballinger ML, Loftin KL, Smith JW. et al. Rapid induction of functional and morphological continuity between severed ends of mammalian or earthworm myelinated axons. *J Neurosci* 1999; 19:2442-2454.
88. Borgens RB, Shi R, Bohnert D. Behavioral recovery from spinal cord injury following delayed application of polyethylene glycol. *J Exp Biol* 2002; 205:1-12.
89. Gilchrist T, Glasby MA, Healy DM, Kelly G, Lenihan DV, McDowall KL. et al. In vitro nerve repair—in vivo. The reconstruction of peripheral nerves by entubulation with biodegradable glass tubes—a preliminary report. *Br J Plast Surg* 1998; 51:231-237.
90. Lenihan DV, Carter AJ, Gilchrist T, Healy DM, Miller IA, Myles LM. et al. Biodegradable controlled release glass in the repair of peripheral nerve injuries. *J Hand Surg [Br]* 1998; 23:588-593.
91. Valentini RF, Vargo TG, Gardella JA Jr, Aebischer P. Patterned neuronal attachment and outgrowth on surface modified, electrically charged fluoropolymer substrates. *J Biomater Sci Polym Ed* 1993; 5:13-36.
92. Schmidt CE, Shastri VR, Vacanti JP, Langer R. Stimulation of neurite outgrowth using an electrically conducting polymer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:8948-8953.
93. Dahlin L, Lundborg G. The use of silicone tubing in the late repair of the median and ulnar nerves in the forearm. *J Hand Surg [Br]* 2001; 26:393-394.
94. Midgley RD, Woolhouse FM. Silicone rubber sheathing as an adjunct to neural anastomosis. *Surg Clin N Am* 1968; 48:1149-1154.

95. Vasconcelos BC, Gay-Escoda C. Facial nerve repair with expanded polytetrafluoroethylene and collagen conduits: an experimental study in the rabbit. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58:1257-1262.
96. Pitta MC, Wolford LM, Mehra P, Hopkin J. Use of Gore-Tex tubing as a conduit for inferior alveolar and lingual nerve repair: experience with 6 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:493-496.
97. M, Halkias LE, Mallery S, Travers S, Rashid RG. Low-level laser effect on neural regeneration in Gore-Tex tubes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93:27-34.
98. Rigoni G, Smahel J, Chiu DTW Meyer VE. Vein interposition as a pathway for peripheral nerve regeneration. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1983; 15(4):227-231.
99. Benito-Ruiz J, Navarro-Monzonis A, Piqueras A, Baena-Montilla P. Invaginated vein graft as nerve conduit: an experimental study. *Microsurg* 1994; 15:105-115.
100. Strauch B, Ferder M, Lovelle-Allen S, Moore K, Kim DJ, Llena J. Determining the maximal length of a vein conduit used as an interposition graft for nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 1996; 12:521-527.
101. Wang KK, Costas PD, Jones DS, Miller RA, Seckel BR. Sleeve insertion and collagen coating improve nerve regeneration through vein conduits. *J Reconstr Microsurg* 1993; 9:39-48.
102. Wang KK, Costas PD, Bryan DJ, Eby PL, Seckel BR. Inside-out vein graft repair compared with nerve grafting for nerve regeneration in rats. *Microsurg* 1995; 16(2):65-70.
103. Chiu DTW, 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; 86:928-934.
104. Tang JB, Gu YQ, Song YS. Repair of digital nerve defect with autogenous vein graft during flexor tendon surgery in zone 2. *J Hand Surg* 1993; 188:449-453.
105. Walton RL, Brown RE, Matory WE Jr. Autogenous vein graft repair of digital nerve defects in the finger: A retrospective clinical study. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84:944-949.

106. Wang KK, Costas PD, Jones DS, Miller RA, Seckel BR. Sleeve insertion and collagen coating improve nerve regeneration through vein conduits. *J Reconstr Microsurg* 1993; 9:39-48,.
107. Smahel J, Jentsch B: Stimulation of peripheral nerve regeneration by an isolated nerve segment. *Ann Plast Surg* 1986; 16:494-501.
108. Fawcett JW, Keynes RJ. Muscle basal lamina: A new graft material for peripheral nerve repair. *J Neurosurg* 1986; 65:354-363,.
109. Gattuso JM, Davies AH, Glasby MA, Gschmeissner SE, Huang CL. Peripheral nerve repair using muscle autografts: recovery of transmission in primates. *J Bone Joint Surg (Br)* 1988; 70:524-529.
110. Glasby MA, Gilmour JA, Gschmeissner SE. The repair of large peripheral nerves using skeletal muscle autografts: A comparison with cable grafts in sheep femoral nerve. *Br J Plast Surg* 1990; 43:189-178.
111. Ide C. Nerve regeneration through the basal lamina scaffold of the skeletal muscle. *J Neurosci Res* 1984; 1:379-391.
112. Molander H, Engkvist O, Hagglund J. Nerve repair using a polyglactin tube and nerve graft: An experimental study in the rabbit. *Biomaterials* 1983; 4:276-280.
113. Smith KG, Robinson PP. The reinnervation of the tongue and salivary glands after lingual nerve repair by stretch, sural nerve graft or frozen muscle graft. *J Dent Res* 1995; 74(12):1850-1 860.
114. Wang H, Lineaweaver WC. Nerve Conduits for Nerve Reconstruction. *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery* 2003; 9(2): 59-66.
115. Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR, Murrell GA. Denatured muscle as a nerve conduit: A functional, morphologic, and electrophysiologic evaluation. *J Reconstr Microsurg* 1994; 10(3):137-144,
116. Fansa H, Keilhoff G, Wolf G, Schneider W. Tissue engineering of peripheral nerves: A comparison of venous and acellular muscle grafts with cultured Schwann cells. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(2):485-494.
117. DeFranzo AJ, Morykwas MJ, LaRosse JR, Jennings DA, Challa V, Argenta LC. Autologous denatured muscle as a nerve graft. *J Reconstr Microsurg* 1994; 10(3):145-1 49.

118. Feneley MR, Fawcett JW, Keynes RJ: The role of Schwann cells in the regeneration of peripheral nerve axons through muscle basal lamina grafts. *Exp Neurol* 1991; 114:275-285.
119. Ulkur E, Yuksel F, Acikel C, Okar I, Celikoz B. Comparison of functional results of nerve graft, vein graft, and vein filled with muscle graft in end-to-side neurorrhaphy. *Microsurgery* 2003; 23(1):40-8.
120. Brandt J, Dahlin LB, Kanje M, Lundborg G. Functional recovery in a tendon autograft used to bridge a peripheral nerve defect. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2002; 36:2-8.
121. Atabay K, Hong C, Bentz ML. The use of the "sliding epineurial sheath tube" for repair of peripheral nerve defects. *Plast Surg Forum* 1995; 18:121-128.
122. Ayhan S, Yavuzer R, Latifoglu O, Atabay K. Use of the turnover epineurial sheath tube for repair of peripheral nerve. *J Reconstr Microsurg* 2000; 16(5):371-377.
123. Suzuki M, Itoh S, Yamaguchi I, Takakuda K, Kobayashi H, Shinomiya K. et. al. Tendon Chitosan Tubes Covalently Coupled With Synthesized Laminin Peptides Facilitate Nerve Regeneration In Vivo. *Journal of Neuroscience Research* 2003; 72:646-659.
124. Mackinnon SE, Dellon AL. A comparison of nerve regeneration across a sural nerve graft and a vascularized pseudosheath. *J Hand Surg* 1988; 13(6):935-942.
125. Lawson GM, Glasby MA.. Peripheral nerve reconstruction using reezethawed muscle grafts: a comparison with group fascicular nerve grafts in a large animal model. *J R Coll Surg Edinb* 1998; 43:295-302.
126. Liu XL, Arai T, Sondell M, Lundborg G, Kanje M, Dahlin LB. Use of chemically extracted muscle grafts to repair extended nerve defects in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001; 35:337-345.
127. Fansa H, Schneider W, Wolf G, Keilhoff G. Host responses after acellular muscle basal lamina allografting used as a matrix for tissue engineered nerve grafts. *Transplantation* 2002; 74:381-387.
128. Mligiliche N, Kitada M, Ide C. Grafting of detergent-denatured skeletal muscles provides effective conduits for extension of regenerating axons in the rat sciatic nerve. *Arch Histol Cytol* 2001; 64:29-36.

129. Schmidt CE, Baier JM. Acellular vascular tissues: natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering. *Biomaterials* 2000; 21:2215-31.
130. Wang KK, Cetrulo CL, Seckel BR. Tubulation repair of peripheral nerves in the rat using an inside-out intestine sleeve. *J Reconstr Microsurg* 1999; 15(7):547-554.
131. Mohammad J, Warnke PH, Pan YC, Shenaq S. Increased axonal regeneration through a biodegradable amniotic tube nerve conduit: Effect of local delivery and incorporation of nerve growth factor/hyaluronic acid media. *Ann Plast Surg* 2000; 44(1):59-64.
132. Rutishauser U. Adhesion molecules of the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3:709-715.
133. Grimpe B, Silver J. The extracellular matrix in axon regeneration. *Prog Brain Res* 2002; 137:333-349.
134. Bovolenta P, Fernaud-Espinosa I. Nervous system proteoglycans as modulators of neurite outgrowth. *Prog Neurobiol* 2000; 61:113-132.
135. Asher RA, Morgenstern DA, Moon LD, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans: inhibitory components of the glial scar. *Prog Brain Res* 2001; 132:611-19.
136. Tong XJ, Hirai K, Shimada H, Mizutani Y, Izumi T, Toda N. et al. Sciatic nerve regeneration navigated by laminin-fibronectin double coated biodegradable collagen grafts in rats. *Brain Res* 1994; 663:155-162.
137. Chen YS, Hsieh CL, Tsai CC, Chen TH, Cheng WC, Hu CL. et al. Peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers filled with collagen, laminin and fibronectin. *Biomaterials* 2000; 21:1541-1547.
138. Yoshii S, Oka M. Peripheral nerve regeneration along collagen filaments. *Brain Res* 2001; 888:158-162.
139. Itoh S, Takakuda K, Kawabata S, Aso Y, Kasai K, Itoh H. et al. Evaluation of crosslinking procedures of collagen tubes used in peripheral nerve repair. *Biomaterials* 2002; 23:4475-4481.
140. Chamberlain LJ, Yannas IV, Hsu HP, Strichartz G, Spector M. Collagen-GAG substrate enhances the quality of nerve regeneration through collagen tubes up to level of autograft. *Exp Neurol* 1998; 154:315-329.

164. Madison R, Da-Silva CF, Dikkes P, Chiu TH, Sidman RL. Increased rate of peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guides and laminin-containing gel. *Exp Neurol* 1985; 88:767-772.
165. Matsumoto K, Ohnishi K, Kiyotani T, Sekine T, Ueda H, Nakamura T. 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):315-328.
166. Williams LR: Exogenous fibrin matrix precursors stimulate the temporal progress of nerve regeneration within a silicone chamber. *Neurochem Res* 1987; 12(10):851-860.
167. Derby A, Engleman VW, Friedrich GE, Neises G, Rapp SR, Roufa DG. Nerve growth factor facilitates regeneration across nerve gaps: Morphological and behavioral studies in rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 1993; 119(2):176-191.
168. Robinson PH, Van Der Lei B, Hoppen HJ, Leenslag JW, Pennings AJ, Nieuwenhuis P. Nerve regeneration through a two-ply biodegradable nerve guide in the rat and the influence of ACTH4-9 nerve growth factor. *Microsurgery* 1991; 12(6):412-419.
169. Spector JG, Lee P, Derby A, Friedrich GE, Neises G, Roufa DG. Rabbit facial nerve regeneration in NGF-containing silastic tubes. *Laryngoscope* 1993; 103(5):548-558.
170. Cordeiro PG, Seckel BR, Lipton SA, D'Amore PA, Wagner J, Madison R. Acidic fibroblast growth factor enhances peripheral nerve regeneration in vivo. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83(6):1013-1019.
171. Terris DJ, Taft KM, Moir M, Lum J, Wang M. Brain-derived neurotrophic factor enriched collagen tubule as a substitute for autologous nerve grafts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:294-298.
172. Hobson MI, Green CJ, Terenghi G VEGF enhances intraneural angiogenesis and improves nerve regeneration after axotomy. *J Anat* 2000; 197:591-605.
173. Kakinoki R, Nishijima N, Ueba Y, Oka M, Yamamuro T, Nakamura T. Nerve regeneration over a 20-mm gap through a nerve conduit containing blood vessels in rats: The influence of interstump distance on nerve regeneration. *J Neurosurg Sci* 1998; 42:11-21.

174. Brunelli GA, Vigasio A, Brunelli GR. Different conduits in peripheral nerve surgery. *Microsurgery* 1994; 15:176-178.
175. Francel PC, Francel TJ, Mackinnon SE, Hertl C. Enhancing nerve regeneration across a silicone tube conduit by using interposed short-segment nerve grafts. *J Neurosurg* 1997; 87(6):887-892.
176. Maeda T, Mackinnon SE, Best TJ, Evans PJ, Hunter DA, Midha RT. Regeneration across 'stepping-stone' nerve grafts. *Brain Res* 1993; 618:196-202.
177. Whitworth IH, Dore CJ, Green CJ, Terenghi G. Increased axonal regeneration over long nerve gaps using autologous nerve-muscle sandwich grafts. *Microsurgery* 1995; 16:772-778.
178. Meek MF, Dijkstra JR, Den Dunnen W, Ijkema-Paassen J, Schakenraad JM, Gramsbergen A. Functional assessment of sciatic nerve reconstruction: Biodegradable poly(DLLA-E-CL) nerve guides versus autologous nerve grafts. *Microsurgery* 1999; 19:381-388.
179. Lundborg G, Kanje M. Bioartificial nerve grafts: A prototype. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1996; 30:105-110.
180. Lundborg G, Dahlin L, Dohi D, Kanje M, Terada N. A new type of "bioartificial" nerve graft for bridging extended defects in nerves. *J Hand Surg* 1997; 228(3):299-303.
181. Arai T, Lundborg G, Dahlin LB. Bioartificial nerve graft for bridging extended nerve defects in rat sciatic nerve based on resorbable guiding filaments. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 2000; 34:101-108.
182. Shen ZL, Berger A, Hierner R, Allmeling C, Ungewickell E, Walter GF. A Schwann cell-seeded intrinsic framework and its satisfactory biocompatibility for a bioartificial nerve graft. *Microsurgery* 2001; 21:6-11.
183. Malizos KN, Dailiana ZH, Anastasiou EA. Neuromas and gaps of sensory nerves of the hand: Management using vein conduits. *Am J Orthop* 1997; 26:481-485.
184. Tang JB, Shi D, Zhou H. Vein conduits for repair of nerves with a prolonged gap or in unfavorable conditions: An analysis of three failed cases. *Microsurgery* 1995; 16:133-137.
185. Tang JB. Vein conduits with interposition of nerve tissue for peripheral nerve defects. *J Reconstr Microsurg* 1995; 11(1):21-26.

186. Pogrel MA, Maghen A. The use of autogenous vein grafts for inferior alveolar and lingual nerve reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:985-988.
187. Walton RL, Brown RE, Matory WE Jr. Autogenous vein graft repair of digital nerve defects in the finger: A retrospective clinical study. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84:944-949.
188. Norris RW, Glasby MA, Gattuso JM, Bowden RE. Peripheral nerve repair in humans using muscle autografts: A new technique. *J Bone Joint Surg (Br)* 1988; 70:530-533.
189. Pereira JH, Bowden REM, Gattuso JM, Norris RW. Comparison of results of repair of digital nerves by denatured muscle grafts and end-to end sutures. *J Hand Surg(Br)* 1991; 16(5):519-523.
190. Pereira JH, Palande DD, Subramanian A. Denatured autologous muscle graft in leprosy. *Lancet* 1991; 16:1239-1 240.
191. Pereira JH, Bowden RE, Narayanakumar TS, Gschmeissner SE. Peripheral nerve reconstruction using denatured muscle autografts for restoring protective sensation in hands and feet of leprosy patients. *Indian J Lepr* 1996; 68:83-91.
192. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85(3):419-424.
193. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, Jabaley ME, Mass DP. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(5):1036-1 045.
194. Crawley WA, Dellon AL. Inferior alveolar nerve reconstruction with a polyglycolic acid bioabsorbable nerve conduit. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90(2):300-302.
195. Stanec S, Stanec Z. Ulnar nerve reconstruction with an expanded polytetrafluoroethylene conduit. *Br J Plast Surg* 1998; 51:637-639.
196. Pogrel MA, McDonald AR, Kaban LB. Gore-Tex tubing as a conduit for repair of lingual and inferior alveolar nerve continuity defects: A preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56(3):319-321.
197. Braga-Silva J. The use of silicone tubing in the late repair of the median and ulnar nerves in the forearm. *J Hand Surg* 1999; 248:703-706.



198. Lundborg G, Rosen B, Abrahamson SO, Dahlin L, Danielsen N. Tubular repair of the median nerve in the human forearm. Preliminary findings. *J Hand Surg* 1994; 198:273-276.
199. Lundborg G, Rosen B, Dahlin L, Danielsen N, Holmberg J. Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm: Early results from a prospective, randomized, clinical study. *J Hand Surg* 1997; 22:99-106.
200. Merle M, Dellon AL, Campbell JN, Chang PS. Complications from siliconpolymer intubulation of nerves. *Microsurgery* 1989; 10:130-133.
201. Paker Ş. Histoloji. (2. baskı) Uludağ Üniversitesi Basımevi.1990:136-144
202. Lee KC, Kwon YS, Park JM, Kim SK, Park SH, Kim JH. Nasal tip plasty using various techniques in rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg*. 2004; 28(6):445-455.
203. Murrell GL. Auricular Cartilage Grafts And Nasal Surgery *Laryngoscope* 2004; 114:2092-2102.
204. Pastorek NJ, Bustillo A, Murphy MR, Becker DG The Extended Columellar Strut-Tip Graft. *Arch Facial Plast Surg* 2005; 7(3):176-84.
205. Keck T, Lindemann J, Kuhnemann S, Sigg O. Healing of Composite Chondrocutaneous Auricular Grafts Covered by Skin Flaps in Nasal Reconstructive Surgery *Laryngoscope* 2003; 113:248-253.
206. Moore EJ, Strome SA, Kasperbauer JL, Sherris DA, Manning LA. Vascularized Radial Forearm Free Tissue Transfer for Lining in Nasal Reconstruction *Laryngoscope* 2003; 113:2078-2085.
207. Viterbo F. Chin Augmentation with Conchal Cartilage. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 899-903
208. Mottura AA. Chin Augmentation with Nasal Osteocartilaginous Graft. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 783-787.
209. Schultz-Coulon HJ. Three-layer repair of nasoseptal defects, *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:213-218.
210. Lei Z. Auricular Cartilage Graft Interposition After Temporomandibular Joint Ankylosis Surgery in Children. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:985-987.

211. Medra AM. Follow up of mandibular costochondral grafts after release of ankylosis of the temporomandibular joints. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43, 118-122.
212. Nagata S. Microtia: Auricular Reconstruction. In: Craig AVK, Edwin GW. (eds) *Plastic Surgery Indications, Operations, and Outcomes*. St.Louis, Mosby, 2000:1023-1056.
213. Fischer T, Noever G, Langer M, Kamer E. Experience in Upper Eyelid Reconstruction With the Cutler–Beard Technique. *Ann Plast Surg* 2001; 47:338-342.
214. Yanaga H, Mori S. Eyelids and Eye Socket Reconstruction Using the Expanded Forehead Flap and Scapha Composite Grafting. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 8-16.
215. Castellani A, Negrini S, Zanetti U. Treatment of Orbital Floor Blowout Fractures With Conchal Auricular Cartilage Graft: A Report on 14 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:1413-1417.
216. Dagregorioa G, Darsonval V. Post-ablative reconstructon of the medial canthus and medial orbital wall using conchal cartilage graft with three illustrative cases. *Br J Plast Surg* 2005; 58(8):1152-1157.
217. Kraus M, Gatot A, Kaplan DM, Fliss DM. Post-traumatic orbital floor reconstruction with nasoseptal cartilage in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 64:187-192.
218. Hirohi T, Yoshimura K. Surgical Correction of Retracted Nostril Rim with Auricular Composite Grafts and Anchoring Suspension. *Aesth Plast Surg* 2003; 27:418-422.
219. Scuderi N, Ribuffo D, Chiummariello S. Total and Subtotal Upper Eyelid Reconstruction with the Nasal Chondromucosal Flap: A 10-Year Experience. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 1259-1265.
220. Weisman RA. Septal chondromucosal flap with preservation of septal integrity. *Laryngoscope* 1989 ; 99(3):267-271.
221. Hattori Y, Doi K, Taka S, Ikeda K. Free Vascularized Joint Transfer From the Nonreplantable Digit as a Free Flap for Primary Reconstruction of Complex Hand. *Injury J Hand Surg* 2004; 29:931-935.

222. Schenker M, Kelley SP, Kay SPJ. Free hand-to-toe transfer: a method to minimise donor-site morbidity in free joint transfers. *Br J Plast Surg*. 2003; 56(1):57-59.
223. Kimori K, Ikuta Y, Ihsida O, Ichikawa M, Suzuki O. Free Vascularized Toe Joint Transfer to the Hand. A Technique for Simultaneous Reconstruction of the Soft Tissue. *J Hand Surg (Br)* 2001; 26(4):314-320.
224. Kanaya K, Wada T, Usui M, Yamashita T, Fourteen-Year Results of a Reversed Vascularized Second Metatarsophalangeal Joint Transfer: A Case Report. *J Hand Surg* 2005;30:120-124.
225. Toolan BC, Frenkel SR, Pereira DS, Alexander H. Development of a novel osteochondral graft for cartilage repair. *J Biomed Mater Res* 1998; 41:244-250.
226. Black KS, Hewitt CW, Fraser LA, Howard EB, Martin DC, Achauer BM, Furnas DW. Composite tissue (limb) allografts in rats. II. Indefinite survival using low-dose cyclosporine. *Transplantation* 1985; 39(4):365-368.
227. Bain J, Mackinnon S, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 129-138.
228. Hare, G.M.T., Evans, P.J., Mackinnon, S.E., et.al. Walking track analysis:A long term assesment of peripheral nerve recovery. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89:251-258.
229. Evans PJ, Bain JR, Mackinnon SE. Selective reinnervation: A comparison of recovery following microsuture and conduit nerve repair. *Brain Res* 1991; 559: 315-321.
230. Kanaya F, Firrell J, Tsai TM, Breidenbach WC. Functional results of vascularized versus nonvascularized nerve grafting. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89:924-930.
231. Dellon, E.S., and Dellon, A.L. Functional assessment of neurologic impairment: Track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plast Reconstr Surg* 88: 686, 1991.
232. Buhsen Ö. Sıçan siyatik sinir onarımını takiben uygulanan 5-fluorourasil'in epinöral ve ekstranöral skar dokusu oluşumuna ve sinir rejenerasyonuna etkisinin araştırılması. Uzmanlık tezi:2000.
233. Erkutlu İ. Deneysel siyatik sinir enjeksiyon hasarında siklosporin-a'nın etkinliğinin araştırılması.Uzmanlık tezi: 2002.