

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**RAT SİNİR DEFEKTLERİNİN, SİNİR OTOGREFTİ VE
SİNİR KONDUİTİ İLE ONARIMINDA DÜŞÜK DOZ
RADYOTERAPİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KENAN AKBAŞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. BAHRİYE İNCİ GÖKALAN KARA**

DENİZLİ – 2014

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**RAT SİNİR DEFEKTLERİNİN , SİNİR OTOGREFTİ VE
SİNİR KONDUİTİ İLE ONARIMINDA DÜŞÜK DOZ
RADYOTERAPİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KENAN AKBAŞ

DANIŞMAN

PROF. DR. BAHRIYE İNCİ GÖKALAN KARA

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 20.03.2014 tarih ve 53250830-60401.01/17514 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2014

Prof.Dr.Bahriye İnci GÖKALAN KARA danışmanlığında Dr. Kenan AKBAŞ tarafından yapılan "Rat Sinir Defektlerinin, Sinir Otogrefti ve Sinir Konduiti İle Onarımında Düşük Doz Radyoterapinin Etkisi" başlıklı tez çalışması 10/11/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. B. İnci Gökalan Kara

ÜYE Yrd. Doç. Dr. R. Hakan Özcan

ÜYE Yrd. Doç. Dr. Selman Bekir Altunbaş

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr. Hasan NERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu araştırmanın gerçekleştirilmesi esnasında yardımlarını esirgemeyen proje yürütücüm ve danışmanım Prof. Dr. B. İnci Gökalan Kara 'ya , değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ramazan Hakan Özcan' a , Yrd. Doç. Dr. Adem Özkan'a ve Yrd. Doç. Dr. Adem Topkara'ya yürekten teşekkürlerimi sunarım. Bu araştırmanın planlanması ve gerçekleştirilmesinde yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Nagihan Yalçın'a , Prof. Dr. Bahar Baltalarlı'ya ve Prof. Dr. Sebahat Turgut'a, Vet. Dr. Barbaros Şahin'e, radyasyon onkolojisi bölümü, patoloji bölümü ve tıbbi fizik bölümü çalışanlarına teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleriyle, bu uzun ve zorlu yolda önümü aydınlatmama yardımcı olan tüm kıdemlilerime ve eş kıdemlime, hastanemizin çalışkan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ayrıca birlikte birçok şey paylaştığımız hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarımıza da canı gönülden teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü zorlukta yanımda yer alan, hazırladığı beslenme çantalarıyla nöbetlerde düzenli ve dengeli beslenmemi sağlayan ve beni benden çok düşünen dünyalar güzeli, aşkıma, eşim Fatoş'a ve yoğun çalıştığım dönemlerde, baba özleminden dolayı kantini kendilerine mesken tutan dünyalar güzeli kızlarım Zeynep ve Elif'e sabırlarından dolayı sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Kenan AKBAŞ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
RESİMLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ÖZET	XII
İNGİLİZCE ÖZET.....	XIV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ.....	3
PERİFERİK SİNİR FİZYOLOJİSİ.....	7
PERİFERİK SİNİR YARALANMASI	8
PERİFERİK SİNİR ONARIM TEKNİKLERİ.....	12
PERİFERİK SİNİR DEFEKTİNE YAKLAŞIM.....	15
SİNİR GREFTİ	15
SİNİR KONDUİTLERİ.....	17
Biyolojik sinir konduitleri.....	17
Erimeyen sentetik sinir konduitleri	19
Eriyen sentetik sinir konduitleri	19
SİNİR İYİLEŞMESİNDE SKAR OLUŞUMUNU ÖNLEME.....	21
RADYOTERAPİ	23
GEREÇ VE YÖNTEM	25
ÇALIŞMAYA KATILAN DİSİPLİNLER ve KULLANILAN CİHAZLAR 25	
ÇALIŞMAGRUPLARI,,,,,.....	26
CERRAHİ TEKNİK	27
RADYOTERAPİ UYGULANMASI	33
DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ	34
Elektrofizyolojik değerlendirme	34

Histopatolojik değerlendirme	37
İstatiksel incelemeler	38
BULGULAR	39
MAKROSKOBİK BULGULAR.....	39
ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR.....	41
HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER	48
TARTIŞMA	54
SONUÇLAR.....	65
KAYNAKLAR	66

KISALTMALAR

PSS	Periferik sinir sistemi
SSS	Santral sinir sistemi
Mv	Milivolt
RT	Radyoterapi
PGA	Poliglikolik asit
PLGA	Poli-l-laktid glikolik asit
GY	Gray
cGY	Centi-Gray
Kİ	Kronik inflamasyon
SHSA	Schwann hücre sayısında artış
EMA	Endonöral mesafede artış
NGF	Nerve growth factor
ILGF	İnsulin like growth factor
IL-1	İnterlökin 1

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA NO
Şekil-1: Periferik sinir şematik anatomisi	3
Şekil-2: Normal sinir lifi yapısı ve organizasyonu	4
Şekil-3: Sinir kılıfları	6
Şekil-4: Sinir hücresi hücre içi ve dışı membranı	7
Şekil-5: Sunderland sinir hasarının sınıflandırılması	11
Şekil-6: Epinöral onarım	12
Şekil-7: Epinöral onarım sonrası dikiş hattından dışarıya fasikül taşmamasına dikkat edilmelidir.	12
Şekil-8: Fasiküler onarım	13
Şekil-9: Sinir greftinin fasiküler onarımı	16
Şekil-10: Grupların amplitud değerleri ortalamaları	44
Şekil-11: Grupların latens süreleri ortalamaları	44
Şekil-12: Kontrol grubuna ait bir aksiyon potansiyeli	45
Şekil-13: Grup 2 (otogreft) e ait bir aksiyon potansiyeli	46
Şekil-14: Grup 3 (otogreft+ RT) e ait bir aksiyon potansiyeli	46
Şekil-15: Grup 5 (konduit) e ait bir aksiyon potansiyeli	47
Şekil-16: Grup 5 (konduit +RT) e ait bir aksiyon potansiyeli	47
Şekil-17: Grupların histopatolojik incelemeleri sonucunda meydana gelen hasar skorlarının ortalaması	50

RESİMLER DİZİNİ

SAYFA NO

Resim-1: Siemens ARTISTE lineer hızlandırıcı cihazı	26
Resim-2: İnsizyon hattının çizimi	28
Resim-3: Sağ siyatik sinir	28
Resim-4: Sağ siyatik sinir diseksiyonu	29
Resim-5: Primer nörorafi	29
Resim-6: Alınacak sinir greftinin ölçümü	30
Resim-7: Sağ siyatik sinirden 10 mm lik sinir grefti alınması	30
Resim-8: Sağ siyatik sinirin otogreftle onarımı	31
Resim-9: PGA sinir konduitinin 10 mm lik 4 eşit parçaya ayrılması	32
Resim-10: Sağ siyatik sinirin sinir konduiti ile onarımı	32
Resim-11: Cilt suturasyonu ve povidon iodine ile pansuman	33
Resim-12: Ratlara RT planlanması için BT çekilirken	33
Resim-13: Tedavi planlama sisteminde 700cGy doz dalıgımı	34
Resim-14: Ratlara RT uygulanması	34
Resim-15: 1. grup primer nörorafili sinirin 6 hafta sonraki hali	35
Resim-16: Sinir kopatasyon hattının proksimal ve distaline elektrotların yerleştirilmesi	36
Resim-17: AD Instruments marka PowerLab/8SP model veri kayıt cihazı ile sinir hızlarına bakılması	36
Resim-18: Sinirde meydana gelen aksiyon potansiyelleri	37

Resim-19: Formaldehitte bekletilmiş 1. 2. ve 4. gruba ait sinirler	38
Resim-20: 6 hafta sonra 1. gruba ait siyatik sinirin görünümü	39
Resim-21: Postop 6. haftada otojen sinir greftinin görüntüsü	40
Resim-22: Postop 6. haftada sinir konduitinin görüntüsü	40
Resim-23: Kontrol grubunda toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü	51
Resim-24: Grup 2 (otogreft) de toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü	52
Resim-25: Grup 3 (otogret+RT) de toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü	52
Resim-26: Grup 4 (konduit) de toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü	53
Resim-27: Grup 5 (konduit) de toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü	53

TABLULAR DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo-1: Grup I (kontrol) deki retilarin elektrofizyolojik incelemeleri sonucunda elde edilen amplitud değerleri ve latens süreleri	41
Tablo-2: Grup 2 (otogreft) ve Grup3 (otogreft ve RT) deki ratların elektrofizyolojik incelemeleri sonucunda elde edilen amplitud değerleri ve latens süreleri	42
Tablo-3: Grup 4 (kondüit) ve Grup 5 (Konduit ve RT) deki ratların elektrofizyolojik incelemeleri sonucunda elde edilen amplitud değerleri ve latens süreleri	43
Tablo-4: Grupların histopatolojik incelemeleri sonucunda elde edilen parametreler ve skorlar	48

ÖZET

Rat sinir defektlerinin, sinir otogrefti ve sinir konduiti ile onarımında düşük doz radyoterapinin etkisi

Dr. Kenan Akbaş

Günümüzde periferik sinir kayıpları önemli bir morbidite nedenidir ve bu durum cerrahlar için her zaman bir klinik problem oluşturmuştur. Periferik sinir yaralanmasında standart yöntem, tansiyon oluşturmeyen interfaziküler primer nörorafidir. Primer onarımın mümkün olmadığı büyük defektlerde ise mikrocerrahi yöntemlerle sinir otogreftleri ile interfaziküler onarım, standart tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte otogreftlerin; donör alan morbiditesi nedeniyle bazı dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle periferik sinir onarımlarında sinir konduitleri kullanılmıştır. Yara iyileşmesinin ana fazı skar dokusu formasyonudur. Onarım sonrası periferik sinir rejenerasyonu da sıklıkla skar formasyonu ile bloklanır ve aksonun filizlenmesi yanlış tarafa yönelir. Düşük doz radyasyonun fibroblastik ve osteoplastik aktiviteyi inhibe ettiği uzun zamandır bilinmektedir. Uzun yıllardan beri, radyasyon keloid ve heterotopik kemik ossifikasyonu gibi yetişkinlerdeki çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda, değişik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda düşük doz radyoterapinin fibrozisi önlediği ve sinir iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, sinir defektlerinde, sinir konduiti ve otogreft ile onarım sonrası düşük doz radyoterapinin skar oluşmasını azaltıcı etkisini elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirmektir. 40 adet rat primer nörorafi, otogreft ile onarım, otogreft ile onarım ve sonrası radyoterapi, sinir konduiti ile onarım ve sinir konduiti ile onarım sonrası radyoterapi olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Tüm ratların sağ siyatik sinirlerine işlem uygulandı. 6 hafta sonra elektrofizyolojik ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. Bu değerlendirmeler sonrasında sinir grefti ve konduit ile onarım sonrası düşük doz radyoterapinin sinir iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: siyatik sinir, sinir konduiti, otogreft, radyoterapi

ABSTRACT

The effect of low dose radiotherapy on rat nerve defects repaired by autografts and conduits

Kenan Akbaş M.D

The most common cause of peripheral nerve injury is trauma. Peripheral nerve injury is an important cause of patient morbidity and these injuries continue to be among the most challenging problems faced by surgeons. Primary interfascicular neurography is the most desirable approach for peripheral nerve injuries. If the defects has been, for those defects with significant gaps precluding primary repair, nerve autografting with microsurgical technique is considered standart care. Moreover , autografting can be limited due to donor site morbidity. Therefore , nevre conduitused for peripheral nerve's repairing. The main phase of wound healing is the scar tissue formation. Peripheral nerve repair is often blocked by scar formation and misdirection of axon sprouts. Low-dose radiation has long been known to inhibit fibroblastic and osteoblastic activity. For many years, it has been safely used in adults for the prevention and therapy of various disorders, such as keloid and heterotopic bone ossification . Several studies with low-dose external beam radiation have been demonstrated significant reduction in fibrosis in different animal models. The aim of this study was to evaluate electrophysiological and histopathological effects of lowdose radiation therapy on the prevention of intraneural scar formation in peripheral nerve injury. 40 rats were divided into 5 subgroups. Primary nörography, repair with autograft,repair with autograft and then radiotherapy,repair with nerve conduit,repair with nerve conduit and then radiotherapy. Procedure was applied all the rat's right sciatic nerve. After six weeks, electrophysiological and histopathological assesment had done. According to assesment, repairment with nerve graft and conduit and subsequent radioherapy had positive effects on nerve recovery.

Keywords :sciatic nerve, nerve conduit, autograft, radiotherapy

GİRİŞ

Günümüzde acil servise başvuran el yaralanmalarının önemli kısmını periferik sinir yaralanmaları oluşturmaktadır. Periferik sinir yaralanmalarının en sık nedeninin travma olduğu bilinmektedir (1). Travma dışında neoplazmlar, cerrahi girişimler, traksiyon, çeşitli nedenlerle oluşan kompresyonlar, inflamatuvar durumlar ya da enfeksiyonlar gibi sebeplerle de periferik sinirler üzerinde hasarlar oluşabilmektedir.

Periferik sinir yaralanmasında standart yöntem, tansiyon oluşturmeyen interfasiküler primer nörorafidir. Primer onarımın mümkün olmadığı büyük defektlerde ise mikrocerrahi yöntemlerle sinir otogreftleri ile interfasiküler onarım, standart tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte otogreftlerin; donör alan morbiditesi nedeniyle bazı dezavantajları mevcuttur. Skar oluşumu, multipl cerrahi gereksinimi, fonksiyon kaybı ve nöroma formasyonu gibi nedenlerden dolayı, periferik sinir onarımlarında kan damarı, kas dokusu, tüp membran ve diğer doğal biyolojik aktif materyal kullanımı gibi alternatif yöntem arayışlarına gidilmiştir (2-4).

Sinir konduitleri otogreftlerin donör alan morbiditesi nedeniyle ortaya çıkan sınırlamalarını ortadan kaldıran materyallerdir. Konduitler aynı zamanda, kısa sinir greftlerinin kullanım ihtiyacını da ortadan kaldırmaktadır (5- 7). Konduitler, rejenere olan aksonların çevre mikro ortamından izole edilip aksonal yenilenmeyi hızlandıran materyallerdir (5-9) .

Vücudun diğer bölgelerindeki hücresel onarımdan farklı olarak periferik sinirler, yaralanmaya mitoz ve hücre proliferasyonu şeklinde yanıt göstermez. Hasarın fizyopatolojisinin kritik rolünde makrofaj, diğer inflamatuvar hücreler, *schwann* hücreleri ve nörotrofik faktörler yer alır (10). Yara iyileşmesinin ana fazı skar dokusu formasyonudur. Onarım sonrası periferik sinir rejenerasyonu sıklıkla skar formasyonu ile bloklanır ve aksonun filizlenmesi yanlış tarafa yönelir (11, 12). Skar oluşumu, iskemiden irreversible sinir hasarına kadar

değişen tablolara neden olmaktadır. Sinir defekti otogreftle veya konduitle de onarılrsa skar dokusu oluşumu görülebilmektedir. Buna bağlı olarak konduitle onarımda sinirin etki alanında duyu veya motor kaybı olmaktadır.

Düşük doz radyasyonun fibroblastik ve osteoblastik aktiviteyi inhibe ettiği uzun zamandır bilinmektedir. Uzun yıllardan beri, radyasyon keloid ve heterotopik kemik ossifikasyonu gibi yetişkinlerdeki çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (13-22). Son zamanlarda, değişik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda düşük doz radyoterapinin fibrozisi önlediği ve sinir iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (23 , 24).

Bu çalışmada deneysel olarak Wistar cinsi ratların siyatik sinirinde defekt oluşturulup sinir grefti veya konduit ile onarımında radyoterapinin etkisi araştırılması amaçlandı. 40 adet Wistar cinsi ratların sağ siyatik sinirleri mikroskop altında diseke edilip tam kat kesildi. Ratlar 8'er li olarak , 1 grubu primer onarımlı kontrol grubu olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

1. Grup (primer nörorafi) kontrol grubu
2. Grup (otogreft) sinir defekti sinir grefti ile onarıldı
3. Grup (otogreft+radyoterapi) sinir defekti sinir grefti ile onarılıp , operasyondan 24 saat sonra düşük dozda (700cGy) radyasyon verildi.
4. Grup (konduit) sinir defekti nöral konduit ile onarıldı.
5. Grup (kondüit+ radyoterapi) sinir defekti nöral konduit ile onarılıp , operasyondan 24 saat sonra düşük dozda (700cGy) radyasyon verildi.

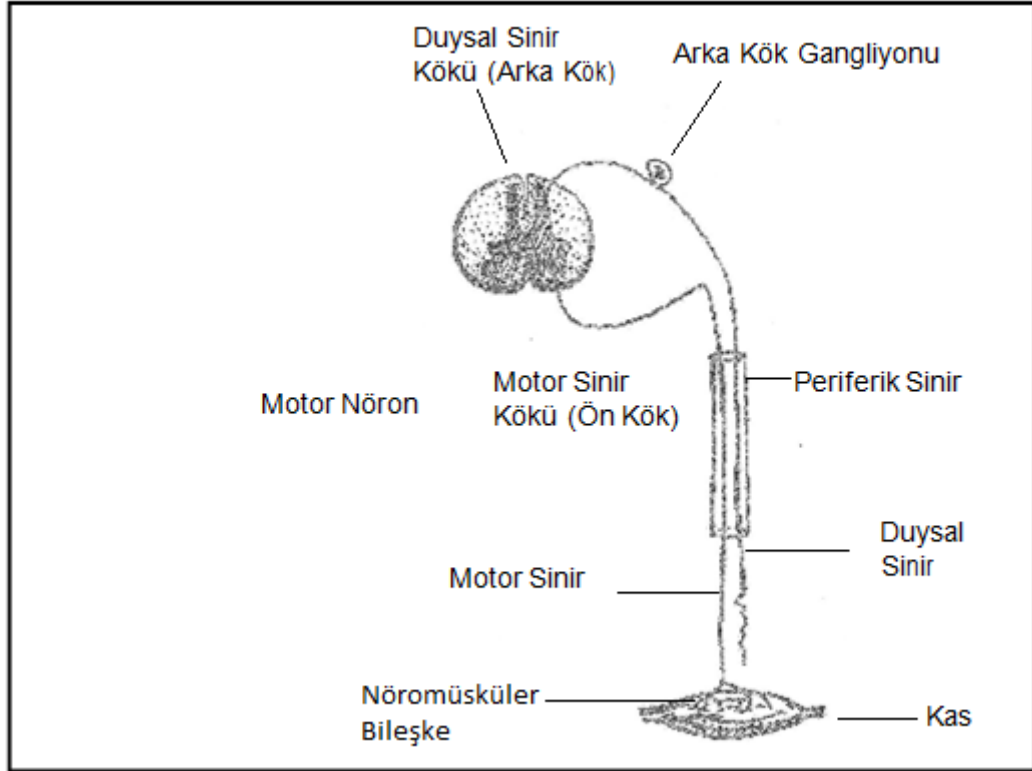
Tedaviden 6 hafta sonra, tüm ratların yeniden cerrahi girişimle sinir koaptasyon bölgesine ulaşıldı, elektrofizyolojik çalışmalar yapıldı ve histopatolojik incelemeler için sinir biyopsileri alındı.

GENEL BİLGİLER

PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ:

Periferik sinir sistemi (PSS), santral sinir sistemi (SSS) ile periferik hedef organlar arasında uyarı iletimini sağlayan, böylece de motor, duyu ve otonomik fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan aracı yoldur.

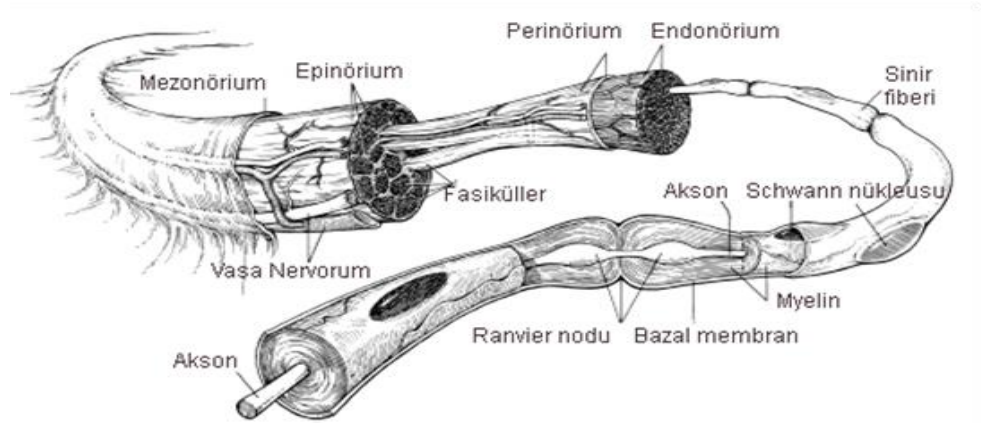
Motor , duyu ve otonom olmak üzere 3 çeşit periferik sinir vardır. Periferik motor sinir lifleri; omurilik ön boynuzunda yerleşmiş olan ikinci motor nöronlardan çıkar. Periferik sinir duysal aksonların hücre gövdeleri ise omuriliğin dışında, intervertebral foramende yerleşimli olan arka kök ganglionu içindedir. Buradaki bipolar duysal nöronların periferik uzantıları periferik sinir içinde yer alırken santral uzantıları arka kök yoluyla omuriliğe girerler (Şekil-1). Otonom sinir sistemine ait nöronlar santral sinir sistemi içinde ve dışında bulunan, nükleus ve ganglionlarda toplanmışlardır.



Şekil-1: Periferik sinir şematik anatomisi.

Periferik sinir sisteminin temel hücresel yapıları nöronlar ve *schwann* hücreleridir. Nöron, bir hücre gövdesi ve hedef organa ulaşan aksonal uzantıdan oluşur. *Schwann* hücreleri, akson boyunca birbiri ardına dizilerek miyelin kılıfını oluştururlar. Miyelinli liflerde aksonun etrafını miyelin örter (Şekil-2).

Miyelinli aksonlarda, miyelinli bölümler arasında *Ranvier* boğumları vardır. Bu boğum bölgelerinde adhezyon molekülleri ve sodyum iyon kanalları bulunur. *Ranvier* boğumları , elektriksel iletinin zıplatılarak aktarılmasından sorumludur ve böylece elektriksel iletinin akson boyunca hızlandırılmasını sağlar. Bir sinirin miyelinizasyon miktarı onun ileti hızına da etki eder. Kalın miyelinli liflerde ileti hızı ince liflere oranla daha fazladır (25).



Şekil-2: Normal sinir lifi yapısı ve organizasyonu. (Myckatyn TM, Mackinnon SE. Microsurgical Repair of Peripheral Nerves and Nerve Grafts. Grabb and Smith's Plastic Surgery, Sixth Edition by Charles H. Thorne. S:74,

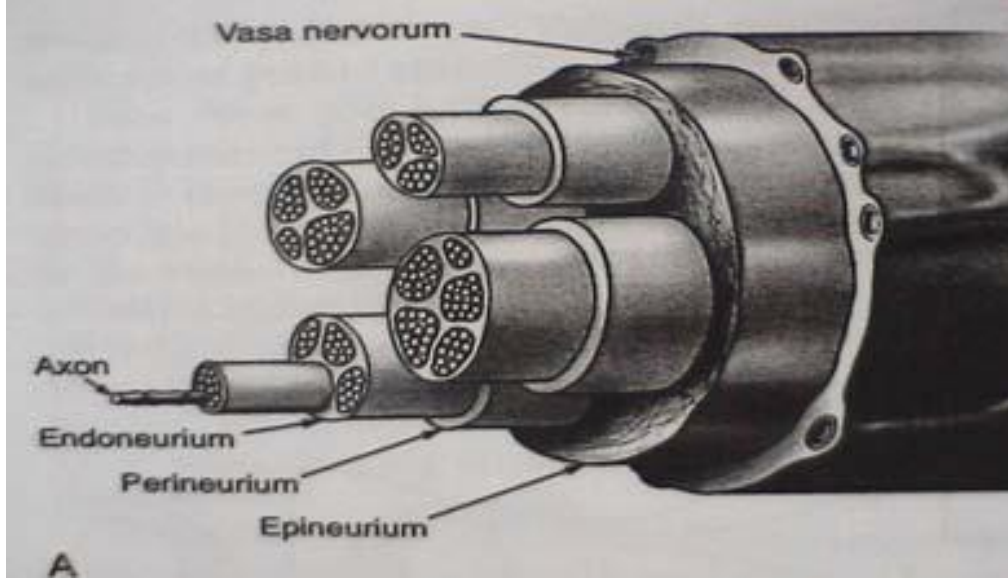
Akson içeriği aksoplazma olarak adlandırılır. Aksoplazma mikrotübüllerin ve nörofilamanların oluşturduğu karışık bir yapı içerir. Bu oluşum akson yapısal bütünlüğünün korunmasında etkilidir ve akson boyunca iletide faydalıdır (26).

Her bir sinir lifi endönoryum ile sarılıdır Endonörium, kollajenöz bir doku olup, perinöriumun iç tarafındadır ve aksonları sarar. Bu tabakada elastin lifler yoktur ve fibroblastlar çok az sayıdadır. *Schwann* hücrelerinin oluşturduğu miyelinli aksonlar da bu yapının içindedir ve endönoryal boşlukta kapiller ağ uzanır. Buradaki kapiller endotel hücreler, difüzyona ve kritik önem taşıyan proteinlerin ve sinyal kimyasalların geçişine izin veren kan-sinir bariyeri görevi görürler (26). Ancak bunlar kan-beyin bariyeri kadar özelleşmiş değillerdir.

Bir grup sinir lifi demeti oluşturacak şekilde bir araya geldiğinde ve çok katlı kollajen bir kılıf olan perinöryum ile sarıldıklarında sinir fasiküllerini oluşturur . Perinörium, fasikülleri sarar. Kollajen ve elastik lifler içerir. Kan–beyin bariyerinin devamı gibi fonksiyon göstererek difüzyonu kısıtlar, sinir içindeki iyon dengesini korur, enfeksiyonun yayılmasını engeller. Perinöryumun çıkartılması sinir iletisini engeller. Ancak epinöryumu çıkartmanın sinir iletisine akut etkisi yoktur (Şekil–3).

Perinöryal katlı yapı içerisinde de kapiller damarlar mevcuttur. Perinöryum , yapı içerisinde basınç oluşturur. Bu basınç sinir kesilerinde aksonların dışarıya mantarlaşması durumunu yaratır. Sinir fasikülleri etrafında bir difüzyon bariyeri oluşturur ve periferik sinirin gerginlik yükünü taşıyıcı ana bağ dokusudur .

Sinir fasiküllerini saran gevşek bağ dokusuna epinöryum denilir. Epinöryum gevşek kollajen bağ dokusundan oluşur. Dış epinöryum fasikülleri grup halinde saran en dış kılıftır. İnternal epinörium sinirleri ve tek tek fasikülleri sarar. Vasküler yapılar sinire bu tabakadan girerler. İnternal epinörium dış basınçlara karşı yastıklama görevi görür (Şekil–3).



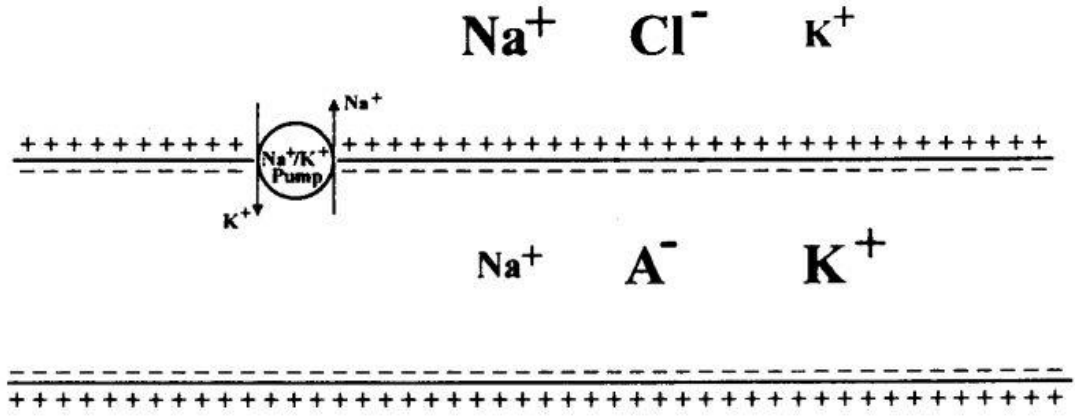
Şekil-3: Sinir kılıfları (Saleh MS. John YS KIM. Repair and grafting of the peripheral nevre. Plastic Surgery. 2th edition. ed: Stephen J. Mathes. Saunders Elsevier. Phillph.2006.Pp: 722.).

Periferik sinirler kan akımı bakımından zengindir. Segmental damarlar olarak arterler epinöryuma girerler. Burada bir pleksus oluşturduktan sonra perinöral pleksus oluşturmak amacı ile devam ederler. Perinöral damarlar endonöryuma girmeden oblik longitudinal uzun bir seyir izlerler. Bu seyir sırasında endonöral basınç artışına hassastırlar. Endonöral ağ ise arterioller, kapiller ve venüllerden oluşur.

Cerrahi olarak girişim yapılabilen en küçük sinir ünitesi olan fasiküller, endonörium tarafından sarılmış akson gruplarından oluşur. Üç ile altı arasında değişen sayıda fasikülün bir araya gelmesiyle oluşan fasikül gruplarında; fasiküller arasında epinörium bulunmaz. Bu grupların etrafı internal epinöriumla sarılıdır. İnterfasiküler bağlantılara rağmen, fasikül grupları tek tek fasiküllere ayrılabilirler. Modern periferik sinir cerrahisinde, fasikül gruplarının anatomisinin bilinmesi son derece önemlidir.

PERİFERİK SİNİR FİZYOLOJİSİ:

Sinir hücrelerinin yarı geçirgen zarı hücre içi ve hücre dışı sıvı arasında membran potansiyel farkının oluşumuna neden olur. Akson zarı sodyum iyonuna karşı geçirgen değildir. Sodyum transferi aktif olarak zardaki Sodyum/Potasyum pompası yoluyla olur. Bu sayede, hücre içi sıvıda yüksek yoğunlukta potasyum (K^+) iyonu ve diğer anyonlar, düşük yoğunlukta sodyum (Na^+) ve Klor (Cl^-) iyonu bulunur (Şekil-4).



Şekil-4: Sinir hücresi hücre içi ve dışı membranı

Zarın denge halindeki potansiyeli $-70mV$ 'dur (29). Zar elektrik uyarı ile uyarıldığında, depolarizasyon olur. Zardaki Na^+ kanallarının Na^+ geçirgenliği artar, sodyum dengelenir ve zar potansiyeli $+30mV$ 'a ulaşır, aksiyon potansiyeli açığa çıkar. Bu potansiyel sinir lifi boyunca yayılım gösterir. Aksiyon potansiyeli sinir lifinin özelliğine uygun olarak iki şekilde yayılım gösterir (30). Miyelinsiz sinir liflerinde potansiyelin yayılımı zar boyunca kesintisiz iletim şeklinde olurken, miyelinli sinirlerde depolarizasyon yalnızca Ranvier boğumlarında olmakta ve akım, bir boğumdan diğerine sıçrayarak ilerlemektedir (sıçrayıcı iletim). Miyelinli liflerde bu sıçrayıcı ileti sayesinde elektriği miyelinsiz liflerden çok daha hızlı iletirler. Miyelinli liflerde iletim hızı akson çapının karekökü ile doğru orantılıdır ($100-150 cm/sn$) (27,28).

Hücre gövdesinde sentezlenen protein ve polipeptidler nöronun en uçtaki noktasına, akson terminaline kadar iletilmesine aksonal transport denir. Anterograd

(akson terminaline doğru) veya retrograd (akson terminalinden hücre gövdesine doğru) olmak üzere iki yönlüdür. Retrograd aksoplazmik transport oldukça hızlıdır. Anterograd akım ise yavaş ve hızlı fazlarda gerçekleşir (29, 30) .

SİNİR YARALANMASI ve TİPLERİ:

Periferik sinir yaralanmalarında en sık karşılan yaralanmalar gerilmeye bağlı oluşan yaralanmalardır. Periferik sinirlerin, kollajen endonöriumları nedeniyle elastik bir yapıları vardır. Traksiyon kuvveti, sinirin gerilme kapasitesinin üzerinde olursa yaralanma oluşur. Çoğunlukla sinirin devamlılığı korunur. Bu tip yaralanmalar sadece sinir lezyonu olabileceği gibi (Erb paralizisi vb.), özellikle sinirlerin kemiklere çok yakın olduğu yerlerde (radial sinirin humerus ile yakınlığı gibi) ekstremitte kırıkları ile birlikte olabilir.

İkinci sıklıkta karşılaşılan yaralanma tipi kesici aletlere bağlı oluşan yaralanma tipidir. Bu yaralanma sinirin komplet olarak kesilmesine neden olabileceği gibi, çoğunlukla bir miktar sinir dokusu devamlılığını korur. Kolay yapılabildiğinden bir çok hayvan modelinde bu tip periferik sinir yaralanması çalışmaları yapılmış, sinir dejenerasyon ve rejenerasyonu bu tip yaralanmalarda incelenmiştir (31).

Periferik sinirler üzerinde mekanik kompresyon ve iskemiye bağlı oluşan yaralanmalara kompresyon tipi yaralanma denir. Tam olarak kısa süreli iskeminin bloğa neden olmadığı belirlenmiştir, fakat uzun miyelinli liflerin kısa miyelinsiz liflere göre iskemiden daha fazla etkilendiği görülmüştür. Bu tür yaralanmalarda histolojik değişiklikler ya hiç görülmez ya da çok az görülür. Oluşabilecek değişiklikler, iskemi yaklaşık 8 saatten daha uzun sürmezse çoğunlukla eski haline döner. Cumartesi gecesi paralizisi ve tuzak nöropatiler bu yaralanmalara örneklerdir.

Yanık, ateşli silah yaralanması, kimyasal maddeler ve ezilmeye bağlı da periferik sinir yaralanmaları olabilir.

Periferik sinir yaralanmaları sınıflaması 1943 Seddon ve 1952 Sunderland 'in

çalışmaları ile şekillenmiştir (32, 33).

Periferik sinir yaralanmalarında Seddon tarafından bildirilen nöropraksi, aksonotimezis ve nörotimezis tarzındaki üçlü ve basit sınıflama yaygın şekilde kabul görmüştür .

Seddon sinir hasarını, şiddetine göre üç kategoriye ayırmıştır .

1. Nöropraksi: Sinir devamlılığı bozulmamıştır. Tuzak nöropatilerinde görülen hasar tipidir. Çok zor tespit edilebilen segmental demiyelizasyon gibi miyelin yapılarıdaki değişikliklere rağmen, bu tip hasarlanmada semptomların geçici olma nedeni yaralanma yerinde lokal olarak iletiminin kesintiye uğramasından kaynaklanır. Hasar yerinin proksimal ve distalinde iletim normaldir.

2. Aksonotimezis: Sinir çevresindeki mezenşimal yapılar olan perinörium ve epinörium korunarak, sinirin akson ve çevresindeki miyelin kılıfta komplet kesilme vardır. Akson ve miyelinde yaralanma noktasının distalinde oluşan Wallerian dejenerasyon komplet denervasyona neden olur. Bu tip yaralanmanın kronik kompresyon, akut ezilme ve esneme gibi sayısız nedeni vardır. Bu tür hasarlanmada iyileşme oranları, sinir çevresindeki hasarlanmamış mezenşimal dokuların kafes görevi görerek, hedef organın reinnervasyonu için aksonların filizlenmesine kılavuzluk etmesiyle yüksektir. Aksonal filizler endonöral tüpler boyunca günde 1-2 mm olacak şekilde yenilenirler.

3. Nörotimezis: Kopmuş sinirleri içerir. Bu hasarlanmada fonksiyonlarda tam kayıp vardır ve cerrahi müdahale olmaksızın iyileşme söz konusu değildir. Çünkü aksonların yeniden uzaması için kılavuzluk edecek mezenşimal doku kaybı olmuş ve skar dokusu oluşmuştur.

Sunderland periferik sinir yaralanmalarını beş derecede değerlendiren yeni bir sınıflandırma önermiştir (Şekil-5) .

1. derece hasar (Nöropraksi): Lokalize ileti bloğu vardır. Bu tip hasarda, sinir dokusunun bütünlüğü devam etmektedir. Travma alanındaki sinir segmentinde iletim kaybı söz konusudur ve aksonlar, sinir kılıfı yapıları intaktır. Sadece elektrofizyolojik olarak tespit edilebilen bu iletim bloğu lezyon alanında sınırlıdır ve distalde iletim normaldir. Klinikte turnike kullanımı gibi lokal basınç yaratan durumlar ve kompresyon nöropatilerin erken dönemlerinde ortaya çıkan sinir hasarı bu grupta incelenmektedir. 6-8 hafta içinde aksonal iletim tam olarak düzelir.

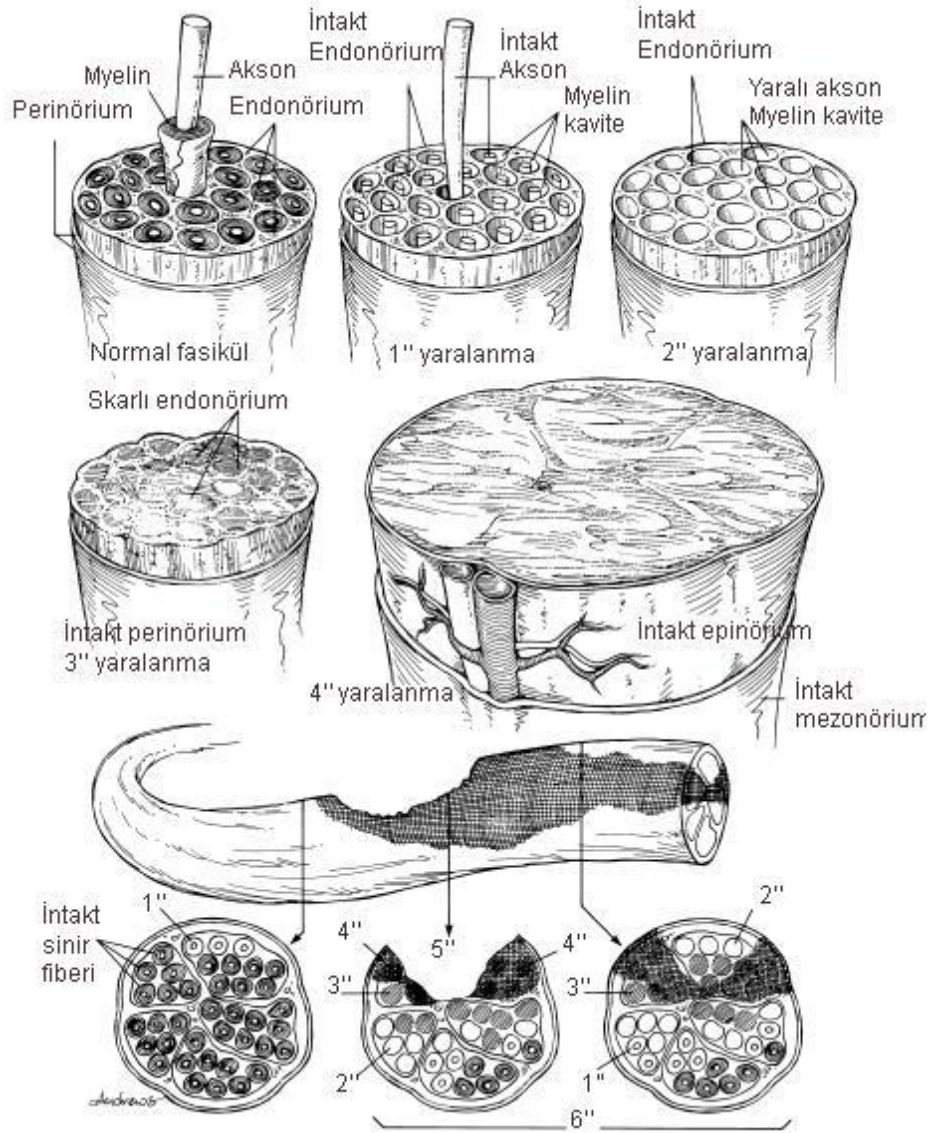
2. derece hasar (Aksonotimezis): Akson ve miyelin hasar görmüş, endonöral ve destek doku kılıfları korunmuştur. Lezyon distalinde Wallerian dejenerasyon görülür, ek olarak motor, duyuşal, otonom innervasyon bozulmuştur. Endonöral kılıfların korunması nedeniyle iyi düzeyde iyileşme beklenir.

3. derece hasar: Aksonlar, Endonörium ve Schwann hücrelerinin harabiyeti vardır. Epinörium ve perinörium sağlamdır. Fasiküler yapı korunmuştur. Distalde Wallerian dejenerasyon izlenir. Endonöryumdaki fibröz doku fibrillerin ilerlemesini engelleyebileceğinden iyileşme tam olmayabilir. Bu tip hasar kronik kompresyon, akut ezilme ya da gerilme sonucunda oluşur. Bu tür yaralanmalar Seddon sınıflandırmasındaki aksonotimezis ve nörotimezisin karışımı olarak da kabul edilebilir.

4. derece hasar (Nörotimezis): Aksonal, endönoryal ve perinöral yaralanma vardır. Epinörium sağlamdır. Sinir gövdesinin bütünlüğü fiziksel olarak devam etmekle birlikte skar dokusunun yarattığı blok rejenerasyonu engeller ve yaralanma seviyesinde nöroma (solid skar dokusu) oluşumuna neden olur. Spontan iyileşme görülebilmesine rağmen tedavi uygulanmadığında fonksiyonel dönüş nadirdir. Bu travmada mevcut segmentin cerrahi olarak eksizyonu ve uygun olarak sinir onarımı gerekmektedir.

5. derece hasar (Nörotimezis) : Epinöral kılıfı da içeren sinir tam kesisi ve ayrılması vardır. Cerrahi tedavi olmaksızın iyileşmesi mümkün değildir.

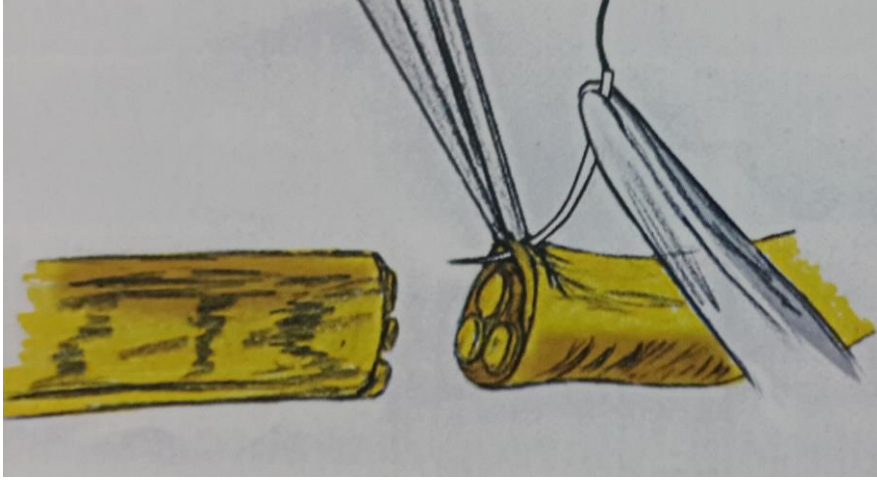
6. derece hasar: Mackinnon bu sınıflandırmaya 6. derece sinir hasarı adı altında bir ekleme yapmıştır. Sinir boyunca değişik seviyelerde ve farklı derecelerde sinir hasarlarının bir arada bulunması söz konusudur. Özellikle ezici tipte yaralanmalarda ortaya çıkmaktadır. Tedavisinde intranöral nöroliz ile sağlam fasiküllere zarar vermeden 4. ve 5. derecede hasarlı fasiküllerin cerrahi onarımı gerekmektedir (34).



Şekil-5: Sunderland sinir hasarının sınıflandırılması. (Sunderland S: Nerve Injuries and Their Repair: A Critical Appraisal. Edinburgh, Churchill Living, 1991)

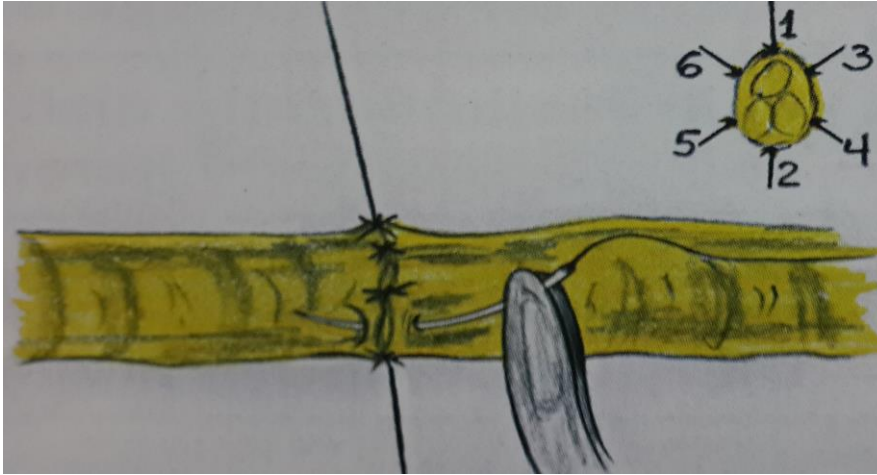
PERİFERİK SINİR ONARIM TEKNİKLERİ

Periferik sinir onarımında epinöral veya fasiküler onarım tercihi mikrocerrahın tecrübe ve tecrubesine bağlıdır. Epinöral onarım en çok tercih edilenidir (Şekil-6).



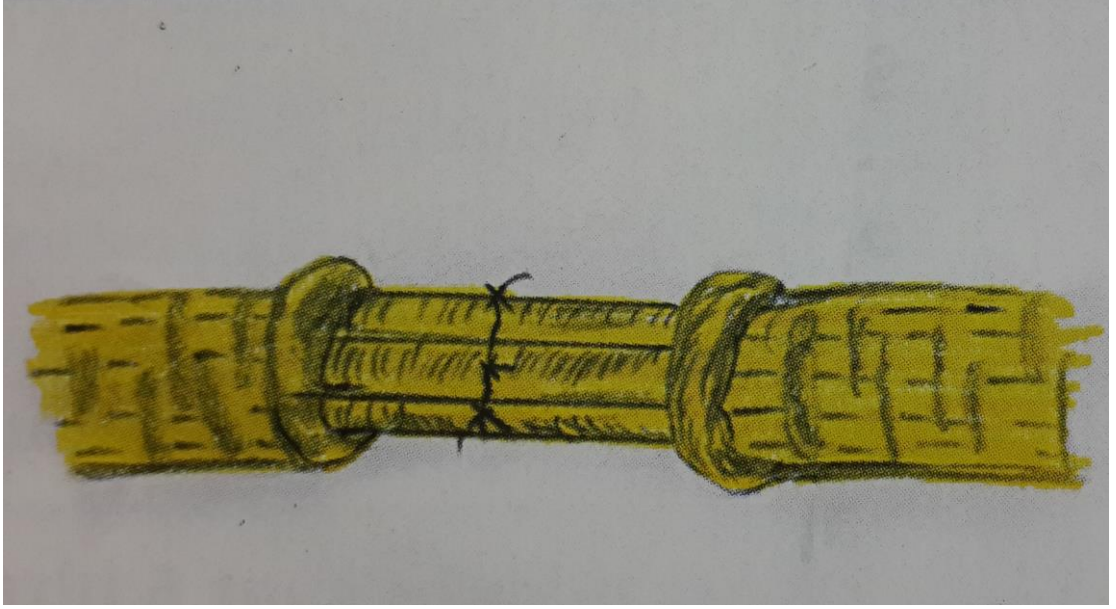
Şekil-6: Epinöral onarım

Bu teknikte her iki uçta dış epinöryumlar her tarafında eşit miktarda basınç olacak şekilde karşı karşıya getirilerek dikilirler. Sinir güdüğü sinir uzun aksına dik olacak şekilde kesilerek hasarlanmış dokular uzaklaştırılmalıdır. Onarım hattında araya diğer dokuların girmemesine ve fasiküllerin dışarıya taşmamasına özen gösterilmelidir. Uygun yönde onarım için her iki uçta damar seyirleri ve fasikül gruplaşmaları yol göstericidirler. (Şekil-7).



Şekil-7: Epinöral onarım sonrası dikiş hattından dışarıya fasikül taşmamasına dikkat edilmelidir.

Fasiküler onarımda fasiküller tek tek karşılıklı bir şekilde mikrocerrahi teknikle onarılır (Şekil-8). Fasiküler onarımın tartışılan dezavantajları fazla dikiş kullanımına bağlı olarak daha fazla skar dokusu oluşturması, operasyon süresini uzatması ve yöntemin teknik olarak daha zor olmasıdır (35,36).



Şekil-8: Fasiküler onarım

Yapılan operasyon sonrası onarım alanında skar gelişmektedir ve onarımın başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Çünkü; epinöral skar oluşumu dikiş hattında aksonal büyümeyi engelleyen mekanik bir bariyer etkisi oluştururken, ektranöral skar oluşumu ise sinirlerin komşu dokulara yapışmasına neden olarak sinirin hareket kabiliyetini azaltmakta, sinirin vasküler pedikülünde vazospazma ve traksiyona bağlı yaralanmalara neden olmaktadır. Böylece sinirde iskemik değişiklikler ve geri dönüşümsüz hasarlanmalar oluşmaktadır. Endonörium ve perinöriumda fibroblast aktivitesi sonucu kollajen sentezi olmaktadır. Yeni oluşan endonöral kollajen Schwann hücre bazal laminasının dışındadır ve endonöral tüp kalınlığında artışa neden olur. Eğer reinnervasyon uzarsa kollajen daha yoğun bir hal alır ve endonöral tüp daralır. Skar dokusu oluşumu yara iyileşmesinin bir sürecidir (37, 38).

Periferik sinir cerrahisinin önlenemez bir sonucu skar dokusudur. Oluşan bu skar dokusu ağrıya, duyuşal ve motor defisite neden olur (39,40,41). Periferik sinir onarımı sonrası oluşan postoperatif adezyonlar ile epinöral skar operasyonun başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Bundan dolayı, şimdiye kadar epinöral skar oluşumunu önlemek için bir çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda skar dokusu oluşumu engellendiği zaman, cerrahi tedavinin başarı şansının arttığı, sonraki cerrahi tedavi gerekliliği ve komplikasyonların azaldığı görülmüştür. Yapılan bir deneysel çalışmada, sıçanlara siyatik sinir onarımları sonrasında sinir etrafına topikal olarak hyalüronik asit ve hyalüronik asit ile beraber insan amniyon sıvısı uygulanmasıyla epinöral fibrozisin azaldığı ve aksonal rejenerasyonun arttığı gösterilmiştir (39). Adezyon ve skar dokusu oluşumunu engellemek için, otolog bariyer olarak ven veya pedikül flep, subkutanöz yağ dokusu içeren serbest flep, fascia veya kas, siniri sarmak için kullanılmıştır. Semirijid silikon cuff gibi bazı yabancı elastik materyaller veya sistemik olarak kullanılan cis- hidroksiprolin gibi farmakolojik ajanlar deneysel olarak araştırılmıştır. Topikal ajan olarak kullanılan karbonhidrat polimer jeli periferik cerrahi ve lokal travma sonrası epinöral skarlaşmayı azalttığı gösterilmiştir (42-45).

Periferik sinir cerrahisinde anlamlı sonuçlar elde edebilmek için öncelikle hasar gören sinir uçlarının debrdmanı sonrası primer onarım yapılması gerilim olacaksa diğerk yöntemlerin düşünülmesi veya operasyonun ertelenmesi önerilir

Periferik sinir yaralanması sonrası erken onarımın mı geç onarımın mı daha avantajlı olduğuna dair bir çok deneysel çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada periferik sinirde meydana gelen bir kesi sonrası 1. gün sütürasyon yapılan sıçanlarda epinöral skar dokusunun, 3. gün suture edilen gruba göre daha az olduğu görülmüştür. 3. gün suture edilen grupta, kesiye uğratılan sinir etrafında olan adezyon nedeniyle siniri disseke edip, taze uçların bulunması esnasında mikroskop altında diseksiyon yapılmasına rağmen sinirin etkilendiği düşünülmektedir. Yapılan manüplasyonlar sonucu zaten var olan inflamatuvar yanıtın tekrar tetiklenerek, skar formasyonun 1. gün sütürasyon grubuna göre 3. gün suture grubunda daha fazla geliştiği saptanmıştır. 1. ve 3. gün gruplar karşılaştırıldığında 1. gün sütürasyon gruplarında daha iyi sonuçlar bulunmuş ama bununla birlikte aksonal iyileşme için

kritik kabul edilen ilk 3 günlük süreçte aksonal organizasyon, lif çapı ve akson sayısı yönünden istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır. Geç dönem yapılan (10.gün) sütürasyon sinirde gerginlik, hem tamir bölgesinde hem de sinir gövdesinde dolaşım bozukluğuna yol açmaktadır (37-38).

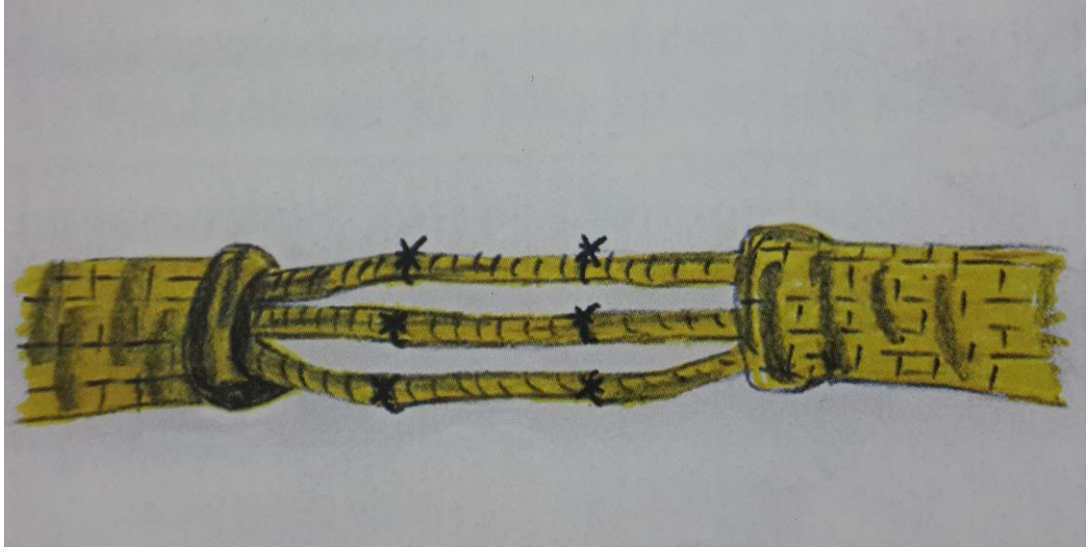
2,5 cm den fazla defekt var ise veya gerimsiz onarım mümkün olmayacaksa sinir greftleri veya konduitletlerin kullanılması önerilmektedir (39).

PERİFERİK SİNİR DEFEKTİNE YAKLAŞIM

Periferik sinir kesilerinde istenen onarım yöntemi, erken primer onarımdır. Ancak bazı durumlarda, olgularda bulunan ek problemler, sinir dokusunda kayıp gibi nedenlerle erken primer onarım gerçekleştirilemeyebilir. Geniş sinir defekti bulunan olgularda eğer mümkün ise tansiyon oluşturmayacak şekilde yerleştirilen otojen sinir grefti uygulamaları altın standart yöntemdir (2-5). Sinir otogreftleme yönteminde vücudun sağlam başka bir bölümündeki donör sinirden (sıklıkla büyük auriküler ya da sural sinir) greft alınarak defekt onarılır. Otogreftleme yöntemi, bu nedenle donör alan morbiditesine yol açar. Donör alanda nöroma oluşumu, skar gelişimi, anestezi ve ameliyat odasında geçen sürenin artması ve alınan greftin innerve ettiği sahada fonksiyon kaybı oluşması, istenmeyen sonuçlardır . Donör alan morbiditesini ortadan kaldırmak amacıyla, sinir konduitletleri üzerinde deneysel çalışmalara yoğunlaşmış ve uzun sinir defektlerinde kullanılabilir alternatifler araştırılmaya başlanmıştır (5-7).

SİNİR GREFTİ

Periferik sinir defektleri onarımında altın standart sinir greftiyle onarımdır (Şekil-9). Sinir greftlemesi aslında sinir uçları arasında gerginlik olmadan devamlılık sağlama tekniğidir. Otojen sinir grefti kaynakları sural sinir , medial ve lateral antebrakial kutanöz sinirler, büyük aeriküler sinir, terminal posterior interosseöz sinir ve lateral femoral sinirler olarak sayılabilir.



Şekil-9: Sinir greftinin fasiküler onarımı

Greftleme sırasında çözülmesi gereken sorunlardan biri düzgün duyu , motor hizalanmasının yeniden sağlanmasıdır. Genellikle bir aralıktan sonra sinirin iç anatomisi değişmektedir. Proksimal sinir , karışık duyu ve motor fasiküllerine ya da distal sinire göre değişik sayıda fasiküllere sahip olabilir. O zaman greft aynı hizaya getirilemez. Düzgün bir uyum ; iç anatomi bilgisi ve nöroliz ile sağlanabilir. Çözülmesi gereken ikinci bir sorun, sinir greftinin hem proksimali hem de distalindeki nörorafi bölgelerinden maksimum sayıda aksonun sinirin içinden tam olarak geçmesini sağlamaktır. Maksimum sayıda aksonun distale yönelmesini sağlamak için sinir grefti ters olarak yerleştirilmelidir (26).

İlk deneysel sinir greftleme çalışmaları Phillipeaux ve Vulpian tarafından bildirilmiştir. Klinik ilk uygulamalar Primacy'e aittir (46). İlk başarılı sonuçlar Mayo-Robinson tarafından 1988 'de bildirmiştir (47).

İkinci dünya savaşı sırasında Sanders ve Young otojen sinir greftlemesini savunmuşlardır (48). Seddon bu dönemde sonuçlarını yayınlamış ve otojen greftlemenin kullanılması gereken , faydalı ve güvenilir bir sinir onarım tekniği olduğunu söylemiştir (49). Millese savaş sonrası dönemde çalışmaları ile bugünkü teorik bilgilerimizin oluşmasını sağladı. Gergin onarımlar ile rahat onarımları karşılaştırdı. Gergin yapılan sinir onarımları yerine interfasiküler sinir greft uygulamasını savundu (50).

SİNİR KONDUİTLERİ:

Periferik sinir onarımlarında kullanılan sinir otogrefti uygulamalarının tümünde belli oranda donör alan morbiditesi ortaya çıkar. Sinir konduitleri otogreftlerin donör alan morbiditesi nedeniyle ortaya çıkan sınırlamalarını ortadan kaldıran materyallerdir. Konduitler aynı zamanda, kısa sinir greftlerinin kullanım ihtiyacını da ortadan kaldırmaktadır. Konduitler, rejenere olan aksonların çevre mikroortamından izole edilip aksonal yenilenmeyi hızlandıran materyallerdir. Konduit materyalleri saf bi şekilde kullanılabilirdiği gibi, içerisine büyüme faktörü, hücre ya da fiberler yerleştirilerek de kullanılabilir.

Periferik sinir defektlerinde defektin büyüklüğü çok önemlidir . Defektin uzun olduğu sinir hasarları, konduitlerin kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden biridir(7-9).

Periferik sinir rejenerasyonu çalışmaları sürecinde farklı türde konduit materyalleri üzerine yapılan çalışmalar da çeşitlilik göstermiştir (58,59). Konduit aracılığıyla sinir defekt alanlarında köprü oluşturmak amacıyla birçok farklı yöntem denenmiştir. Konduitler biyolojik materyallerden elde edilebildiği gibi sentetik materyallerden de elde edilebilir (7).

Doğal materyaller doku uyumu bulunan, toksik etkileri olmayan, *schwann* hücreleri gibi destekleyici hücrelerin artışı sağlayan moleküllerdir. Biyolojik olmayan materyaller vücut içerisinde yıkıma uğramazlar. Bu nedenle vücutta yabancı cisim reaksiyonu oluşturma riskleri bulunmaktadır. Otojen materyaller ise vücut dokularıyla iyi bir uyum gösterirler, bununla birlikte tübüler kollaps, kötü rejenerasyon, skar dokusu oluşumu ve iskemi sonrası adezyon oluşumu gibi potansiyel problemler içermektedirler (7,51).

Biyolojik Sinir Konduitleri:

Kas Dokusu: Elde edilebilme kolaylığı, istenen çap ve boyutta hazırlanabilmeleri, akson büyümesinde tüp içerisinde çok küçük bir direnç meydana getirmeleri avantajları arasındadır. Literatür verilerinde 3 cm' den küçük sinir

defektlerinde, laboratuvar hayvan çalışmalarında kas konduiti kullanımı ile fonksiyonel açıdan olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar, kas konduitlerinin sinir onarımlarında etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir (51) .

Arter: 1992 yılında Ochi ve arkadaşları ise izogeneik, allogenic ve kimyasal olarak denatüre edilmiş aortik konduit kullanmışlardır. Kullanışlı bir greft seçeneği olmasının yanısıra, donör alan morbiditesi nedeniyle dezavantaj içermektedir (51).

Ven: Ven otogreftleri kolaylıkla elde edilebilen materyallerdir, sinir greftlerine oranla daha az donör alan morbiditesi yaratırlar. Sinir defektinin 2-4.5 cm. arasında olduğu durumlarda kullanışlı bir seçenektir (52). Kıvrılma, kollaps riski içermesi ve fibrotik kontraksiyona uğraması bu konduitin dezavantajıdır. Ayrıca venlerin valv mekanizması içermesi nedeniyle aksonal uzamayı engelleyebildiklerini belirtmişlerdir (52).

Tendon: Tendon greftlerinin sinir greftlerine oranla daha az donör alan morbiditesine yol açtıkları belirtilmektedir. Chitosan adıyla kullanılan materyal yengeç tendonundan, kalsiyum fosfat ve proteinlerden ayrıştırıldıktan sonra elde edilmektedir. Chitosan bir skafolddur. Biyoeriyeblen ve doku uyumu iyi olan bir maddedir. Chitosan tavşan fasiyal sinir 10 mm' lik defektlerinde kullanıldığında iyi sonuçlar sağlamıştır (7,53).

Diğer Biyolojik Sinir Konduitleri : Efektif konduit materyali arayışları, araştırmacıları farklı intrinsik biyolojik materyalleri deneme yoluna itmştir. Bu maddeler mezotelyum, amnion ve psödosinovyal kılıfı içermektedir. Mackinnon ve arkadaşlarının ulnar sinir defektinde vaskülarize psödosinovyal kılıf ile, Özcan ve arkadaşlarının ise vaskülarize insan amnion dokusunu kullanarak yaptığı konduit çalışmalarında 3 cm' ye kadar olan sinir defektlerinde olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (7,51).

Erimeyen Sentetik Sinir Konduitleri:

Erimeyen sentetik materyaller bir bariyer görevi görürler ve çevre dokudan konduit içerisine mikromolekül akışını azaltırlar. Ancak buna rağmen kullanışlı birtakım yönleri mevcuttur (52). Bunlar istenen durumlarda poröz özellik kazandırılabilen, mekanik gerginliği ve erime oranı da değiştirilebilen özelliklere sahip olduğundan, istenen optimal konduit haline modifikasyon şansı tanımaktadır. Erimeyen materyaller genel olarak skar dokusu formasyonu ve yabancı cisim reaksiyonu riski taşırlar. Bükülgen değildir ve stabiliteleri de tartışmalıdır. Uzun dönem sonunda kronik inflamatuvar reaksiyon ve kompresyon gibi istenmeyen birtakım etkilere yol açabilir ve ikinci bir operasyonla çıkarılmaları gerekebilir. Polietilen, elastomer hidrojel ve poröz paslanmaz çelikten üretilebilirler. Erimeyen akrilik polimer gibi yeni ürünlerin konduit amacıyla kullanımına dair çalışmalar devam etmektedir(7,52,53). İnert sentetik silikon tüp genelde 3-5 mm. gibi kısa sinir defektlerinde kullanıma elverişlidir. Bu materyalin 10 mm.' lik sıçan sıyatik sinir defektinde kullanıldığında % 60 oranında rejenerasyon sağladığı gözlenmiştir. İnflamatuvar cevap nedeniyle çevresinde fibrotik kapsül oluşması ve sinirde bası oluşturması dezavantajını önlemek için psödosinoviyal kılıf ile silikon konduitin yüzeyinin sarılması ile kısa sinir defektlerinde olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir.

Eriyen Sentetik Sinir Konduitleri:

Erimeyen materyallerin vücutta yabancı cisim reaksiyonu oluşturması gibi problemler nedeniyle eriyen konduitlerin kullanımı bir arayış haline gelmiştir. Son yıllarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalar rejenerasyonu artırıcı ve geniş sinir defektlerinde kullanışlı konduit bileşenleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu materyaller bükülgen bir yapıya sahiptirler, poröz bir yapıdadırlar ve mekanik gerilmelere dayanıklıdırlar. Biyoeriyebilen materyaller, örneğin poliglikolik asit, hiyaluronik asit ve polyesterler, mekanik devamlılık özelliği bulunan materyallerdir. (7,51,54)

Jelatin: Biyoeriyeleyen moleküller içerisinde sinir konduiti olarak ilk denenen ajan jelatindir. Yapışma özelliği bulunmayan ve doku uyumu çok iyi olan bir ajandır.

Kollajen: Genç domuz derisinden pepsin ile enzimatik reaksiyona tabi tutularak elde edilen kollajen, sinir konduiti yapısında kullanılmıştır (53). Besleyici maddelerin ve oksijenin geçişine imkan tanır.Yaklaşık 6 ayda hidrolize uğrar. Kollajen içerikli sinir konduitleri aksonal rejenerasyonu arttırıcı etki göstermektedir.

Hiyaluronik Asit: Skar oluşumunu azaltıcı ve fibrin matriks oluşumunu arttırıcı etkisi olan hiyaluronik asit ekstrasellüler matriksin bileşenlerindedir. Fibrin matriks oluşum fazını organize eder. Rejenere aksonların migrasyonunu arttırır. Hiyaluronan bazlı tübüler konduitler, miyeline olmuş rejenere sinir liflerinin sayısını arttırır. Sitotoksikite riski azdır ve emilebilir özelliktedir (52) . Yapılan çalışmalarda konduit içerisine uygulanan hiyaluronik asitin sinir ileti hızını arttırdığı, yüksek akson sayısı ve erken miyelinizasyon oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Poli-L-Laktid Glikolik Asit (PLGA): İlk kullanılan sentetik eriyen konduit bileşenlerindedir. Yapılan çalışmalarda PLGA' nın sinir rejenerasyonunda minör düzeyde iritan etkisinin olduğu gösterilmiştir. Oldukça bükülgen bir yapıya sahiptir, 180° kıvrılma sonrasında dahi orijinal yapısına geri dönebilir. Poröz bir yapıda olduğu için çevre dokudan besinsel maddeleri geçirgen özelliği vardır. Her boyut ve şekilde üretilebildiği için istenen her biçimde hazırlanabilir. Fibröz dokusu proksimal ve distal sinir ucuna suture edilmesini kolaylaştıran bir özelliktir. Ancak bu materyal ısı ve kimyasal maddelere karşı stabil değildir.

Poliglikolik Asit (PGA) : Doku mühendisliği uygulamaları ile elde edilen Poliglikolik asit (PGA), cerrahide 1960' lı yıllardan bu yana cilt altı suture olarak kullanılan eriyen sentetik polimer yapıda bir materyaldir. İç organ yaralanmalarında mesh olarak da kullanılabilir. Vücut içerisinde 3 ayda erime özelliğine sahiptir. Fibroblast çoğalmasına olanak tanır ve çevre dokudan oksijen diffüzyonuna izin verir (7,53,55).

Polyester ve Kopolyester: Sinir rejenerasyonunda kullanışlı olduğu rapor edilen bu materyaller eriyen özellikte, mekanik açıdan doku uyumuna elverişli materyallerdir. Kısa sinir defektlerinde kullanışlı bir seçenektir. Yapılan çalışmalarda 1 yıl sonra sinir iyileşmesinin ve matürasyonunun tamamlandığı gözlenmiştir Poröz yapıya sahiptirler, ancak bununla birlikte kollaps riski de taşımaktadırlar (53).

Aljinat: Yüksek doku uyumu gösteren aljinat, kahverengi deniz yosunundan elde edilen bir kopolimerdir. Biyoabsorbsiyon, aljinatın sinir rejenerasyonu çalışmalarında kullanılmasındaki ilk avantajıdır. Dokuya implante edildikten birkaç ay sonra absorbe olma özelliği taşır. Suzuki ve ark.' larının 1999 yılında yaptığı çalışmalar sonrasında aljinatın sinir rejenerasyonunda etkili bir ajan olduğu bildirilmiştir (7,56) .

Sonuç olarak sinir sinir onarımında en başarılı sonuçlar primer nörorafiyle alınır. Periferik sinir cerrahisinin önlenemez sonucu skar dokusudur. Primer onarım yada sinir defektlerinde, sinir grefti veya konduitle onarım sonrası oluşan postoperatif adezyonlar ile epinöral skar operasyonun başarısını olumsuz yönde etkilemektedir (4,40,41).

SİNİR İYİLEŞMESİNDE SKAR OLUŞMASININ ÖNLENMESİ

Literatürlerde sinir konduiti ile onarım sonrası laser fototerapinin ve ultrasonik uyarıların sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur .

Shen ve arkadaşları eriyebilen sinir konduiti üzerinde düşük düzey lazer terapinin etkisini araştırmışlar. 18 ratı 3 gruba ayırmışlar. Sinir konduiti , sinir konduiti + lazer terapi ve otogreft grubu. 12 hafta sonra yapılan yürüme analizleri sonucunda grup 2 ve 3 ün kontrol grubundan istatistiksel olarak daha iyi olduğunu görmüşler. Yapılan elektrofizyolojik ve histomorfometric çalışmalar sonrası düşük düzey lazer terapinin sinir iyileşmesini olumlu etkilediği, sinir rejenerasyonu indüklediği sonucuna varmışlar (57).

Camara ve arkadaşları düşük yoğunluk lazer terapinin sinir üzerindeki etkisini araştırmak için çalışma yapmışlar. 20 ratı iki gruba ayırmışlar . Hemostatik klemple aksonometris yapmışlar. 1. grup kontrol grubu olmuş. Tedavi sonrası histopatolojik değerlendirme yapmışlar. Düşük yoğunlukta lazer tedavisinin hasar sonrası ratların siyatik sinirlerinde , sinir rejenarasyonunu arttırdığını görmüşler (58).

Sonuç olarak yapılan çalışmalar sonucunda 780 nm lazer terapinin sinir iyileşmesinde aksonal büyüme ve rejenarasyonu uyardığı ve arttırdığı görülmüştür (59).

Sinir konduiti ile onarım sonrası lazer terapi ile ilgili Shen ve arkadaşlarının çalışmaları dikkat çekmektedir. Sinir grefti, konduit ve konduit + lazer terapi karşılaştırmalı çalışmalarında elektrofizyolojik, histolojik değerlendirmeler yapmışlar . Lazer terapinin sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu sinir rejenarasyonunu uyardığını görmüşler (60).

Sinir konduiti ile onarım sonrası lazer terapi dışında ultrasonik uyarıların etkisi üzerine çalışmalar da yapılmıştır. Chang ve arkadaşları eriyebilen ve erimeyen sinir konduitleri ile siyatik sinir onarımı sonrası ultrasonik uyarımlar yaparak histolojik analizler yapmışlar. Kontrol grubu ile kıyaslama sonucunda özellikle eriyebilen konduitlerle onarım sonrası ultrasonik uyarımların sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu, sinir rejenarasyonunu uyardığını görmüşler (61).

Parck ve arkadaşları PLGA ve Pluronic F127 'i modifiye edip yeni bir sinir konduiti üretmişler. Ratların siyatik sinirinde defekt oluşturup bu yeni konduitle onarmışlar. Ultrasonik uyarımların bu konduitle onarım sonrası araştırmışlar. Sinir iyileşmesinde olumlu etkiler görmüşler . Bu etkinin nedeni sadece ultrasonik uyarımlar değil, bu yeni konduitin gözenekli yapısının olması, seçici geçirgen olması, hidrofilik olması diye düşünmüşler (62).

RADYOTERAPİ:

Radyasyon yeryüzünde hayatın başladığı ilk andan beri vardı. İnsanlığın radyasyonu keşfetmesi ve tanı-tedavi aracı anlamında olarak kullanması teknolojik olarak uzun yıllar aldı. X-Ray ilk olarak 1895'te Alman fizikçi Wilhelm Conrad Roentgen tarafından tanımlandı. Aynı dönemlerde yakın arkadaşı Herr Kolliker X-ışını makinesinin önüne elini koyup ışınlayarak elin kemik yapısını gösterdi ve radyasyonun tanısall amaçlı kullanımının öncüsü oldu. X-Ray'in tedavi amaçlı ilk kez kullanımı Profesör Freund tarafından Viyana'da hairy mol tedavisinde denendi. 1898'de Curiler radyoaktif maddelerin ilki olan radyumu buldu. 1900'lerin başında Bergonie ve Tribondeu'nun yaptığı çalışmalar yüksek mitotik aktiviteye ve kötü diferensiyasyona sahip dokuların radyasyona daha hassas olduğunu ortaya koydu ve günümüzdeki Radyasyon Onkolojisi'nin temelini oluşturdu (64).

Radyasyon ve hücre arasında bir dizi moleküler olaylar sonucunda hücre bölünmesi inhibe olur. Radyasyon özellikle bölünen hücreler üzerine letal etkilidir. Radyasyon hücre üzerine doğrudan ve dolaylı yoldan etki eder. Doğrudan etki ile DNA üzerindeki moleküller zarar görür. Radyasyon ayrıca ortamda bulunan su molekülü ile etkileşime girerek serbest radikaller oluşturur. Dolaylı etki ile, serbest radikaller ortamdaki DNA üzerine etki eder. DNA'nın tek veya çift zincirlerinde kırıklar oluşur (64).

Radyosensitivite, hücrelerin iyonize radyasyona olan yanıtını gösterir. Hücresel yanıt, klonojen hücrelerin başlangıçtaki popülasyonununun %37'sine düşürmek için gerekli olan doz miktarını (Do) tanımlar. Belli bir oranda hücre ölümü için geçerli olan doz ne kadar azsa tümör o kadar radyosensitiftir. Memeli hücreleri en çok mitotik faz ve daha az oranda G2 fazında radyosensitiftir. Radyosensitivite, hücreler G1 ve S fazına ilerledikçe azalır. Geç S fazında minimuma iner. (64).

Radyasyon miktarı, uygulandığı dokunun ağırlık başına absorbe ettiği enerjiye göre belirlenir. Buna göre 1 kg dokuya 1 joule enerji veren radyasyon miktarı 1 Gray (Gy)'dir (67, 68). Gray klinikte genelde rad olarak geçer (1 Gy=1 rad). 100 cGray 1 Gray'e eşittir.

Yüksek doz ve düşük doz radyoterapi (RT) için ulaşabilinen literatürlerde net bir tanımlama olmamasına rağmen palyatif tedavide toplam doz 15 Gy'den düşüktür (düşük doz RT). Kanserli hastalarda palyatif olarak ya da kanser dışı hastalıklar tedavisinde kullanılır. Yüksek doz RT ise kanser hastalarına küratif tedavide toplam doz 15 Gy'den yüksek olarak verilir (65,66).

Radyoterapinin düşük dozda uygulanmasının fibroblastik aktiviteyi azaltarak fibrozisi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (13-22). Tam tersine yüksek dozda uygulanan RT 'nin sinir dokuda fibrozis ve skar dokusunu arttırarak olumsuz etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (23-24).

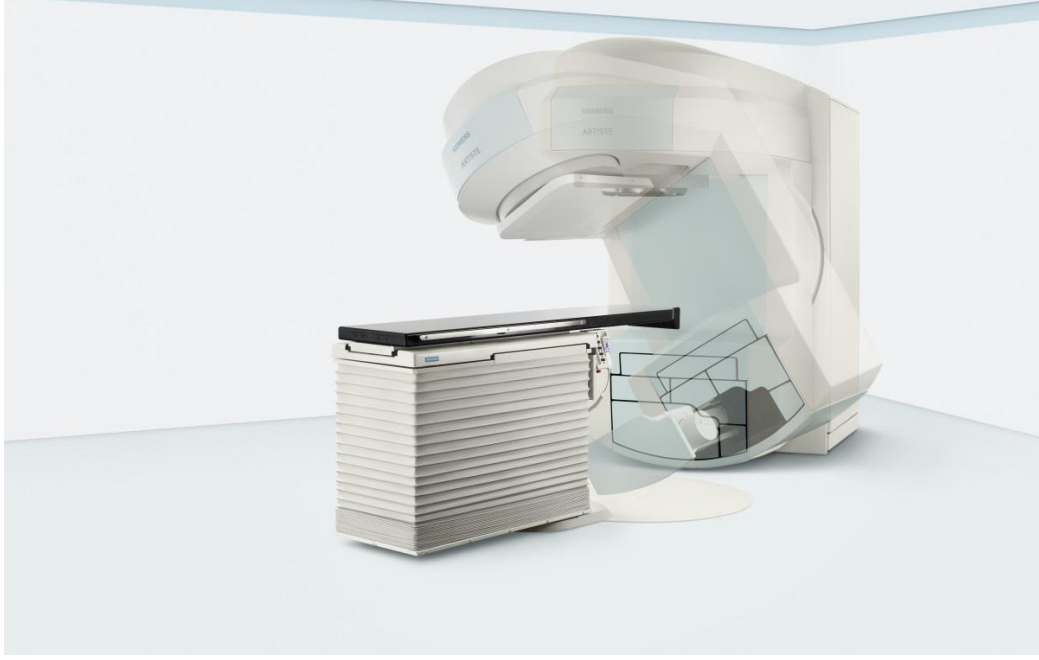
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 40 adet 150-200 gr ağırlığında erişkin erkek Wistar cinsi ratlar kullanıldı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF) Deney Hayvanları Etik Kurulu 11.02.2014 tarihli PAUHDEK-2014/005 numaralı onay alındı.

ÇALIŞMAYA KATILAN DİSİPLİNLER ve KULLANILAN CİHAZLAR

Bütün sıçanlar deney süresince, PAÜTF Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında standart laboratuvar yemi ve damıtık su ile beslendi. Deney süresince metabolik kafeslerde standart laboratuvar koşullarında (gece/gündüz= 12/12 saat, sıcaklık 21 ± 2 °C, nem oranı %50) yaşatıldı. Sinir koaptasyonu için SEILER marka 107 series model mikroskop, 10/0 Ethilon süturler (Ethicon, Norderstedt, Germany) ve mikrocerrahi aletler kullanıldı.

Ratların, radyoterapi planlaması ve ışınlama işlemleri PAÜTF Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı'nda SIEMENS marka Somatom Sensation Open Model Bilgisayarlı Tomografi, SIEMENS marka ARTISTE model lineer hızlandırıcı cihazı (Resim-1) ve ProwessPanther 5.10 Tedavi Planlama Sistemi kullanılmıştır.



Resim -1: Siemens ARTISTE lineer hızlandırıcı cihazı

Ratların siyatik sinir elektrofizyolojik incelemeleri PAÜTF Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda Tıbbi Fizyoloji öğretim üyesi gözetimi eşliğinde AD Instruments marka PowerLab/8SP model veri kayıt cihazı ile sinir ileti hızlarına bakıldı.

Ratların siyatik sinirlerinin koaptasyon hattının proksimal ve distalini içerecek şekilde alınan enblok parçalar PAÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında toluidine mavisi ile boyanarak Nikon marka Eclipse E200 model ışık mikroskobu altında incelendi.

ÇALIŞMA GRUPLARI :

1.Grup: Ratların sağ siyatik sinirleri mikroskop altında diseke edilip tam kat kesildi ve mikrocerrahi yöntemle onarıldı. 6 hafta sonra sinir iyileşmesi yönünden bulgular değerlendirildi. (n=8)

2.Grup : Ratların sağ siyatik sinirleri mikroskop altında diseke edilip 10 mm uzunluğunda greft alındı. 180 derece çevrilip, otogreft olarak ve mikrocerrahi yöntemle suture edildi. 6 hafta sonra sinir iyileşmesi bulguları değerlendirildi. (n=8)

3.Grup : Ratların sağ siyatik sinirleri mikroskop altında diseke edilip 10 mm uzunluğuunda greft alındı. 180 derece çevrilip, otogreft olarak ve mikrocerrahi yöntemle suture edildi. Operasyondan 24 saat sonra düşük dozda (700cGy) radyasyon verildi. 6 hafta sonra değerlendirildi. (n=8)

4.Grup: Ratların sağ siyatik sinirleri mikroskop altında diseke edilip 10 mm uzunluğuunda defekt oluşturuldu. 2,3 mm genişliğuinde 40 mm uzunluğuunda PGA (polyglycolic asit) sinir konduiti (1/4 i kullanıldı) ile sinir defekti mikrocerrahi yöntemle onarıldı. 6 hafta sonra değerlendirildi. (n=8)

5.Grup: Ratların sağ siyatik sinirleri mikroskop altında diseke edilip 10 mm uzunluğuunda defekt oluşturuldu. 2,3 mm genişliğuinde 40 mm uzunluğuunda PGA (polyglycolic asit) sinir konduiti (1/4 i kullanıldı) ile sinir defekti mikrocerrahi yöntemle onarıldı. 24 saat sonra düşük dozda (700cGy) radyasyon verildi. 6 hafta sonra sinir iyileşmesi değerlendirildi. (n=8)

CERRAHİ TEKNİK:

Operasyon PAÜTF Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Ratların anesteziinde intraperitoneal 90mg/kg Ketamin HCl (*Ketalar*) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (*Alfazyne %2*) kullanıldı. Operasyon alanı traş edildi povidon iodine ile temizlendi. Ratlar prone pozisyonunda yatırıldı. Dört ekstremitesi flasterle tespit edildi. İnsizyon sağ alt ekstremitede kalça eklemi katlantısının 2-3 mm distalinden oblik olarak yapıldı (Resim-2).



Resim-2: İnsizyon hattının çizimi

Cilt altına inilip biceps femoris kasına ulaşıldı. Biceps kası, femur posterior sınırı boyunca künt diseksiyonla açıldı ve siyatik sinire ulaşıldı (Resim-3).



Resim-3: Sağ siyatik sinir

Siyatik sinir ince uçlu diseksiyon makası ile yaklaşık 2 cm çevre dokulardan diseke edildi. Grup I için ince uçlu mikromakas yardımıyla sinir orta noktasından tam kat olarak kesildi (Resim-4).



Resim-4: Sağ siyatik sinir diseksiyonu

Grup I sıçanlarda kesilen sinir mikrocerrahi yöntemle epinöral suturasyonla onarıldı (resim-5).



Resim-5: Primer nörorafi

2. ve 3.gruplarda siyatik sinir diseksiyonu sonrası 10 mm lik sinir segmenti ölçüldü (Resim-6).



Resim-6: Alınacak sinir greftinin ölçümü

Ölçülen sinir segmenti mikromakasla kesilerek sinir grefti alındı (Resim-7)



Resim-7: Sağ siyatik sinirden 10 mm lik sinir grefti alınması

Alınan greft 180 derece transpozisyone edilip otogreft olarak mikrocerrahi yöntemlerle suture edildi (resim-8).



Resim-8: Sağ siyatik sinirin otogreftle onarımı

4. ve 5. grup ratlarda sağ siyatik sinirde 10 mm lik sinir defekt oluşturuldu. *Synovis Neurotube* marka 2,3 genişlik 40 mm uzunluğundaki polyglycolic asit (PGA) sinir konduiti 4 eşit parçaya bölünerek 10 mm lik sinir konduitleri oluşturuldu (Resim-9).



Resim-9: PGA sinir kondütinin 10mm lik 4 parçaya ayrılması

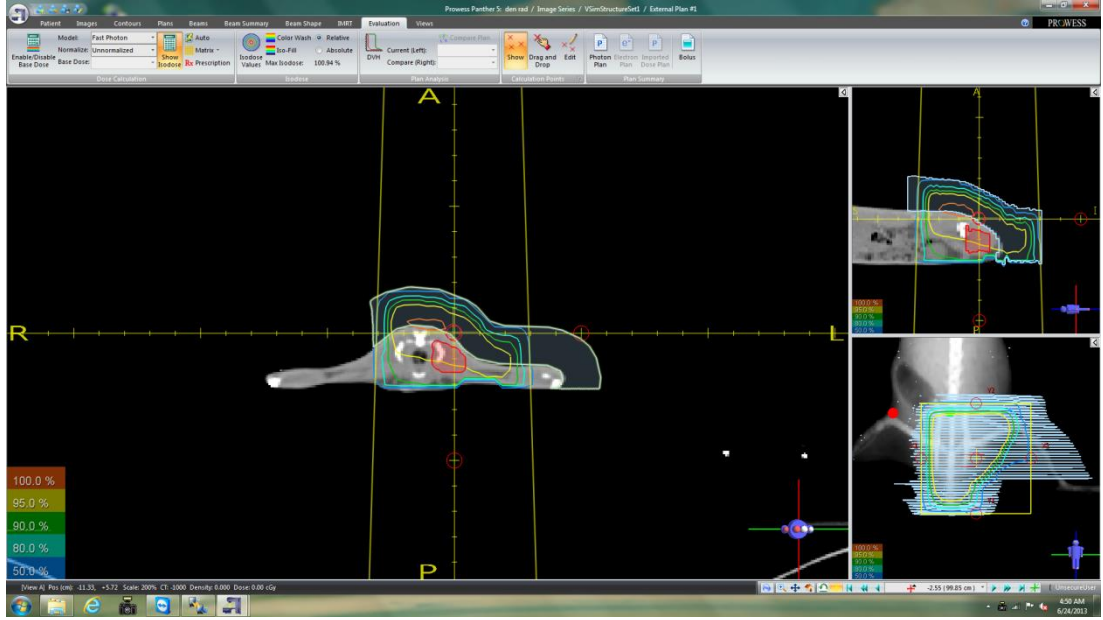
Sinir defektleri sinir konduitleri ile onarıldı (Resim-10)



Resim-10: Sağ siyatik sinirin sinir konduiti ile onarımı

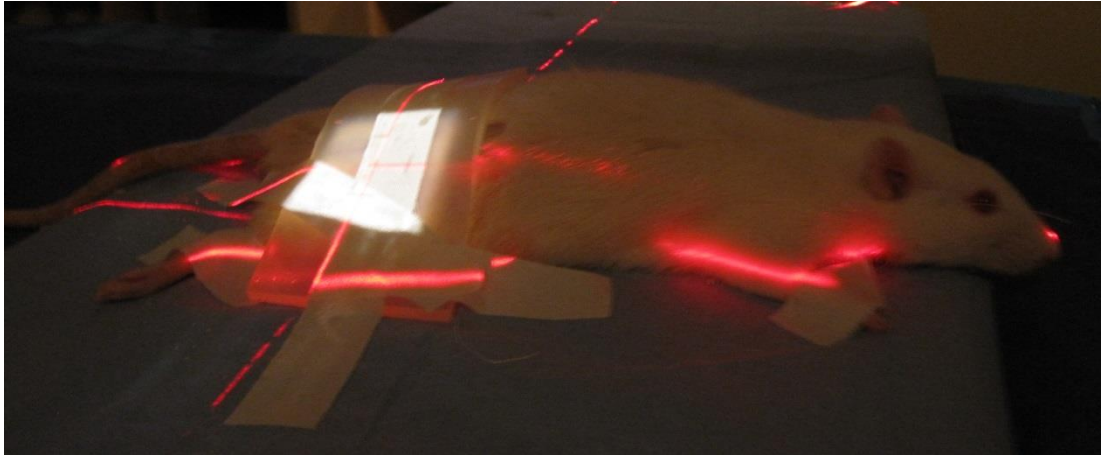
Tüm gruplarda sinir onarımları *SEILER* marka 107 series model mikroskop ile 10 kez büyütme altında 8/0 , 9/0 , 10/0 *Ethilon* suture (*Ethicon, Norderstedt, Germany*) kullanılarak geçilen dört adet epinöral dikiş ile yapıldı. Biseps kası 5/0

istenen 700 cGy düşük doz RT planlandı (Resim-13). 6 MV foton enerjisi ile istenen yerde uygun doz dağılımını sağlamak için 1,5 cm kalınlığında dokuya eşdeğer bolus materyali kullanıldı.



Resim-13: Tedavi planlama sisteminde 700cGy doz dağılımı

RT, anestezi altında düşük doz radyoterapi uygulaması olarak önerilen dozda tek doz-700 cGy olarak sinir tam kat kesilmesi ve onarımından 24 saat sonra uygulandı (Resim-14).

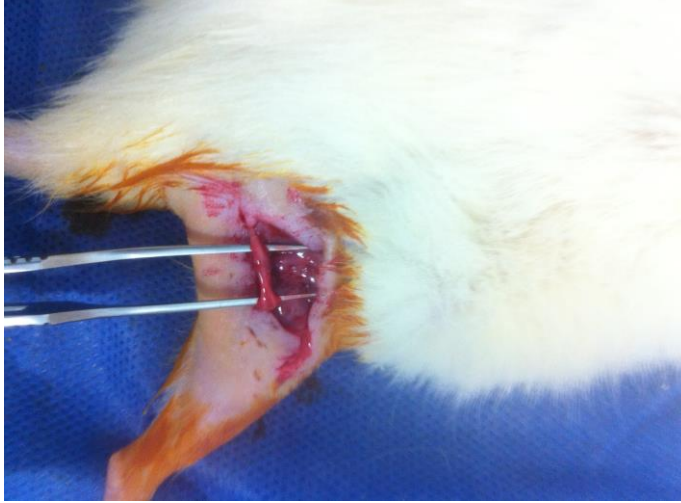


Resim-14: Ratlara RT uygulanması

DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ:

Elektrofizyolojik İncelemeler:

Ratlara operasyondan 6 hafta sonra anestezi altında ilk cerrahi işlemine benzer bir şekilde operasyon sahasının povidon iodine ile temizlenmesinin ardından operasyonda kullanılan ilk insizyon hattından girilerek cilt altı plan ardından biceps kası diseksiyonuyla siyatik sinire ulaşıldı. Nöroma benzeri komplikasyonlara rastlanmadı. 1. grup primer nörorafi yapılan rat makroskopik değerlendirildi (Resim-15).



Resim-15: 1. grup primer nörorafili sinirin 6 hafta sonraki hali

Siyatik sinir koaptasyon hattının 5 mm proksimal ve distaline elektrotlar yerleştirildi . Sağ kulağa disk elektrot yerleştirilerek topraklama sağlandı (Resim-16).



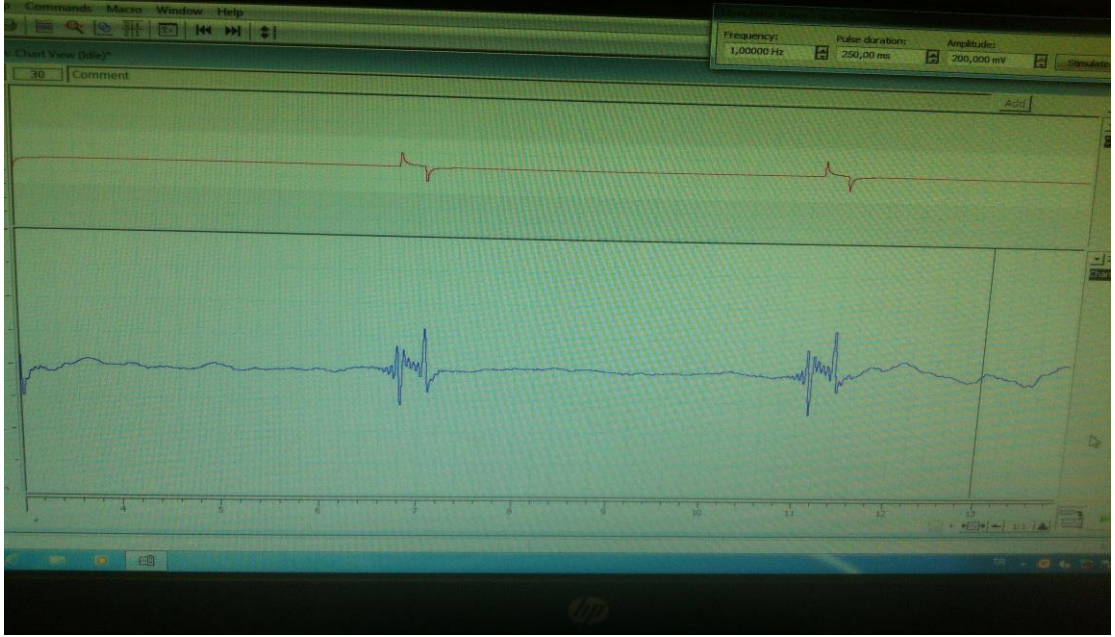
Resim-16: Sinir koaptasyon hattının proksimal ve distaline elektrotların yerleştirilmesi

200 mv stimuluslar ile veri kayıt cihazından elde edilen sinir ileti hızlarına bakıldı (Resim-17).



Resim-17: AD Instruments marka PowerLab/8SP model veri kayıt cihazı ile sinir hızlarına bakılması

Sinirde meydana gelen aksiyon potansiyellerine bakılarak amplitud değerleri ve latens süreleri ölçüldü (Resim-18).



Resim-18: Sinirde meydana gelen aksiyon potansiyelleri

Histopatolojik İncelemeler:

6 hafta sonra ratların siyatik sinirlerinde elektrofizyolojik incelemeler yapıldıktan sonra sinir makroskopik olarak değerlendirildi. Çevre dokulara yapışıklık gösterip göstermedikleri ve koaptasyon hattında nöroma gelişip gelişmediği gözlemlendi. Mikroskopik incelemeler için sinir koaptasyon hattının 8 mm proksimalini ve 8 mm distalini içerecek şekilde sinir dokusu eksize edildi. Dokular formolde korunarak saklandı (Resim-19). Daha sonra mikrotom bıçakları ile 1'er µm uzunlamasına kesitler halinde bloklandı. Toluidin mavisi ve hemotoksilen eozin boyasıyla boyandı. Nikon marka Eclipse E 200 model mikroskop altında 400 kat büyütme altında onarım hattının proksimali, distali ve proksimal ile distal arasındaki *schwann* hücre sayısında artış (SHSA), kronik inflamasyon (KI), endonöral mesafe (EMA) ve vakualizasyon farklılıkları değerlendirildi. Siyatik sinir longitudinal kesitinde sinir bütün olarak değerlendirildi. Proksimal distal ve orta hattaki farklılığa göre skorlar verildi. '0' en az farkı gösterirken, '3' en fazla farkı gösterdi.



Resim-19: Formaldehitte bekletilmiş 1. 2. ve 4. gruba ait sinirler

İstatistiksel İncelemeler:

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum değerler) olarak verildi. Bağımsız grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Varyans Analizi uygulandı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Postoperatif dönemde 5. grupta 1 adet rat, ölmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

MAKROSKOPİK BULGULAR:

Ratların siyatik sinirlerine yapılan cerrahi işlem ardından iyileşmesi için 6 hafta beklenildi. Daha sonra tekrar opere edilip sinirleri değerlendirildi. 5 grupta toplam 39 ratın sinirlerinde makroskopik inceleme yapıldı. Makroskopik değerlendirme yapılırken nöroma formasyonu, çevre dokulara yapışıklık, koaptasyon suturelerinin açılması, koaptasyon hattında gap varlığı gibi kriterlere bakıldı. 39 ratın sinirlerine makroskopik olarak bakıldığında, patolojik bir görünüme rastlanmadı (Resim-20).



Resim-20: 6 hafta sonra 1. gruba ait siyatik sinirin görünümü



Resim-21: Postop 6. haftada otojen sinir greftinin görüntüsü



Resim-22: Postop 6. haftada sinir konduktinin görüntüsü

ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR:

Elektrofizyolojik çalışma ölçümleri 5 grubun ortalama ,ortanca ve minimum – maximum latens ve amplitud değerleri olarak Tablo-1-3 de sunulmuştur. Grup 1 (kontrol) de ortalama Amp: 1,09 Lat: 0.02 sn , grup 2 (otogreft) de ortalama Amp: 1,01 Lat:0.03 sn, grup 3 (otogreft+RT) ortalama Amp: 1,14 Lat: 0.02 sn , grup 4(konduit) ortalama Amp: 1,01 Lat: 0.03 sn , grup 5 (konduit + RT) ortalama Amp : 1 Lat: 0,02 sn olarak bulundu (Şekil-10,11) .

Tablo-1: Grup I (kontrol) ratlarda elektrofizyolojik incelemel sonucunda elde edilen amplitud değerleri ve latens süreleri

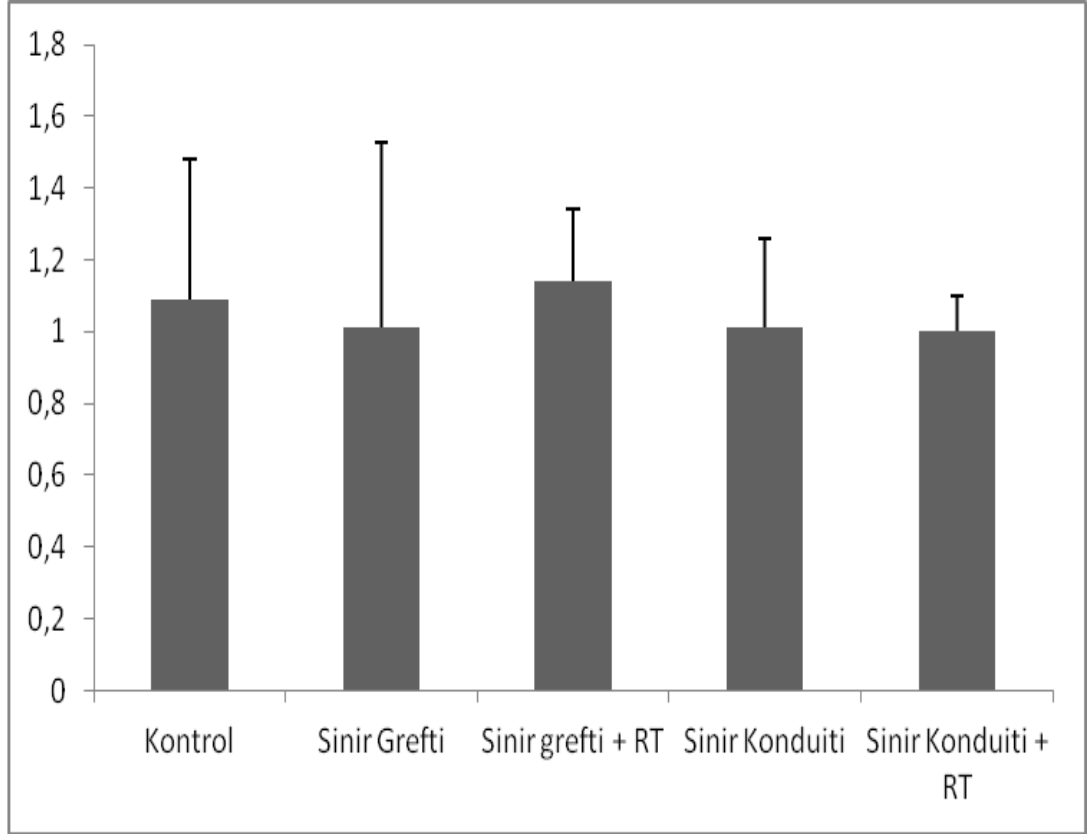
GRUPLAR		Amplitud(mv)	Latens(s)
GRUP 1			
PRİMER NÖRORAFİ	1	1,963	0,020
	2	0,962	0,020
	3	1,158	0,020
	4	0,865	0,030
	5	0,894	0,020
	6	1,097	0,020
	7	1,114	0,020
	8	0,657	0,030
Ortalama±SD		1,09 ± 0,39	0,02 ± 0
Ortanca		1,03	0,02
Min-max		0,66 - 1,96	0,02 – 0,03

Tablo-2: Grup 2 (otogreft) ve Grup 3 (otogreft+RT) deki ratlarda elektrofizyolojik incelemeler sonucunda elde edilen amplitud değerleri ve latens süreleri.

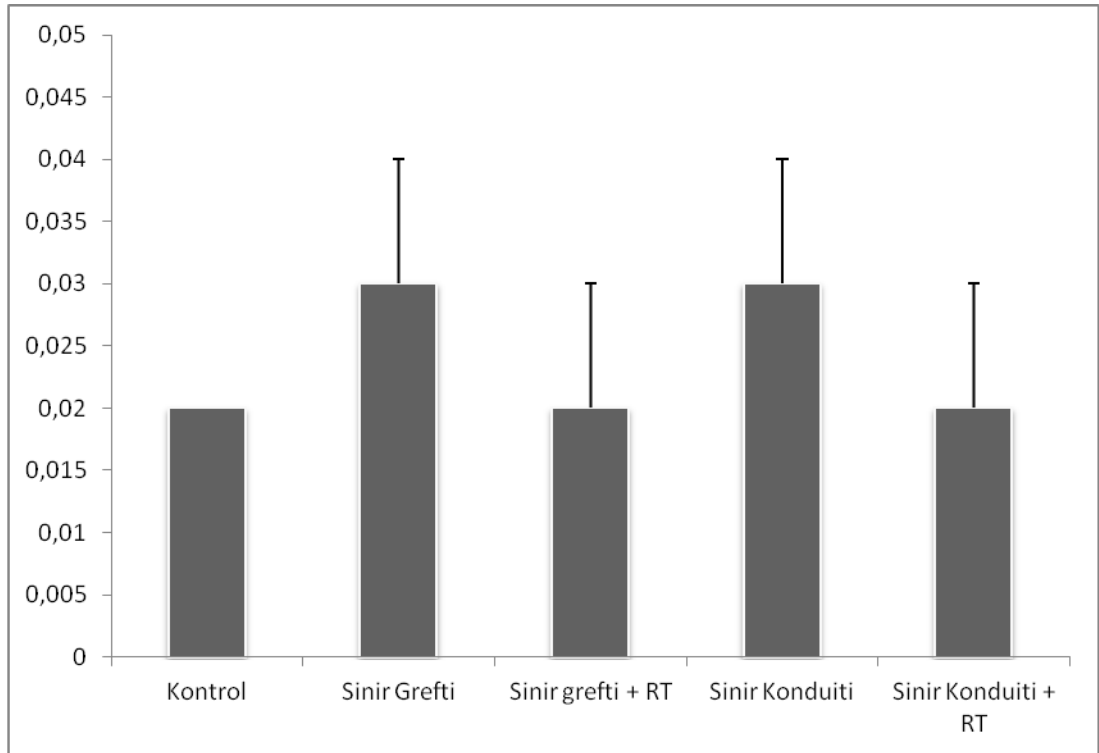
GRUP 2			
SİNİR GREFTİ İLE ONARIM	1	0,719	0,030
	2	0,841	0,030
	3	1,917	0,020
	4	0,278	0,040
	5	0,677	0,030
	6	0,955	0,030
	7	1,097	0,030
	8	1,575	0,020
Ortalama±SD		1,01 ± 0,52	0,03 ± 0,01
Ortanca		0,9	0,03
Min-max		0,28 - 1,92	0,02 - 0,04
GRUP 3			
SİNİR GREFTİ İLE ONARIM + RT	1	0,973	0,020
	2	0,898	0,020
	3	1,348	0,030
	4	0,959	0,020
	5	1,408	0,030
	6	1,308	0,020
	7	1,092	0,030
	8	1,096	0,020
Ortalama±SD		1,14 ± 0,2	0,02 ± 0,01
Ortanca		1,09	0,02
Min-max		0,9 - 1,41	0,02 - 0,03

Tablo-3: Grup4 (Konduit), ve Grup5 (konduit+RT) deki ratlarda elektrofizyolojik incelemelerde elde edilen amplitüd değerleri ve latens süreleri.

GRUP 4			
SİNİR KONDUİTİ İLE ONARIM	1	1,220	0,030
	2	1,074	0,030
	3	1,204	0,020
	4	1,300	0,030
	5	0,938	0,020
	6	0,964	0,020
	7	0,532	0,030
	8	0,860	0,020
Ortalama±SD		1,01 ± 0,25	0,03 ± 0,01
Ortanca		1,02	0,03
Min-max		0,53 - 1,3	0,02 - 0,03
GRUP 5			
SİNİR KONDUİTİ İLE ONARIM + RT	1	1,122	0,020
	2	1,069	0,020
	3	1,052	0,030
	4	1,022	0,030
	5	0,893	0,020
	6	0,986	0,020
	7	0,838	0,030
	8	-	-
Ortalama±SD		1 ± 0,1	0,02 ± 0,01
Ortanca		1,02	0,02
Min-max		0,84 - 1,12	0,02 - 0,03



Şekil-10: Grupların amplitud değerleri ortalamaları



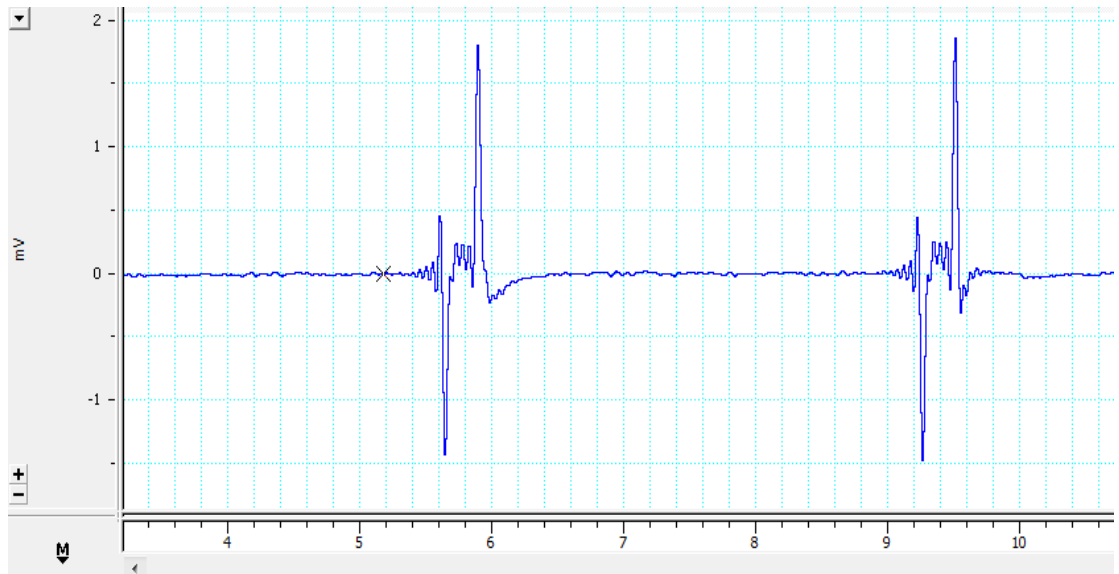
Şekil-11: Grupların latens süreleri ortalamaları

Elektrofizyolojik inceleme bulgularının istatistiksel olarak değerlendirilmesi:.

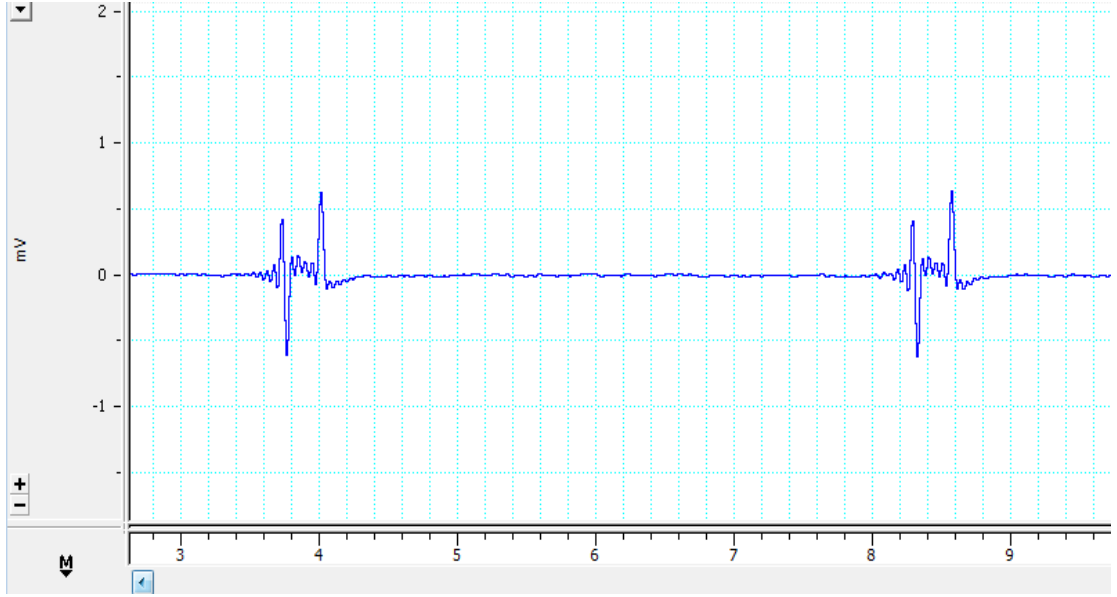
Amplitud değerlerinde 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0,666). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen gruplar arasında ortalama ve ortanca amplitud değerlerinde fark gözlemlendi (Şekil-12,13,14,15,16,). Radyoterapi almayan grup lar olan 1. 2. ve 4. gruplar arasında en iyi değerler kontrol grubunda görüldü. Grup 2 (otogreft) ile grup 4 (konduit) arasında fark görülmedi. Grup 2 (otogreft) nin amplitud değeri grup 3 (otogreft+ RT) ün amplitud değerinden düşük görüldü. Grup 4(konduit) ile grup 5 (konduit +RT) arasında fark görülmedi .

Latans sürelerinde ise 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0,277). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen gruplar arasında ortalama ve ortanca latens değerlerinde fark gözlemlendi. Kontrol grubu grup 1 , grup 3 (otogreft+ RT) ve grup 5 (konduit +RT) gruplarının ortalama latens süreleri RT almayan gruplar olan grup 2 (otogreft) ve Grup 4(konduit) den daha düşüktü.

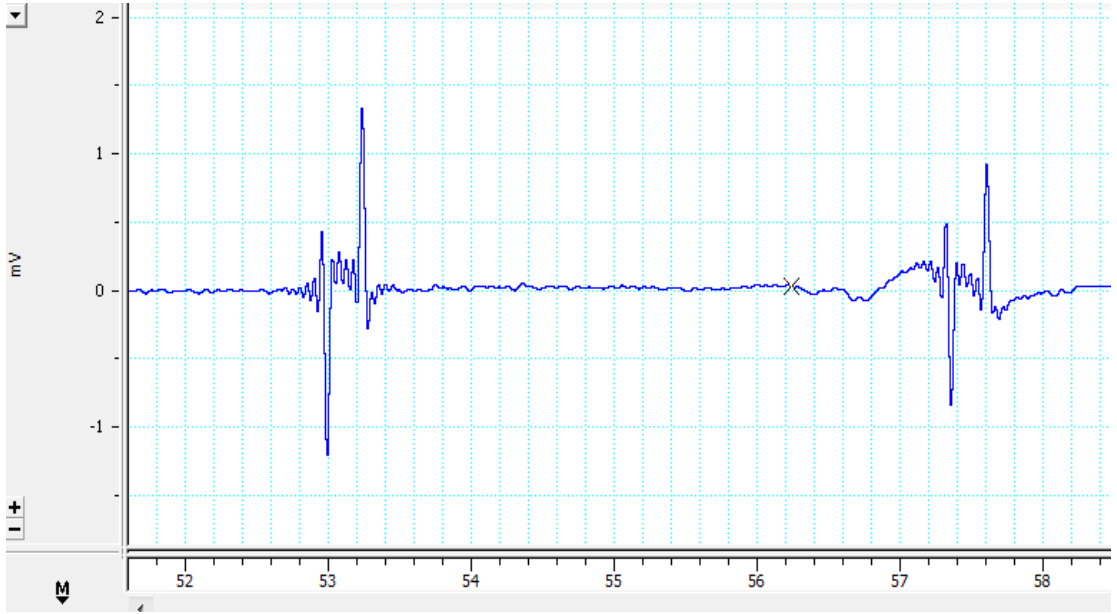
Grup 4 (konduit) ve grup 5 (konduit +RT) değerlerine bakıldığında amplitud değerlerinde fark görülmedi. Ancak grup 5 (konduit +RT) in latens değerinin grup 4 'e daha düşük olduğu görüldü.



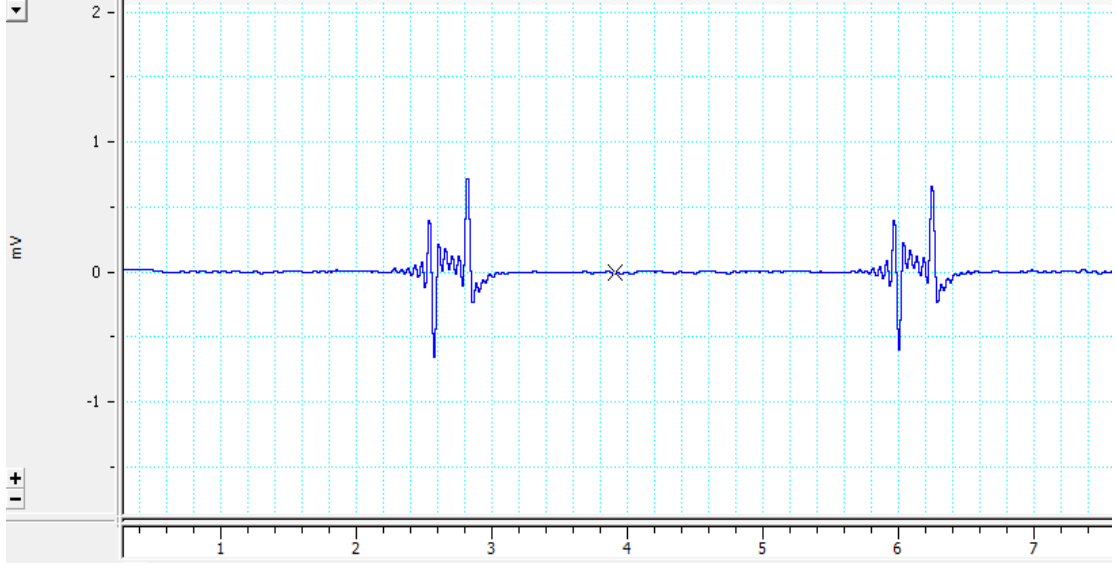
Şekil-12: Kontrol grubuna ait bir aksiyon potansiyeli



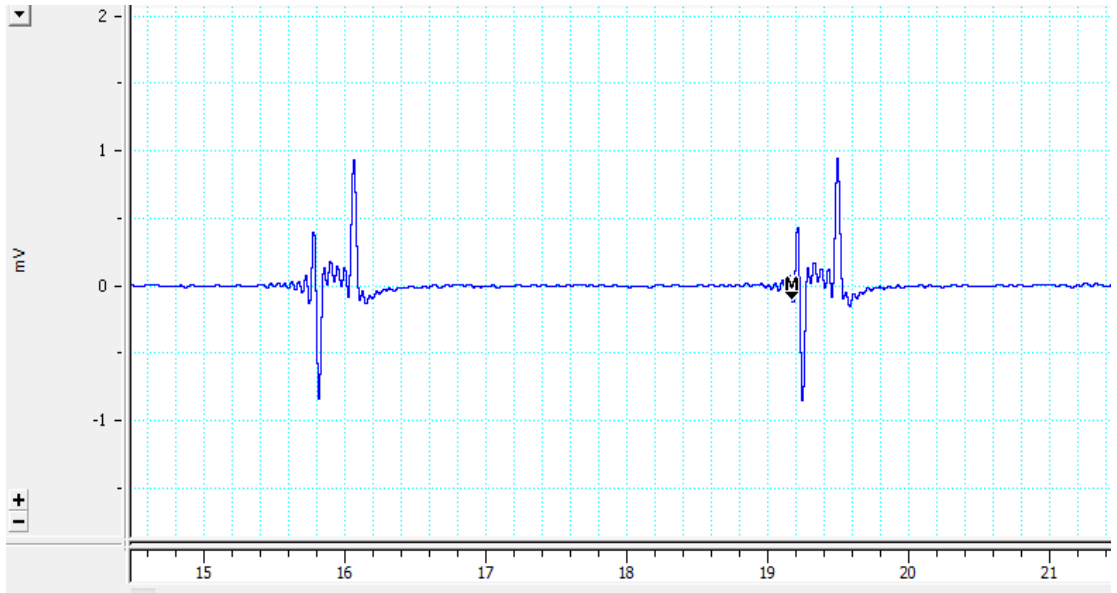
Şekil-13: Grup 2 (otogreft) e ait bir aksiyon potansiyeli



Şekil-14: Grup 3 (otogreft+ RT) e ait bir aksiyon potansiyeli



Şekil-15: Grup 5 (konduit) e ait bir aksiyon potansiyeli



Şekil-16: Grup 5 (konduit +RT) e ait bir aksiyon potansiyeli

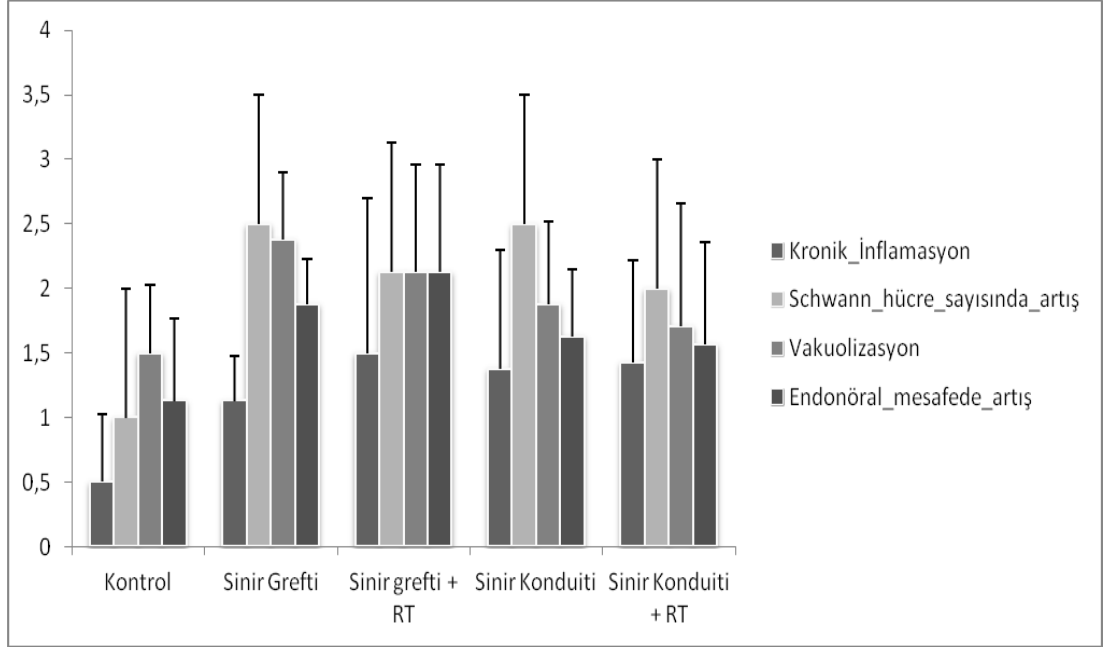
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR:

Çalışmada kullanılan 5 grubun sınırlarından longitudinal kesitler alındı. Toluden blue (TB) ve hematoksilin eozin (HE) ile boyandı (Resim23-27). Onarım distali ve proksimali arasındaki kronik inflamasyon (Kİ), schwann hücre sayısında artış (SHSA), vakuolizasyon (VK) ve endonöral mesafede artış (EMA) miktarlarının farklılıkları skorlanarak gösterildi (Tablo-2) (Şekil-17) .

Tablo-4: Grupların histopatolojik incelemeleri sonucunda elde edilen parametreler ve skorlar:

GRUPLAR		Kronik İnflamasyon	Schwann Hücre Sayısında Artış	Vakuolizasyon	Endonöral Mesafede Artış
GRUP 1					
KONTROL GRUBU	1.	0	0	1	0
	2.	0	1	1	1
	3.	1	2	2	1
	4.	1	1	1	1
	5.	0	0	2	1
	6.	1	2	2	2
	7.	1	2	2	2
	8.	0	0	1	1
Ortalama±SD		0,5 ± 0,53	1 ± 0,93	1,5 ± 0,53	1,13 ± 0,64
Ortanca		0,5	1	1,5	1
Min-max		0 – 1	0 – 2	1 – 2	0 – 2
GRUP 2					
SİNİR GREFTİ İLE ONARIM	1.	1	3	3	2
	2.	1	2	3	2
	3.	1	3	2	2
	4.	1	2	3	1
	5.	1	2	2	2
	6.	1	2	2	2
	7.	2	3	2	2
	8.	1	3	2	2
Ortalama±SD		1,13 ± 0,35	2,5 ± 0,53	2,38 ± 0,52	1,88 ± 0,35
Ortanca		1	2,5	2	2
Min-max		1 – 2	2 – 3	2 – 3	1 – 2

GRUP 3					
SİNİR GREFTİ İLE ONARIM + RT	1.	3	2	1	1
	2.	2	3	2	2
	3.	1	1	1	1
	4.	0	2	2	2
	5.	1	2	3	2
	6.	2	2	2	3
	7.	3	2	3	3
	8.	0	3	3	3
Ortalama±SD		1,5 ± 1,2	2,13 ± 0,64	2,13 ± 0,83	2,13 ± 0,83
Ortanca		1,5	2	2	2
Min-max		0 – 3	1 – 3	1 – 3	1 – 3
GRUP 4					
SİNİR KONDUİTİ İLE ONARIM	1.	0	2	2	2
	2.	1	2	1	2
	3.	1	3	1	1
	4.	2	3	2	2
	5.	2	3	2	2
	6.	3	1	3	1
	7.	1	3	2	2
	8.	1	3	2	1
Ortalama±SD		1,38 ± 0,92	2,5 ± 0,76	1,88 ± 0,64	1,63 ± 0,52
Ortanca		1	3	2	2
Min-max		0 – 3	1 – 3	1 – 3	1 – 2
GRUP 5					
SİNİR KONDUİTİ İLE ONARIM + RT	1	1	2	1	1
	2	2	3	3	2
	3	1	1	2	2
	4	1	1	3	3
	5	1	3	1	1
	6	3	2	1	1
	7	1	2	1	1
	8	-	-	-	-
Ortalama±SD		1,43 ± 0,79	2 ± 0,82	1,71 ± 0,95	1,57 ± 0,79
Ortanca		1	2	1	1
Min-max		1 – 3	1 – 3	1 – 3	1 – 3



Şekil-17: Grupların histopatolojik incelemeleri sonucunda meydana gelen hasar skorlarının ortalaması

Histopatolojik bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi:

Kİ (kronik inflamasyon) skorlarında 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,101). İstatistiksel olarak fark saptanmamasına rağmen ortalama ve ortanca değerlerine göre fark görüldü. RT almayan gruplar olan grup 1 (kontrol), grup 2 (otogreft) ve grup 4 (konduit) ün Kİ değerleri daha düşük görüldü. Kİ değeri en düşük grup 1 (kontrol) de saptandı.

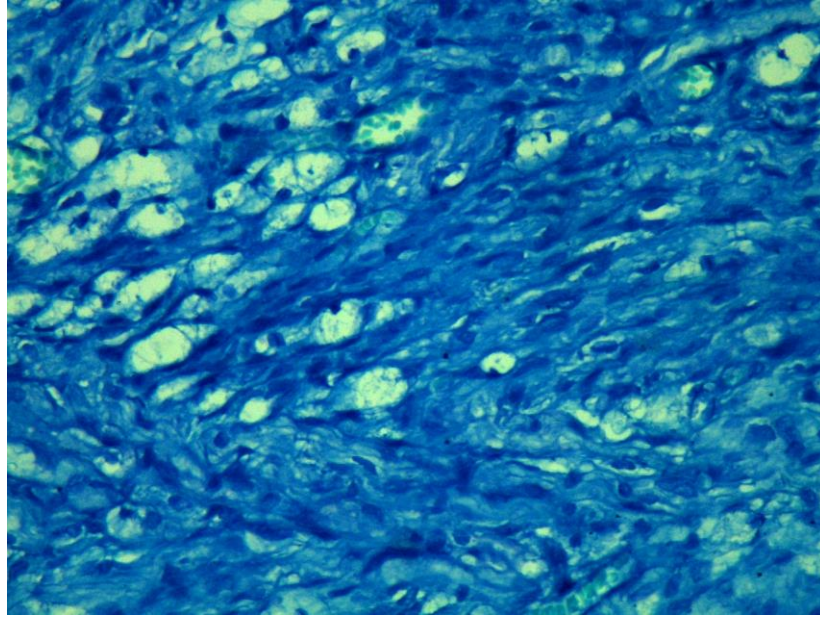
SHSA (schwann hücre sayısında artış) skorlarında 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,011). Grup 1 (kontrol) ile grup 2 (otogreft) arasında anlamlı fark saptandı (p:0,022) . Grup 1 (kontrol) ile grup 4 (konduit) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.016) . Radyoterapi alan grupların SHSA ortalaması, almayan kıyaslama gruplarına göre daha düşük bulundu.

Vakualizasyon skorlarında 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,142). İstatistiksel olarak fark saptanmamasına rağmen ortalama ve ortanca değerlerine göre fark görüldü. Vakualizasyon değeri en düşük grup 1

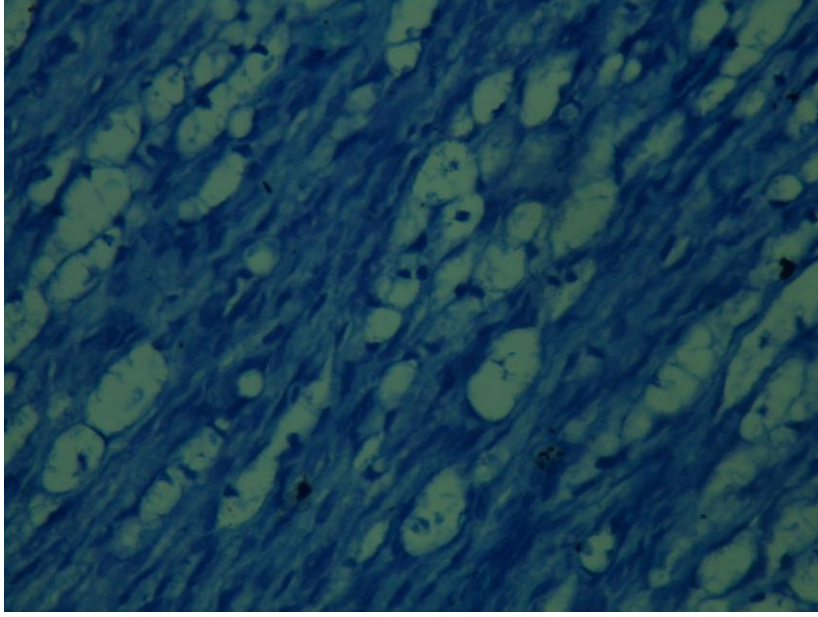
(kontrol) de saptandı. Grup 3 (otogret+RT) ile grup 2 (otogreft) ve grup 5 (konduit +RT) ile grup 4 (konduit) karşılaştırıldığında RT uygulanan gruplarda vakualizasyon değeri daha düşük çıktı.

EMA skorlarında 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,072). İstatiksel olarak fark saptanmamasına rağmen ortalama ve ortanca değerlerine göre fark görüldü. EMA değeri grup 1 (kontrol) de en düşüktü. Grup 2 (otogreft) EMA değeri grup 3 (otogreft+RT) 'den daha düşüktü. Grup 5 (konduit +RT) ile grup 4 (konduit) karşılaştırıldığında minimal bir düşüklük grup 5 de görüldü.

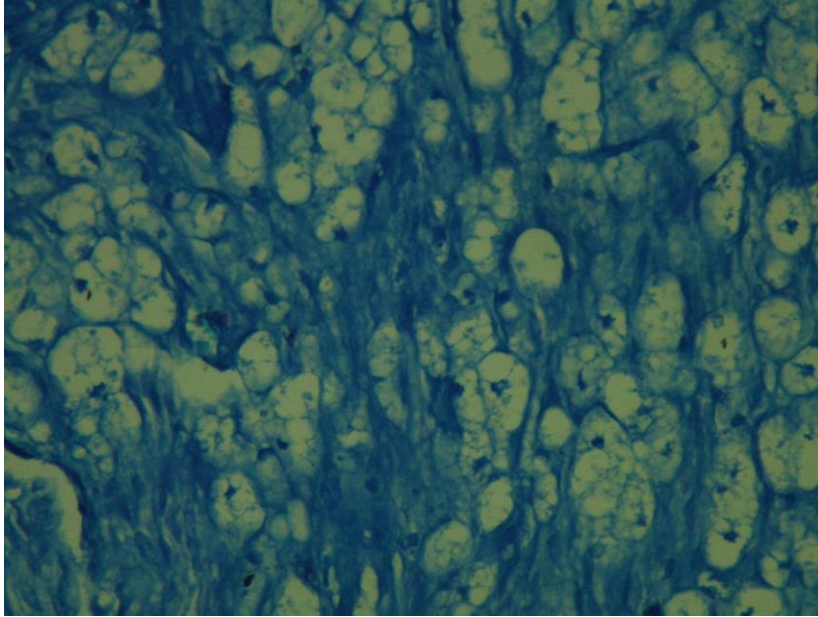
Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde tüm değerler en düşük olarak grup 1 de görüldü.



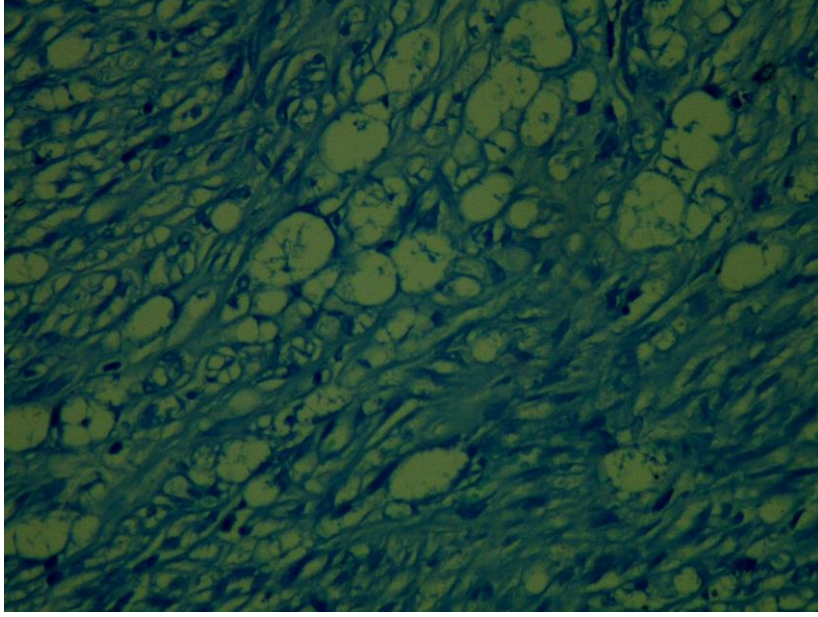
Resim-23: Kontrol grubunda toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü



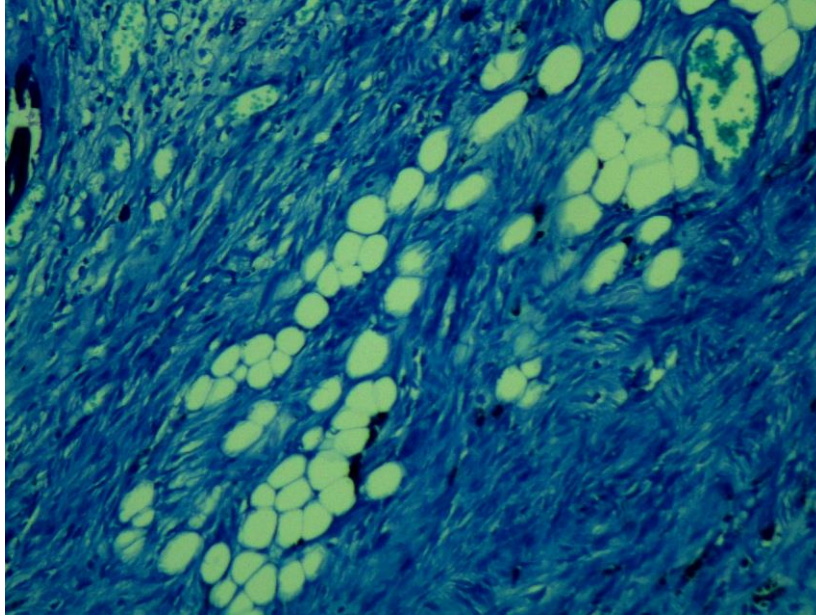
Resim-24: Grup 2 (otograft) de toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü



Resim25: Grup 3 (otograft+RT) de toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü



Resim-26: Grup 4 (konduit) de toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü



Resim-27: Grup 5 (konduit) de toluidine mavisi ile boyama sonrası alınan mikroskop görüntüsü

TARTIŞMA

Periferik sinir hasarları çoğunlukla delici kesici yaralanmalar, kompresyona bağlı nöropatiler ve gerilmeye bağlı yaralanma şeklinde karşımıza çıkabilir. Bunlar dışında neoplazmlar, enfeksiyon, inflamatuvar durumlar , yanık kimyasal maddeler ve iyatrojenik sebeplerle de periferik sinirler üzerinde hasar oluşabilir.

Delici, kesici nedenlere bağlı oluşan yaralanmalarda tedavi en kısa zaman içerisinde primer suturasyondur. Periferik sinir kesilerinde istenen onarım yöntemi, erken primer onarımdır. Ancak bazı durumlarda, olgularda bulunan ek problemler, sinir dokusunda kayıp gibi nedenlerle erken primer onarım gerçekleştirilemeyebilir. Geniş sinir defekti bulunan olgularda eğer mümkün ise tansiyon oluşturmayacak şekilde yerleştirilen otojen sinir grefti uygulamaları altın standart yöntemdir (2-5) . Sinir otogreftleme yönteminde vücudun sağlam başka bir bölümündeki donör sinirden (sıklıkla büyük auriküler ya da sural sinir) greft alınarak defekt onarılır. Otogreftleme yöntemi, bu nedenle donör alan morbiditesine yol açar. Donör alanda nöroma oluşumu, skar gelişimi, anestezi ve ameliyat odasında geçen sürenin artması ve alınan greftin innerve ettiği sahada fonksiyon kaybı oluşması, istenmeyen sonuçlardır . Donör alan morbiditesini ortadan kaldırmak amacıyla, sinir konduitleri üzerinde deneysel çalışmalara yoğunlaşmış ve uzun sinir defektlerinde kullanılabilecek alternatifler araştırılmaya başlanmıştır (5-7).

Sinir konduitleri otogreftlerin donör alan morbiditesi nedeniyle ortaya çıkan sınırlamaları ortadan kaldıran materyallerdir. Konduitler aynı zamanda, kısa sinir greftlerinin kullanım ihtiyacını da ortadan kaldırmaktadır. Konduitler, rejenere olan aksonların çevre mikroortamından izole edilip aksonal yenilenmeyi hızlandıran materyallerdir. Konduitler biyolojik materyallerden elde edilebildiği gibi sentetik materyallerden de elde edilebilir (7).

Periferik sinir defektlerinde defektin büyüklüğü çok önemlidir . Defektin uzun olduğu sinir hasarları, konduitlerin kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden biridir (7-9).

Biyolojik konduiter doku uyumu bulunan, toksik etkileri olmayan, *schwann* hücreleri gibi destekleyici hücrelerin artışı sağlayan moleküllerdir. Biyolojik olmayan materyaller vücut içerisinde yıkıma uğramazlar. Bu nedenle vücutta yabancı cisim reaksiyonu oluşturma riskleri bulunmaktadır. Otojen materyaller ise vücut dokularıyla iyi bir uyum gösterirler, bununla birlikte tübüler kollaps, kötü rejenerasyon, skar dokusu oluşumu ve iskemi sonrası adezyon oluşumu gibi potansiyel problemler içermektedirler (7,51).

Biyolojik açıdan uygun eriyen materyallerin birtakım avantajları mevcuttur. Bu materyaller bükülgen bir yapıya sahiptirler, poröz bir yapıdadırlar ve mekanik gerilmelere dayanıklıdırlar. Biyoeriyebilen materyaller, örneğin poliglikolik asit, hiyaluronik asit ve polyesterler, mekanik devamlılık özelliği bulunan materyallerdir. Eriyen sinir konduiteri, erimeyen konduiterin ikinci bir cerrahi ile çıkarılması ihtiyacını ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır (7,51,54).

Bu çalışmada biyolojik açıdan eriyen sentetik konduit olan poliglikolik asit (PGA) sinir konduiti kullanılmıştır. PGA yaklaşık 50 yıldır cilt altı suturu olarak kullanılmaktadır. Eriyen sentetik sinir konduiti olarak kullanılır. Poröz yapıda olması oksijen alışverişini sağlar. Bükülgen bir yapısı vardır. Yaklaşık 3 ayda erir.

Gerek elektrofizyolojik çalışmalar, gerekse histopatolojik incelemelerde elde edilen değerlere bakıldığında sadece *schwann* hücre sayısındaki artışta istatistiksel bir fark saptanmakla beraber sinir iyileşmesi açısından ortalama değerler üzerinden de diğer değerlere bakıldığında otogreft ve konduit uygulanan gruplarda sinir iyileşmesinin primer onarım yapılan kontrol grubuna göre geri olduğu görülmüştür. Grup 1 (primer nörorafi) 'in amplitud değeri ve latens süresinin diğer radyoterapi almayan grup 2 ve grup 4 den daha iyi olduğu görüldü.

Primer onarımın sinir iyileşmesinde altın standart olduğu bu gün kabul edilen görüştür. Ancak sinirde defekt olduğu, primer onarımın mümkün olmadığı durumlarda kullanılması kaçınılmaz olan otogreftlerin ve sinir konduiterinin hangisini seçmeliyiz sorusu arştımacıları bu alanda sinir defekti onarımında karşılaştırmalı çalışmalar yapmaya yoğunlaştırmıştır.

Mackinnon ve arkadaşları 15 hasta üzerinde PGA sinir konduiti ile onarım sonrası sinir iyileşmesi üzerine çalışmalar yapmışlar. Bu hastaların dijital sinirlerinde 0,5 cm ile 3,0 cm arasında değişen defektler ortalama 22,4 hafta sonra değerlendirilmiş. Sağlam dijital sinir tarafı lokal anestezi maddeyle bloke edilmiş. İki nokta ayırımı yapılmış. Mükemmel fonksiyonel duyu % 33 ,iyi fonksiyonel duyu %53 olarak değerlendirilmiş. 3 cm altındaki sinir defektlerinde PGA konduitin (otogreft ile onarımdan yaşanan komplikasyonlar nedeniyle) sinir greftine tercih edilebileceğini belirtilmiştir (63).

Bu çalışmada da 10 mm lik sinir defekti oluşturulup PGA sinir konduiti kullanıldı.

Rinker ve arkadaşları prospektif randomize bir çalışma yapmışlar. Sinir defektlerinde PGA sinir konduiti ile otojen ven grefti ile onarımı kıyaslamışlar. Primer onarımı mümkün olmayan ve en az 4 mm lik dijital sinir defekti mevcut olan hastalar çalışmaya alınmış. 42 hasta , 76 sinir defekti onarılmış. 6. ve 12. aylarda iki nokta ayırımı ve duyu testi yapılmış. İki konduit arasında anlamlı fark görülmemiş. PGA konduit ile onarımda birkaç komplikasyon dışında değerlendirmelerde eşit sonuçlar elde edilmiş (67).

Tasuo ve arkadaşları PGA-kollajen tüp ve otogrefti kıyaslayan bir çalışma yapmışlar. 24 tane av köpeğinin sol peroneal sinirinden 15 mm lik sinir grefti alınıp sağ peroneal sinir otogreftle onarılmış. Sol peroneal sinir ise PGA-kollajen tüp ile onarılmış. 6 hafta sonra yapılan elektrofizyolojik değerlendirmede PGA-kollajen tüp ile onarılan sinirin , otogreft ile onarılan sinire göre daha kısa latens ve daha geniş pik voltaja sahip olduğu görülmüş. Histopatolojik olarak PGA-kollajen tüp ile onarılan grupta miyelinli aksonlar daha geniştir. Bunun sonucu olarak PGA-kollajen tüp ile onarımın otogreftleme yöntemiyle onarıma alternatif olabileceğini bildirmişler (68) .

Bu çalışmada grup 2(otogreft) ile grup 4 (sinir konduiti) karşılaştırıldığında elektrofizyolojik olarak bir fark görülmemiş ancak histopatolojik parametreler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ortalama ve ortanca değerlerde fark gözlemlenmiştir. PGA konduit ile onarımda KI, SHSA ,

vakuolizasyon ve EMA değerleri ortalama değerleri , sinir grefti ile onarıma nazaran minimal da olsa daha düşük bulunmuştur.

Burada sunulan çalışmada greftle onarımın kondüitle onarıma göre avantaj ve dezavantajlarını araştırmaktan çok, her iki onarımda da primer onarıma göre bozulan sinir iyileşmesinin düzeltilmesi savıyla gerek otogreft, gerekse kondüitle onarılmış defektlerde radyoterapi uygulanmasının iyileşmeye etkisinin araştırılması hedeflendi.

Radyoterapi malignitenin tedavisinde ve palyatif tedavide uygulanmaktadır. Bunun dışında radyasyon keloid ve heterotopik kemik ossifikasyonu gibi yetişkinlerdeki çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (13-22). Son zamanlarda, değişik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda düşük doz radyoterapinin fibrozisi önlediği ve sinir iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (23,24). Radyoterapinin düşük dozlarda uygulanması sonrasında sinir iyileşmesi üzerinde fibrozisi azalttığı ve skar formasyonunu engelleyerek sinir iyileşmesini olumlu yönde etkilediğine dair çalışmalar vardır .

Su WR ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 24 adet ratı 3 gruba ayrılmış 1. grupta sadece lomber vertebra lamina eksplorasyonu yapılmış. 24 saat sonrasında 700 cGy radyasyon verilmiş. 2. grupta sol L5 vertebra düzeyinde hemilaminektomi yapılmış ve radyasyon tedavisi uygulanmamış. 3. grupta sol L5 vertebra düzeyde laminektomi yapıp ardından postoperatif dönem 24. saatte 700 cGy radyasyon tedavisi verilmiş. Grup 2 ve grup 3 de laminektomi esnasında L5 düzeyde duyu kökünde hasar meydana getirmişler. Operasyon öncesi , postoperatif dönem 30. dakika, postoperatif dönem 2. hafta, postoperatif dönem 1. , 2. ve 3. aylarda elektrofizyolojik incelemeler yapmışlar. Elde edilen değerler, opere edilmeyen taraf (sağ taraf) ile karşılaştırılmış. Elektrofizyolojik incelemelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenememiş. Radyoterapi uygulanan 3. grupta elektrofizyolojik değerler preoperatif dönem ile postoperatif dönem arasında sabit kalmış. Sonuçta düşük dozda radyoterapinin peridural fibrozisi azalttığı ve bu sayede fibrozis ile ilişkili radikülopatinin önlenebileceğini gösterilmiştir (69).

Gerzsten ve arkadaşları ise 3 adet köpek üzerinde yaptıkları çalışmada, her hayvana 2 seviyeden sağlıklı soluma 2 şer tane olmak üzere toplam 12 adet laminektomi yapılmış. Operasyondan 24 saat sonra operasyon sahasına 700 cGy düşük dozda RT uygulanmış. 12 hafta sonrası tekrar opere edilip çevre dokulardan eksizyonel biyopsiler alınmış. Bu dokular Hemotoksilen Eozin ve Masson Trikrom boyalar ile boyanarak incelenmiş. Histopatolojik incelemelerde fibrozisin yoğunluğu ve epidural yumuşak dokuların dura materin etrafında oluşturduğu fibrozis gibi parametrelere bakılmış. Değerlendirmeler sonrasında sonuç olarak RT verilen grupta tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı olumlu sonuçlar elde etmişler (68). Sonuç olarak düşük dozda radyoterapinin laminektomi sonrası yumuşak dokulardaki fibrozisi engellediği gösterilmiştir (65) .

Ridet ve arkadaşları ise 60 ratı 5 gruba ayırarak deneysel çalışma yapmışlar. Tüm ratlar, spinal kordlarına bası ile hasar verilerek paraplejik hale getirilmiş. 2 gün sonra hasar oluşturulan alana düşük dozdan yüksek doza doğru değişen (0, 2 , 5 , 10 , 20 Gy) radyoterapiler verilmiş. Bu çalışmanın amacı ideal radyoterapi dozunu belirlemektir. 1 ay sonra elektrofizyolojik ve histopatolojik incelemeler yapılmış. 2 Gy tedavi alan grubun motor performansı ve sinir iyileşmesi radyoterapi almayan da dahil olmak üzere diğer gruplardan daha iyi olduğu; 5, 10 ve 20 Gy radyoterapi alan gruplarda da gliozisin, 2 Gy ışın alan gruba göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (66).

Zeman ve arkadaşları spinal kord ezilme yaralanması sonrası radyoterapinin doku kaybını önleme ve lokomotor fonksiyon iyileşmesindeki etkisini araştırmışlar. Spinal kord T10 seviyesinde ezilme yaralanması meydana getirmişler. Tüm ratlara 20 Gy radyasyon tedavisi farklı zamanlarda verilmiş. Bu deneysel çalışmada radyoterapinin verilmesi gereken ideal zamanın ne olduğunu araştırmak amaçlanmıştır ve sonuç olarak hasarlanma sonrası 1. ve 2. gün verilen radyoterapinin daha etkili olduğu hasarlanmanın önüne geçtiğini gösterilmiştir. (70).

Yapılan çalışmada Ridet ve arkadaşları, Zeman ve arkadaşlarının çalışmalarına dayanarak radyoterapi ile en iyi sonuçları elde etmek için düşük doz radyoterapinin 24. saatte verilmesi uygun görüldü (66,70) .

Yapılan başka bir çalışmada 78 rat kullanılmış. 60 rat 3 gruba ayrılmış. Bu ratların sağ ve sol siyatik sinirlerinde 1. grup eksternal nöroliz , 2 .grup abrasive hasar, 3. grubta anastomoz yapılmış. Sol siyatik sinirlerine operasyondan 24 saat sonra radyoterapi verilmiş. Sağ siyatik sinirleri kontrol grubu yapılmış. Diğer 18 rat cerrahi işlem yapılmadan radyoterapinin fibrotik etkisini araştırmak için sadece radyoterapi uygulanmış. Tek doz düşük radyasyonun cerrahiden 24 saat sonra sinir onarım bölgesine uygulanmasının epinöral fibrozisi engellediğini göstermişlerdir. 700 cGy Düşük doz radyoterapi verilen sinirlerde daha az skar dokusu olduğu gözlemlenmiştir. Düşük doz radyoterapi ile tedavi edilen sinirlerde tedavi almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha az yapışıklık meydana geldiği bulunmuştur. Tedavi gruplarında RT'den sonra fibroblast/fibrosit sayılarında anlamlı düşüş görülmüştür ($p<0,05$) . Yüksek doz RT'nin periferik sinirdeki epinöral fibrozisi artırdığı tespit edilmiştir. Oysaki düşük doz RT normal sinirlerde fibroblast/fibrosit oranlarında bir artışa sebep olmamış belirgin morfolojik değişimler gözlemlenmemiştir. Hem kontrol hem de tedavi gruplarında skar dokularının içinde çok az inflamatuvar hücreler bulunmuş ve gruplar arasında inflamatuvar hücrelerin sayı ve tipleri açısından anlamlı farklar tespit edilmemiştir ($p<0,05$). Bu da belirgin inflamatuvar reaksiyonun düşük doz RT ile oluşmadığını göstermiştir (24).

Göçmen ve arkadaşları ratlarda siyatik sinir hasarında düşük doz radyoterapinin tedavideki etkileri üzerine bir çalışma yapmışlar. 20 adet rat kontrol ve deney grubu olarak ikiye ayrılmış. Geçici anevrizma klibi ile 5 dakika sol siyatik sinirleri kliplenmiş. Siyatik sinir hasarı oluşturulduktan sonra 22- 24 saat arasında elektrofizyolojik değerlendirilme yapılmış. Kontrol grubu olarak belirlenen gruba hasarlandırma sonrası herhangi bir tedavi uygulanmamış. Deney grubunda, kliplemeden 24 saat sonra, sol siyatik sinire 700 cGy düşük doz RT uygulanmış. 6 hafta sonra her iki gruba da elektrofizyolojik çalışma yapılmış ve tüm hayvanlar sakrifiye edilerek hasarlı sinirlere histopatolojik değerlendirilme yapılmış. Düşük doz RT'nin elektrofizyolojik incelemede amplitüd değerlerini artırdığını ve latans değerlerini düzelttiğini gözlemlenmişler. Deney grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda histopatolojik olarak aksonal dejenerasyon ve vakuolizasyonun daha fazla olduğu endonöral mesafede ise, minimal bir artış olduğu saptanmış. Sonuç olarak

düşük dozda radyoterapinin sıçanlarda oluşturulan siyatik sinir lezyonlarında intranöral skar oluşumunu önleyebileceği ve elektrofizyolojik iyileşmeyi düzeltebileceğini göstermişler (23).

Bu çalışmada da, daha önceki çalışmalardan esinlenerek radyoterapinin dozu 700 cGy olarak belirlendi. Değerlendirme yöntemi olarak; Göçmen ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlendirme yöntemlerinden esinlenerek elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Sinir üzerine uyarı vererek amplitud değerleri ve latans süreleri ölçümleri yaparak elektrofizyolojik değerlendirme yapıldı. Amplitud değeri nöron sayısı ile ilişkili olduğundan iyileşme hakkında bilgi vereceğini düşünüldü. Latens süresi ise miyelinizasyon için önemli bir gösterge olup, miyelinize lifler ile paralellik gösterir. Sinir iyileşmesindeki olumlu etkiye paralel olarak amplitud değerinin yükselmesi ve latans süresinin kısılması beklenir.

Radyoterapinin etkisini anlamak için asıl otogreft kullanılan grup 2 , otogreft sonrası radyoterapi verilen grup 3 ve PDA kondüit kullanılan grup 4 ve PDA kondüit sonrası radyoterapi verilen grup 5 için elektrofizyolojik ve histopatolojik parametrelerde bulgular karşılaştırıldı.

Sinir grefti ile onarım yapılan Grup 2 (otogreft) ve grup 3 (otogreft+RT) karşılaştırıldığında radyoterapi alan grubun amplitud değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamasına karşın ortalama değerler olarak beklendiği üzere büyük ve latens değerinin daha kısa olduğu görüldü.

Sinir kondüiti kullanılan gruplarda da radyoterapinin etkisi açısından Grup 4 (sinir konduiti) ve grup 5 (sinir konduiti+RT) kıyaslandığında radyoterapi alan grubun amplitud değerinin daha büyük latens değerinin kısa olmasını beklenirken istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen radyoterapi alan kondüit uygulanan grubun latens değerlerinin daha kısa, amplitud değerlerinin de eşit olduğu görüldü.

Sinir hasarı veya kesisinden sonra sinirde bazı değişiklikler olur. Aksonal dejenerasyon ve sonrasında rejenarasyon ile iyileşme olur.

Sinir yaralanmasından sonra distal segment Wallerian dejenerasyona uğrar. Wallerian dejenerasyonda yaralanmanın distalindeki aksoplasma ve myelin

temizlenir. Bu işlem kalsiyuma bağı proteolitik enzimlerle yapılır, akson rejenerasyonu için yol hazırlanır (71,72). Wallerian dejenerasyonu işlemi kısaca kesilmiş akson güdüğünün temizlenmesi ve sonrasında proksimal güdük rejenerasyonu için zemin hazırlanmasıdır.

Wallerian dejenerasyon, makrofajların artması ve Schwann hücrelerinin proliferasyonunun tetiklenmesi ile başlar. Bu proliferasyon 3. gün pik yapar, 2 hafta sürer. Artan makrofajlar *schwann* hücre tüpü debrislerini temizlerler (73). Aynı zamanda “interleukin-1” (IL-1) üreterek rejenerasyon için gerekli olan “Nerve Growth Factor”(NGF), “İnsülin- Like Growth Factor” (ILGF) gibi nörotrofik faktörlerin salınması için stimulus yaratırlar. Prolifere olan *schwann* hücreleri bazal membran tarafından sınırlanarak longitudinal kolonlar şeklinde birleşerek "Bunger bandı"nı oluştururlar (74). Bu destek hücreleri olarak da anılan makrofajlar ve *Schwann* hücreleri, laminin, fibronektin gibi yapısal ve adeziv ekstrasellüler matriks moleküllerini üretirler (74). Aynı zamanda *schwann* hücreleri de nörotrofik faktörler salgırlar. Bunger bandı rejenerasyon için akson için kontakt etkileşim yaratır ve aksonun distale doğru ilerlemesini sağlar. Bu arada *schwann* hücreleri üzerindeki reseptör sayısı da artar (74). Yapılan deneysel çalışmalarda Mitomisin C uygulanarak destek hücrelerinin proliferasyonu engellendiğinde, sinirlerde rejenerasyonun olmadığı görülmüştür.

Sinir yaralanması sonrası bifazik tarzda bir nörotrofik faktör olan “Nerve Growth Factor” (NGF) sentezlenir. İlk sentezlenme fazı, proksimal ve distal sinir uçlarında gerçekleşir ve yaralanmadan sonraki ilk 6 saatte olur. İkinci faz ise, yaralanmadan 2-3 gün sonra proliferasyon yapan makrofaj ve Schwann hücrelerinin sayılarının artması ile korele olarak görülür (75). Tıpkı NGF gibi diğer nörotrofik faktörler de, sinirin içinde olup yaralanma sonrası az miktarda açığa çıkarlar . Bunlar bir döngü başlatırlar ve pek çok kaynaktan nörotrofik faktör salınırlar.

Schwann hücreleri ve makrofajlar, periferik sinir rejenerasyonu için zorunlu hücreler olup, rejenerasyon sürecinde sayıları artar, biyoaktif moleküller salgırlar ve akson migrasyonu için gerekli olan iskelet yapıyı oluştururlar (74).

Özet olarak şunu söylemek gerekir, bu kadar faktör salınımı veya destek hücrelerinin esas amacı aksonların yollarını bulmalarını sağlamak ve kesilmiş olan sinir uçları arasında anastomozu sağlamaktır.

Bu olaylar sonrasında dejenerasyon ve rejenerasyon sonrasında sinirde mikroskopik değişiklikler görülür. Zarar görmüş aksonların veya parçalanmış aksonların temizlenmesi sonrasında aksonal rejenerasyon fazında yeterince aksonla iyileşme olup olmadığını endonöral mesafede artış (EMA) ve vakuolizasyon ile anlaşılır. Sinir iyileşmesine paralel olarak EMA ve vakuolizasyon skorunun düşük olması beklenir. *Schwann* hücreleri ve makrofajlar dejenerasyon ve rejenerasyonda önemli rol oynarlar. *Schwann* hücreleri de dahil bu inflamatuvar hücrelerin sinir iyileşmesinde sayılarının fazla olması sinir iyileşmesinde bir sorun olduğunu gösterir.

Bu nedenle bu çalışmada sinir iyileşmesi sırasında oluşabilecek sorunu ve düşük doz radyoterapi bu sorun üzerine etkisini saptamak için inflamatuvar cevaptaki değişiklikler, kronik inflamasyon (KI) ve *schwann* hücre sayısında artış (SHSA) skorlaması ile değerlendirildi..

Histopatolojik incelemeler, operasyonun 6. haftası elektrofizyolojik çalışmalardan sonra siyatik sinir hattından biyopsiler alınarak yapıldı. Kronik inflamasyon (KI), *schwann* hücre sayısında artış (SHSA) , vakuolizasyon ve endonöral mesafede artış (EMA) düzeylerine bakıldı.

Tüm gruplar değerlendirildiğinde SHSA skoru dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama ve ortanca değerlere bakıldığında istatistiksel olmasa da fark gözlemlendi. Tüm gruplar içinde en düşük skorlar beklendiği gibi primer onarım yapılan grup 1 ‘de görüldü. SHSA skorunda primer onarım yapılan grubun değerlerinin otogreft kullanılan ve kondüit kullanılan gruplarla yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermesi primer onarımın sinir onarımındaki üstünlüğünü desteklemektedir.

Greftle onarım yapılan Grup 2 (otogreft) ve grup 3 (otogreft+ RT) kıyasladığında radyoterapi alan grubun histopatolojik değerlendirme skorlarının daha düşük olması beklenirken, EMA ve KI skorları grup 2 (otogreft) ‘de istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha düşük bulundu..

Sinir kondüiti ile onarım yapılan Grup 4 (sinir konduiti) ve grup 5 (sinir konuiti +RT) kıyaslandığında KI skoru dışında diğer skorlar, beklendiği gibi

radoterapi alan grupta istatiksels olarak anlamlı olmamasına rağmen ortalama değerler karşılaştırıldığında düşük olduğu görüldü.

Histopatolojik inceleme sonucunda istatiksels olarak anlamlı fark sinir iyileşmesinde önemli bir parametre olan *schwann* hücre sayısında artış (SHSA) skorunda saptandı.

SHSA skoru değerlendirildiğinde radoterapi alan gruplar da istatiksels olarak anlamlı fark bulundu. Radoterapi alan gruplarda SHSA değeri , RT almayan grup 2 ve 4 'e göre düşük çıktı. Bu da radoterapinin konduit ve otogreft ile onarım sonrası sinir iyileşmesini olumlu etkilediğini gösterir.

Genel olarak bakıldığında radoterapi alan gruplar (Grup 3 ve grup 5) , kendi işlem gruplarıyla (grup 2 ve grup 4) kıyaslandığında; radoterapi alan gruplardaki sinir iyileşmesinin daha iyi olduğu görüldü. Elektrofizyolojik çalışmalarda istatiksels olarak fark görülmemesine rağmen radoterapi alan grupların değerleri daha iyiydi.

Histopatolojik olarak incelendiğinde genel anlamda radoterapi alan gruplarda sinir iyileşmesinin daha iyi olduğu söylenebilir. Gruplar arasında istatiksels olarak anlamlı fark sadece SHSA skorlamasında görüldü.

Diğer parametrelerde de radoterapi alan gruplarda istatiksels anlamlı fark görmek beklenirdi. Fakat radyasyon uygulamasındaki etkinliğinin eşit olması için, ışınlamanın etkinliğini optimize etmek amacıyla doz miktarı, total doz ve spektral enerjideki varyasyonların sistematik biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada sinir grefti ve sinir konduiti ile onarım yapılan siyatik sinir üzerine 700 cGy radoterapi uygulandı. Sinir grefti ve konduiti ile onarımda radoterapinin etkilerinin istatiksels olarak anlamlı düzeyde saptanmaması, radoterapinin dozuna bağlı olabilir.

Bu güne kadar sinir grefti , sinir konduiti ve radoterapinin sinir iyileşmesi üzerine etkileri ilgili yayınlar olmasına rağmen, sinir grefti veye sinir konduiti sonrası düşük doz radoterapi ile ilgili bir yayına rastlanmamıştır. Sadece Evans ve arkadaşlarının ratlarda tümör nedenli sinir defektlerinde otogreftle onarıma model olmak üzere ratlarda yaptıkları çalışmada radoterapi sonucu yürüme analizlerinde

fark görülmemiş ve myeline fibrillerde azalma saptanmış. Bu çalışma daha çok radyoterapinin sinir grefti ile yapılan onarımlarda olumsuz bir fark yaratıp yaratmadığını göstermek açısından yapılmıştır (75). Bu nedenle bu çalışma, düşük doz radyoterapinin, otogreft ve sinir konduiti ile yapılan sinir onarımlarında karşılaşılan sinir iyileşmesi ile ilgili sorunları azaltmak yönünde etkilerini saptamak için yapılmış bir öncü çalışmadır.

SONUÇ

Bu çalışmada kondüit ve otogreft uygulayarak yapılan sinir defekti onarımlarında karşılaşılan fibrozis sorunu ile bozulan sinir iyileşmesi üzerinde radyoterapinin etkisini araştırmak hedeflendi. Düşük doz radyoterapinin sinir iyileşmesindeki olumlu etkilerinden yola çıkarak sinir onarımından 24 saat sonra 700 cGy olarak düşük dozda radyoterapi sinir iyileşmesinde kullanıldı. Elektrofizyolojik analizler ve histopatolojik değerlendirmeler 6 hafta sonra yapıldı.

Düşük dozda RT alan gruplar aynı işlem grupları ile kıyaslandığında elektrofizyolojik incelemelerde istatistiksel bir fark saptanmamasına karşın latens süreleri daha kısa bulunmuştur. Otogreft uygulanan gruplarda radyoterapi ile amplitüd değerlerinde düşme görülmüş ancak, kondüitle onarım yapılan gruplarda radyoterapinin amplitüd değerlerini değiştirmedeği bulunmuştur.

Yine aynı şekilde düşük dozda radyoterapi alan grupların histopatolojik incelemelerinde kronik inflamasyon (KI), *Schwann* hücre sayısında artış (SHSA), vakualizasyon ve endonöral mesafede artış (EMA) skorları değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak SHA skorlarında anlamlı fark görüldü. Radyoterapi alan gruplarda daha düşük çıktı. Diğer skorlarda ise ortalamalar karşılaştırıldığında radyoterapinin vakuolizasyon değerini azalttığı görüldü.

Sonuç olarak düşük doz radyoterapinin sinir otogrefti ve kondüit kullanılarak yapılan sinir defekti onarımlarında sinir iyileşmesini artıracak yönünde sonuçlar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA, Nerve regeneration through a pseudosynovial sheath in a primate model. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 833-841.
2. Reid AJ, de Luca AC, Faroni A, Downes S, Sun M, Terenghi G, Kingham PJ. Long term peripheral nerve regeneration using a novel PCL nerve conduit. *Neurosci Lett*. 2013 Jun 7;544:125-30.
3. De Boer R, Knight AM, Borntraeger A, Hébert-Blouin MN, Spinner RJ, Malessy MJ, Yaszemski MJ, Windebank AJ. Rat sciatic nerve repair with a poly-lactic-co glycolic acid scaffold and nerve growth factor releasing microspheres. *Microsurgery*. 2011 May;31(4):293-302.
4. Liu JJ, Wang CY, Wang JG, Ruan HJ, Fan CY. Peripheral nerve regeneration using composite poly(lactic acid-caprolactone)/nerve growth factor conduits prepared by coaxial electrospinning. *J Biomed Mater Res A*. 2011 Jan;96(1):13-20.
5. Johnson EO, Soucacos PN. Nerve repair: experimental and clinical evaluation of biodegradable artificial nerve guides. *Injury*. 2008 Sep;39 Suppl 3:S30-6
6. Danielsson P, Dahlin L, Povlsen B. Tubulization increases axonal outgrowth of rat sciatic nerve after crush injury. *Exp Neurol*. 1996 Jun; 139 (2):238-43
7. Bozkurt M.,Kapı E.,Külahçı Y. Periferik sinir onarımlarında konduit uygulamaları, temel ve güncel yaklaşımlar: Literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Plastik Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Dergisi* 2009 Cilt:17 Sayı :2 74-83.
8. Agnew SP, Dumanian GA. Technical use of synthetic conduits for nerve repair. *J Hand Surg Am*. 2010 May;35(5):838-41.
9. Chimutengwende-Gordon M, Khan W. Recent advances and developments in neural repair and regeneration for hand surgery. *Open Orthop J*. 2012;6:103-7.

10. Demircan N, Zileli M. Periferik Sinir Cerrahisi. Ankara, 1.Baskı, Turk Norosirurji Derneği Yayınları, 99-107, 2008.
11. McLellan DL. Longitudinal sliding of median nerve during hand movements: A contributory factor in entrapment neuropathy *Lancet* 1: 633–634, 1975.
12. McLellan DL, Swash M. Longitudinal sliding of the median nerve during movements of the upper limb. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39: 556–570, 1976.
13. Berman B, Bielely HC. Adjunct therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg*, 22: 126–130, 1996.
14. Borok TL, Bray M, Sinclair I. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 15: 865–870, 1988.
15. Chaudhry MR, Akhtar S, Duvalsaint F, Garner L, Lucente FE. Ear lobe keloids, surgical excision followed by radiation therapy: A 10 year experience. *Ear Nose Throat J* 73: 779–781, 1994.
16. Doornbos JF, Stoffel TJ, Hass HC, Hussey DH, Vigliotti AP, Wen BC, Zahra MK, Sundeen V. The role of kilovoltage irradiation in the treatment of keloids. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 18: 833–839, 1990.
17. Healy WL, Lo TC, DeSimone AA, Rask B, Pfeifer BA. Single-dose irradiation for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A comparison of doses of five hundred and fifty and seven hundred centigray. *J Bone Joint Surg Am* 77A:590–595, 1995.
18. Klumpar DI, Murray JC, Anscher M. Keloids treated with excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 31: 225–231, 1994.
19. Konski A, Pellegrini V, Poulter C, DeVanny J, Rosier R, Evarts CM, Henzler M, Rubin P. Randomized trial comparing single dose versus fractionated irradiation for prevention of heterotopic bone: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 1139–1142, 1990.

20. Kovalic JJ, Perez CA. Radiation therapy following keloidectomy: A 20 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 77–80, 1989.
21. Sclafani AP, Gordon L, Chadha M, Romo T. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy. *Dermatol Surg* 22: 569–574, 1996.
22. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, Goldmann A, Wolfel R, Henning F, Sauer R. Prevention of heterotopic ossification about the hip: Final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 161–171, 1997.
23. Göçmen S, Şirin S, Oysul K, Ulaş Ü, Öztaş E. The Effects of Low-Dose Radiation in the Treatment of Sciatic Nerve Injury in Rats; *Turkish Neurosurgery* 2012, Vol: 22, No: 2, 167-173
24. Gorgulu A, Uzal C, Doganay L, Imer M, Eliuz K, Cobanoglu S, The effect of low-dose external beam radiation on extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurgery* 2003; 53: 1389-95.
25. Terzis JK, Sun DD, Thanos PK. Historical and basic science review: Past, Present, and Future of Nerve Repair. *J Reconstr Microsurg* 1997;13:215– 25.
26. Thomas MB. Nerve repair and grafting. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, eds. *Green's Operative Hand Surgery*. 4th ed. Philadelphia Churchill Livingstone; 1999: 1381–404.
27. Siegelbaum SA, Koester J: Ion channels. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). *Principles of Neural Science*, 3. edit, New York: Elsevier, 1991: 66-79.
28. Ertekin C: Sinaps Fiziyojisi. *Nörolojide Fiziopatoloji ve Tedavi*. İzmir; 1987, 41-55.
29. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurgery Clin N Am* 2: 1 -20,1991.

30. Worth RM: Anatomy and physiology of peripheral nerves. Wilkins RH, Rengachary SS (eds). Neurosurgery, New York: McGraw-Hill, 1996:3099-3104.
31. Jacques L, Kline DG. Response of the peripheral nerve to physical injury, Crockard A, Hayward R, Hoff JT (eds): Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice, ed 3. London: Blackwell, 2000, Vol 1, 516–525.
32. Seddon HJ: Three types of nerve injury. Brain 1943;66: 237-288.
33. Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. Peripheral Neuropathy. 3rd edition. editor: Dyck P. Philadelphia; WB Saunders 1993: 28-80.
34. Mackinnon SE, New directions in peripheral nerve surgery. Ann Plast Surg 1989; 22: 257-58.
35. Young L, Wray RC, Weeks PM: A randomized prospective comparison of fascicular and epineural digital nerve repairs. Plast Reconstr Surg 1981;68:89-92.
36. Birch R, Bonney G, Parry CB: Principles of nerve repair. In Birch R, Bonney G, Parry CB, eds: Surgical Disorders of the peripheral nerves. New York, Churchill Livingstone,1998;:102-104.
37. Lundborg G. A 25 year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. J Hand Surg 2000; 391-414.
38. Urabe T, Zhao Q, Lundborg G, et al. Effects of delayed nerve repair on regeneration of rat sciatic nerve. Restor Neurol and Neurosci 1995; 9:1-5.
39. Ozgenel GY. The effects of a combination of hyaluronic and amniotic membrane on the formation of peritendinous adhesions after flexor tendon surgery in chickens. J Bone Joint Surg Br 2004; 86: 301–7.
40. Danielsen N, Varon S. Characterization of neurotrophic activity in the silicone chamber model for nerve regeneration. J Reconstr Microsurg 1995;11:231–5.

41. Wilgis EF, Murphy R: The significance of longitudinal excursion in peripheral nerves. *Hand Clin* 2: 761–766, 1986.
42. Sarikcioglu L, Ozkan O. Yasargil-Phynox aneurysm clip: a simple and reliable device for making a peripheral nerve injury. *Int J Neurosci*, 2003 Apr: 113(4): 455-64.
43. Jones NF, Shaw WW, Katz RG, Angeles R: Circumferential wrapping of a flap around a scarred peripheral nerve for salvage of end-stage traction neuritis. *J Hand Surg [Am]* 22A:527–535, 1997.
44. Ruch DS, Spinner RM, Koman LA, Challa VR, O’Farrell D, Levin LS: The histological effect of brain vein wrapping of peripheral nerves. *J Reconstr Microsurg* 12: 291–295, 1996.
45. Xu J, Varitimidis SE, Fisher KJ, Tomaino MM, Sotereanos DG: The effect of wrapping scarred nerves with autogenous vein graft to treat recurrent chronic nerve compression. *J Hand Surg [Am]* 25A:93–103, 2000.
46. Davis L, Cleveland DA: Experimental studies in nerve transplants. *Ann Surg* 1934;99:271-283.
47. Mayo-Robinson AW: Nerve grafting as a means of restoring function in limbs paralysed by gunshot or other injuries. *BMJ* 1917;1:117-11.
48. Bunnell S, Boyes JH: Nerve grafts. *Am J Surg* 1939;44:64-75.
49. Sanders FK, Young JZ: The degeneration and re-innervation of grafted nerves. *J Anat* 1942;76:143-166.
50. Millesi H, Messl G, Berger A: Further experience with interfascicular grafting of the median, ulnar, and radial nerves. *J Bone Joint Surg* 1976;58A:209-218
51. Vaishali B, Doolabh M, Hertl C et al. The role of conduits in nerve repair: a review. *Rev Neurosci* 1996;7:47-84.

52. Mahesh, C.D. Gradients of Molecules Enhance Nerve Regeneration. In: VDM Verlag Dr. Muller (Ed.) Tissue Engineered Scaffolds for Nerve Regeneration. Tennessee: Georgia Institute of Technology, 1-30:2000.
53. Ciardelli G, Chiono V. Materials for peripheral nerve regeneration. *Macromol Biosci* 2006;6:13-26.
54. Taras JS, Nanavati V, Steelma P. Nerve conduits. *J Hand Ther* 2005;18(2):191-98.
55. Vaishali B, Doolabh M, Hertl C et al. The role of conduits in nerve repair: a review. *Rev Neurosci* 1996;7:47-84.
56. Sufan W, Suzuki Y, Tanihara M et al. Sciatic nerve regeneration through alginate with tubulation or nontubulation repair in cat. *J Neurotrauma* 2001;18(3):329-8.
57. Shen CC, Yang YC, Liu BS. Effects of large-area irradiated laser phototherapy on peripheral nerve regeneration across a large gap in a biomaterial conduit. *J Biomed Mater Res A*. 2013 Jan;101(1):239-52. doi: 10.1002/jbm.a.34314. Epub 2012 Aug 10. PubMed PMID: 22887896.
58. Câmara CN, Brito MV, Silveira EL, Silva DS, Simões VR, Pontes RW. Histological analysis of low-intensity laser therapy effects in peripheral nerve regeneration in Wistar rats. *Acta Cir Bras*. 2011 Feb;26(1):12-8.
59. Rochkind S. Phototherapy in peripheral nerve regeneration: From basic science to clinical study. *Neurosurg Focus*. 2009 Feb;26(2):E8.
60. Shen CC, Yang YC, Huang TB, Chan SC, Liu BS. Neural regeneration in a novel nerve conduit across a large gap of the transected sciatic nerve in rats with low-level laser phototherapy. *J Biomed Mater Res A*. 2013 Oct;101(10):2763-77.

61. Chang CJ, Hsu SH. The effects of low-intensity ultrasound on peripheral nerve regeneration in poly(DL-lactic acid-co-glycolic acid) conduits seeded with Schwann cells. *Ultrasound Med Biol.* 2004 Aug;30(8):1079-84.
62. Park SC, Oh SH, Seo TB, Namgung U, Kim JM, Lee JH. Ultrasound-stimulated peripheral nerve regeneration within asymmetrically porous PLGA/Pluronic F127 nerve guide conduit. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010 Aug;94(2):359-66.
63. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg.* 1990 Mar;85(3):419-24.
64. Ünal A, Çakmak A. Radyoterapi. *Klinik Cerrahi Onkoloji*, 1977:236-243) Morton V.J. : The X-Ray or Photography of invisible and its value in surgery. American Tech. Book Comp. 1986.
65. Gerszten PC, Moossy JJ, Flickinger JC, Gerszten K, Kalend A, Martinez AJ. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a dog model. *Neurosurgery* 46: 1478–1485, 2000.
66. Ridet JL, Pencalet P, Belcram M, Giraudeau B, Chastang C, Philippon J, et al: Effects of spinal cord x-irradiation on the recovery of paraplegic rats. *Exp Neurol* 161:1–14, 2000.
67. Rinker B, Liao JY. A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps. *J Hand Surg Am.* 2011 May;36(5):775-81.
68. Tasuo N, Yuji I. , Seijun F , Makoto Y , Akira N, Shin-inchi I, Shin-ichi K, Katsuaki E, Yasuhiko S. Experimental study on the regeneration of peripheral nerve gaps through a polyglycolic acid-collagen (PGA-collagen) tube Department of bioartificial organs, institute for frontier medical sciences, Kyoto university; 53 Kawahara CHO, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.
69. Su W-R, Lee J-S , Chen H H-W, Wang L-C. Neurophysiological and Histopathological Evaluation of Low-Dose Radiation on the Cauda Equina and

Postlaminotomy Fibrosis SPINE Volume 34, Number 5, pp 463–469 2009
Lippincott Williams & Wilkins.

70. Zeman RJ, Feng Y, Peng H, Visintainer PF, Moorthy CR, Couldwell WT, et al: X-irradiation of the contusion site improves locomotor and histological outcomes in spinal cord-injured rats. *Exp Neurol* 172:228–234, 2001.
71. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand*. 1987; 58:145-69.
72. Stoll G, Griffin JW, Li CY, Trapp BD. Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: Participation of both Schwann cells and macrophages in myelin degradation. *J Neurocytol* 1989; 18:671-83.
73. Lundborg G. A 25-Year Perspective of Peripheral Nerve Surgery: Evolving Neuroscientific Concepts and Clinical Significance. *J. Hand Surg* 2000;25(3):391-414.
74. Gregory RDE. Challenges to nerve regeneration. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(3):312-8.
75. Gregory RD Evans, Keith Brant ,K.Kian Ang et all. Peripheral nerve regeneration:The effects of postoperative radiation. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(2):375-80