



**T.C.**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

**SİNİR DEFİKTİ REKONSTRÜKSİYONUNDA YENİ BİR YÖNTEM:**

**İPEKYOLU TEKNİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. NİCAT RUSTAMOV**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MURAT ŞAHİN ALAGÖZ**

**KOCAELİ-2020**

**T.C.**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

**SİNİR DEFEKTİ REKONSTRÜKSİYONUNDA YENİ BİR YÖNTEM:**

**İPEKYOLU TEKNİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. NİCAT RUSTAMOV**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MURAT ŞAHİN ALAGÖZ**

**Bu tez, Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafında**

**2019/083 proje numarası ile desteklenmiştir.**

# TEŞEKKÜRLER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda almış olduğum eğitimim ve yapmış olduğum tez çalışmam süresince benden desteyini esirgemeyen Anabilim dalı başkanım ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M.Şahin Alagöz'e gösterdiği sabrı ve emeği için teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca eğitimim boyunca birlikte çalışma şansını bulduğum, değerli hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emrah Kağan Yaşar, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Can İlker Demir'e hayatım boyunca bana ışık tutacak bilgi ve tecrübelerinden yararlanmamı sağladıkları için minnettar kalacağım.

Kendileri ile çok az çalışma şansı bulsam da, dayıma deneyim ve tecrübelerinden faydalanacağım Sayın Prof. Dr. Hakan Ağır'a ve Sayın Prof. Dr. Tonguç İşken'e teşekkür ederim.

Omuz omuza çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, bölüm hemşirelerimize işbirlikleri için teşekkür ederim.

Elektronöromiyografik değerlendirme ve yürüme testi çalışmalarına destek olan Kocaeli Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ayşe Karson'a, istatistiksel çalışmalarda emeği geçen Sayın Dr. Sibel Balcı'ya ve Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalışmanın histopatolojik değerlendirmesinde yardımcı olan Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr.Melda Yardımoğlu Yılmaz'a ve Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gupse Turan'a

Deneysel çalışmalarımı yapabilmem için, 2019/083 no'lu proje kapsamında maddi destek sağlayan Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi'ne

Ve son olarak;

Hayatımın her anında yanımda bulunan, desteklerini esirgemeyen, başta sevgili babam ve annem, kardeşlerim, eşim ve sevgili oğlum olmak üzere, dahil olmaktan mutluluk ve huzur bulduğum tüm Rustamov ailesine,

**Teşekkür ederim,,,,,**

Dr.Nicat Rustamov

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR .....	III
TABLolar .....	IV
ŞEKİLLER .....	V
RESİMLER .....	VI
<b>1 GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>3 GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
<b>4 DEĞERLENDİRME .....</b>	<b>34</b>
<b>5 BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
<b>6 TARTIŞMA.....</b>	<b>49</b>
<b>7 SONUÇ.....</b>	<b>55</b>
<b>8 ÖZET.....</b>	<b>56</b>
<b>9 ABSTRACT.....</b>	<b>58</b>
<b>10 KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

# KISALTMALAR

<b>PSS</b> .....	Periferik sinir sistemi
<b>SSS</b> .....	Santral sinir sistemi
<b>OSS</b> .....	Otonomik sinir sistemi
<b>NGF</b> .....	Sinir büyüme faktörü
<b>SH</b> .....	Schwann hücre
<b>RNA</b> .....	Ribonükleik asit
<b>İL</b> .....	İnterleukin
<b>CNTF</b> .....	Kirpiksi nörotrofik faktör
<b>TGF</b> .....	Dönüştürücü büyüme faktörü
<b>LİF</b> .....	Leukemiya ingibeedici faktör
<b>GNDF</b> .....	Glial kaynaklı nörotrofik faktör
<b>N-CAM</b> .....	Sinir hücresi adhesion molekülü
<b>FGF</b> .....	Fibroblast büyüme faktörü
<b>PDGF</b> .....	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
<b>EGF</b> .....	Epidermal büyüme faktörü
<b>VEGF</b> .....	Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>IGF</b> .....	İnsulin bağlayıcı büyüme faktörü
<b>EMNG</b> .....	Elektromiyonörografi
<b>SFİ</b> .....	Siyatik fonksiyon indeksi
<b>CMAP</b> .....	Kompansif kas aksiyon potansiyeli
<b>HE</b> .....	Hemotoksilen eozin
<b>TB</b> .....	Toluidin mavisi
<b>MT</b> .....	Mallory trikrom
<b>TZP</b> .....	Trombositten zengin plazma

# TABLolar

<b>Tablo 1:</b> Erlanger- Gasser sınıflaması .....	8
<b>Tablo 2:</b> Seddon ve Sunderland sınıflandırmalarının karşılaştırılması.....	13
<b>Tablo 3:</b> Üst ekstremitede sinir hasar bölgesine göre rejenerasyon hızları..	19
<b>Tablo 4:</b> SFİ hesablanma zamanı kullanılan yürüme şablonu.....	34
<b>Tablo 5:</b> Bain-Mackinnon-Hunter siyatik fonksiyon indeksi formülü.....	41
<b>Tablo 6:</b> Siyatik Fonksiyon indeksi (SFİ) değerleri.....	42
<b>Tablo 7:</b> Deney hayvanlarında CMAP süresi (ms).....	42
<b>Tablo 8:</b> Akson sayımı sonuçları .....	46
<b>Tablo 9:</b> SFİ verilerinin istatikselsel olarak değerlendirme sonuçları.....	46
<b>Tablo 10:</b> Latans sürelerinin istatikselsel olarak değerlendirme sonuçları...	47
<b>Tablo 11:</b> CMAP sürelerinin istatikselsel olarak değerlendirme sonuçları..	47
<b>Tablo 12:</b> Akson sayılarının istatikselsel olarak değerlendirme sonuçları...	48

# ŞEKİLLER

Şekil 1: Periferik sinir defektinin otolog sinir grefti ile rekonstrüksiyonu..	31
Şekil 2: Periferik sinir defektinin nörotüp ile rekonstrüksiyonu.....	32
Şekil 3: Koaptasyona hazırlanmış olan sinir ve femoral arter.....	33
Şekil 4: Koaptasyon yapılmış olan sinir ve femoral arter .....	33
Şekil 5: Yürüme testi düzeneği .....	35
Şekil 6: Deney grubunda Elektromiyonörografi yapılırken.....	36
Şekil 7: CMAP(kompaktif kas aksiyon potansiyeli) yanıt süresi ve latans ölçümü..	36
Şekil 8: Otogreft ile rekonstrüksiyon yapılmış alan biyopsi alınmadan....	37
Şekil 9: Nörotüp ile rekonstrüksiyon yapılmış alan biyopsi alınmadan...	37
Şekil 10: Sinir arter koaptasyonu yapılmış alan biyopsi alınmadan... ..	38
Şekil 11: Arter(A) içerisinde gelişmiş olan sinir fasikülü .....	38
Şekil 12: Her 3 grupta sinir iyileşme alanında olan fibroz doku gelişimi...	40
Şekil 13: Gruplara ait EMNG yanıtlarından örnekler .....	41
Şekil 14: Grup. 1-e ait histolojik görüntüler .....	43
Şekil 15: Grup 2-e ait histolojik görüntüler. ....	44
Şekil 16: Grup 3-e ait histolojik görüntüler. ....	45

# RESİMLER

<b>Resim 1:</b> Periferik sinir duyu ve motor kökleri şematik çizimi .....	4
<b>Resim2:</b> Sinir hücresinin yapısı .....	6
<b>Resim3:</b> Miyelinli aksonun yapısı .....	7
<b>Resim 4:</b> Periferik sinir histolojisi .....	9
<b>Resim 5:</b> Periferik sinirlerin fasiküler yapılarına göre sınıflandırılması ...	10
<b>Resim 6:</b> Periferik sinir sisteminin beslenmesi.....	11
<b>Resim 7:</b> Akson rejenerasyonu veya dejenerasyonu aşamaları.....	15
<b>Resim 8:</b> Epinöral onarım .....	21
<b>Resim 9:</b> Grup fasiküler onarım .....	22
<b>Resim 10:</b> Sıçan Siyatik Siniri Anatomisi .....	27





# GİRİŞ

Günümüzde sanayiinin gelişim nedenli artan yaralanmalar, otomobil kazaları, yüksek enerjili elektrik yanıkları, traksiyon yaralanmaları, iyonize radyasyon, savaşlar ve bunlar gibi sayamadığımız birçok sebep periferik sinir sistemi yaralanmalarının ana sebeplerindedir. Bunların dışında sinir yaralanmaları doğum tramalarından diğer iyatrojenik yaralanmalara kadar değişik şekillerde de karşımıza çıkmaktadır. Travma sonrası periferik sinir yaralanmalarının insidansını %3-10 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar vardır.<sup>1</sup> Bu yaralanmaların çoğunun tedavisi plastik cerrahların ilgi alanına girer.

Periferik sinir yaralanmalarındaki ana amaç mümkün olan en kısa zamanda uygun şartlar altında yaralanmış olan dokunun mümkünse uc uca en ideal şekilde onarılmasıdır. Onarımda dikkat edilecek ana hususlar onarım alanının gergin olmaması, travmanın distalinde ve proksimalinde travmatize dokunun bırakılmamasıdır. Aksonal seviyedeki bu yaralanmalarda düzgün onarımın sağlanması "Wallerian dejenerasyon" sonrası düzenli şekilde sinir liflerinin rejenere olmasını ve hedef organdaki fonksiyonun maksimal seviyede onarımını sağlamaktadır.

Onarım sonrasında onarım alanındaki gerginliğin normal sinir tonusunun % 8-10'undan fazla bir gerginliğe ulaştığında sinir perfüzyonunun %50'ye varan oranlarda azaldığı görülmüştür.<sup>2</sup> Uc uca onarım ana amaç olsa da, bazen travmaya veya sinir dokusunda oluşmuş olan tümörün rezeksiyonuna bağlı olarak bu işlem sağlanamamaktadır. Rekonstruktif cerrahinin temeli benzer dokunun benzer dokuyla onarılmasıdır. Sinir defekti oluşan durumlarda rekonstruksiyonda altın standart defektin otogreft sinir dokusuyla onarımıdır.<sup>3</sup> Fakat sinir donör sahada oluşabilecek enfeksiyon, enflamasyon, denervasyon, skar ve nöroma oluşumu gibi istenmeyen sonuçlar nedeniyle periferik sinir kayıplarında onarım için morbiditesi daha az ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlayacak yöntemler ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır.

Bu amaçla otogreft kullanımı yerine birçok iletici yapı sinir defektlerinin onarımında kullanılmaya çalışılmıştır. Sentetik tüp, arter grefti, ven grefti, kas dokusu, ven-kas birlikte kullanımı, epinöral kılıf ve amniyotik zardan tüp oluşturma gibi teknikler kullanılarak sinir iyileşmesi ve buna bağlı duyu ve motor fonksiyonların değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır.<sup>4-8</sup> Sinir defektlerinin rekonstruksiyonunda yukarıda belirtilen farklı teknikler kullanılmasına rağmen yapılmış olan araştırmalar hala en başarılı tekniğin otolog sinir grefti ile onarım olduğunu göstermektedir.<sup>9-10</sup>

Arterler organizmadaki tüm dokuları ve hücresel yapıları, oksijen ve besin maddeleri ile temin ederek, onların sağ kalmasını ve hayati fonksiyonlarını

devam etmesini sağlayan yapılarıdır. Genel olarak organizmadaki arterler anatomik olarak sinirlerle beraber bir paket halinde seyir izlemektedir.

Çalıřmanın amacı, periferik sinir rekonstruksiyonunda farklı bir yöntem incelemektir. Hedef kasları besleyen arterin içerisine adapte edilen sinirin kasları reinerve edebileceđi hipotezi üzerinden planlamalar yapılarak çalıřma şekillendirildi. Bařarı durumunda, sinir grefti kullanımına ihtiyaç duymadan rekonstruksiyonun sađlanmış olacađı dűřünüldű. Çalıřmada, sıçan siyatik sinirinde hasar oluřturulduktan sonra siyatik sinirin proksimal ucu ile femoral arterin distal lűmeni arasında adaptasyon sađlandı. Çalıřmadaki diđer iki grupta ise, siyatik sinirde 10 mm defekt oluřturuldu. Sonra bu defektler altın standart olan sinir grefti ve diđer bir yöntem olan sentetik nűrotűple rekonstrukt edildi. Sinir iyileřmesini tamamlanması için 8 hafta beklendikten sonra her ű gruptaki deney hayvanları fonksiyonel ve histopatolojik sonuçları karřılařtırılarak biyoistatistiksel deđerlendirme yapıldı.

# GENEL BİLGİLER

## TARİHÇE

Sinir sistemi ile ilgili ilk bilgilere Hippocrates'ın (M.Ö.460-370) kayıtlarında rastlanmaktadır. Sinir kesisi ve etkilerini daha detaylı olarak araştıran ise Galen (M.S.130-200) olmuştur. Araştırma sonrası sinir dokusunun iyileşmediği sonucuna varmış ve uzun dönem bu görüş kabul görmüştür. Bu sonuç XVII yüzyılın sonlarına kadar kabul görmüştür. Galenin bu tezi, rejenerasyonun iki vagotomi arasında altı haftalık bir süre verilmesi sonucunda sağlanabileceğini Haighton tarafından gösterilmesi ile çürütülmüştür.<sup>12</sup> İbn-i Sinanın IX yüzyılda periferik sinir onarımı ile ilgili çalışmalarının olduğu günümüze kadar ulaşan el yazmalarında gözükmektedir.<sup>11</sup> Modern tıpta sinir rejenerasyonunu Cruikshank 1795 yılında köpeklerde vagotomi çalışmaları ile göstermiştir. Köpeklerde çift taraflı yapılmış olan vagotomi ölümle sonuçlandığı halde üç hafta ara ile yapılmış olan vagotominin hayatla bağdaşması olası bir sinir iyileşmesini akla getirmiştir. Tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda Müller sinirlerdeki kesiyi onararak fonksiyonel geri kazanımın olmasını göstererek sinir rejenerasyonunu ispatlamıştır.<sup>12</sup>

Glisson(1597-1677) sinir dokularının uyarılabilir olduğunu gösterdikten sonra, Galvani (1737–1798) sinir ile kas kasılmaları arasında ilişki olduğunu ilk olarak söylemiştir. Yaptıkları çalışmalar sonrasında Fontana (1774-1842 ) akson ve miyelin kılıflarını, Bell (1774-1842) anatomik yapılarını, Von Purkinje (1787-1869) ise akson ve nöron bağlantılarını göstermişlerdir. Vulpian 1810 yılında yaptığı çalışmalarla sinir greftleme fikrini ileri sürmüştür. Schwan hücreleri, 1839 yılında Schwan tarafından tanımlanmıştır. İlk olarak median sinir primer onarımı yaptığını Paget 1847 senesinde kendi raporlarında sunmuştur. August Waller XIX yüzyılın ortalarında yapmış olduğu araştırmalar sonucu olarak sinir yaralanmalarının distalinde sinir yapısının değişime uğradığını ”**Wallerian dejenerasyonu**” göstererek histopatolojik değişimlerin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Key ve Retzius 1873 yılında; epinöryum, perinöryum ve endonöryum terimlerini ilk kullanan araştırmacılar.<sup>11-12</sup>

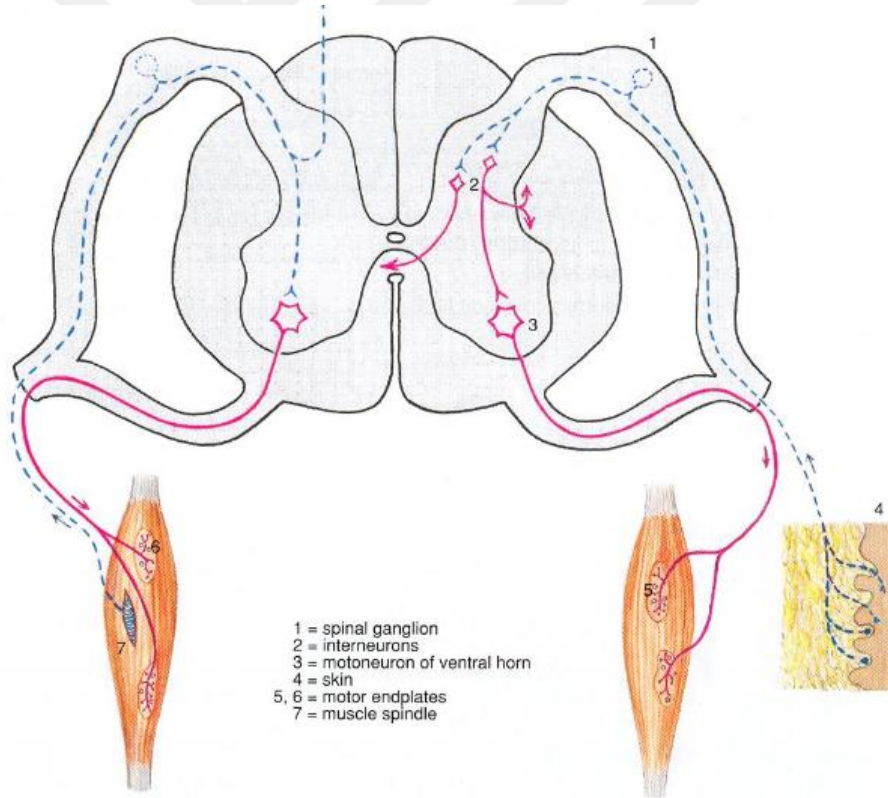
Sinir sisteminin, hücreleri birbiri ile ilişkili nöral bir şebeke olduğunu gösteren Golgi ve Cajal, 1906 yılında Nobel ödülü kazanmışlardır. Tinel, I Dün-ya Savaşı yıllarında sinir rejenerasyonunu gösteren “Tinel testi”ni ortaya koymuştur.<sup>13</sup> Nobel Tıp Ödülü’nü 1944 yılında kazanmış olan Erlanger ve Gasser aksiyon potansiyelleri, sinir iletişim fizyolojisi, refrakter peryot gibi sinir liflerinin elektrofizyolojik özelliklerini kendi çalışmalarında göstermişlerdir.<sup>14-15</sup> İkinci dünya savaşı yıllarında sinir yaralanmaları ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

Bu yıllarda Seddon ve Woodhall primer ve sekonder sinir iyileşmesi, sinir greftleri hakkında çalışmalar yapmışlardır. İlk kez Kurze ve Smith 1964 yılında cerrahi mikroskop kullanarak sinir onarımı yapmışlardır. Periferik sinir cerrahisi teknik ayrıntılarını Millesi ve Terzis tanımlamışlardır.<sup>16</sup>

## SİNİR SİSTEMİ

Sinir sistemi, tüm organizmayı ağ şeklinde saran doku topluluğudur. Etrafımızdaki ve organizmadaki uyarıların reseptörlerle uyarılarak santral sinir sistemine ileten, burda işlenmesinin ve kullanımının yapılabildiği sonrasında visseral, endokrin, mental, direk veya indirek olarak motor aktiviteler ile organizasyonunu ve koordinasyonunu sağlayan sistemdir<sup>17</sup>. Sinir sistemi anatomik olarak iki bölüme ayrılır.

**Santral sinir sistemi(SSS)** - Spinal kord ve beyinden oluşur. Zeka, hafıza, öğrenme ve emosyonel fonksiyonların düzenlendiği, dış ve visseral uyarılara cevap veren sistemdir.<sup>17</sup>



**Resim 1:** Periferik sinir duyu ve motor kökleri şematik çizimi (Sobotta Atlas of Anatomy, Package, 16th ed. English/Latin: Musculoskeletal System; Internal Organs; Head, Neck and Neuroanatomy; Muscles Tables 16th )

**Periferik Sinir Sistemi (PSS)** - Çevreden gelen uyarıların duyusunu merkezi sinir sistemine taşıyan, SSS periferde gösterdiği motor ve sempatik yanıtları ileten sistemdir. SSS dışında kalan bütün sinir yapılarını içerir. Afferent, efferent ve otonom sinir sistemi(OSS) olarak üç gruba ayrılır. OSS parasempatik ve sempatik sistem olmak üzere iki kısma ayrılır. On iki çift kranyal sinir, otuz bir çift spinal sinirler PSS oluşturur. Bunlar vücuda simetrik olarak dağılırlar. Vücuda dağılımları sırasında periferik sinirler komşu sinirlerle dallanmalar oluşturabilirler ki bunlara da ‘Sinir Pleksusu’ denir. Örneğin Brakial, Lumbal ve Sakral pleksus gibi.<sup>18-20</sup>

### **Embriyoloji, Morfoloji ve Fizyolojisi**

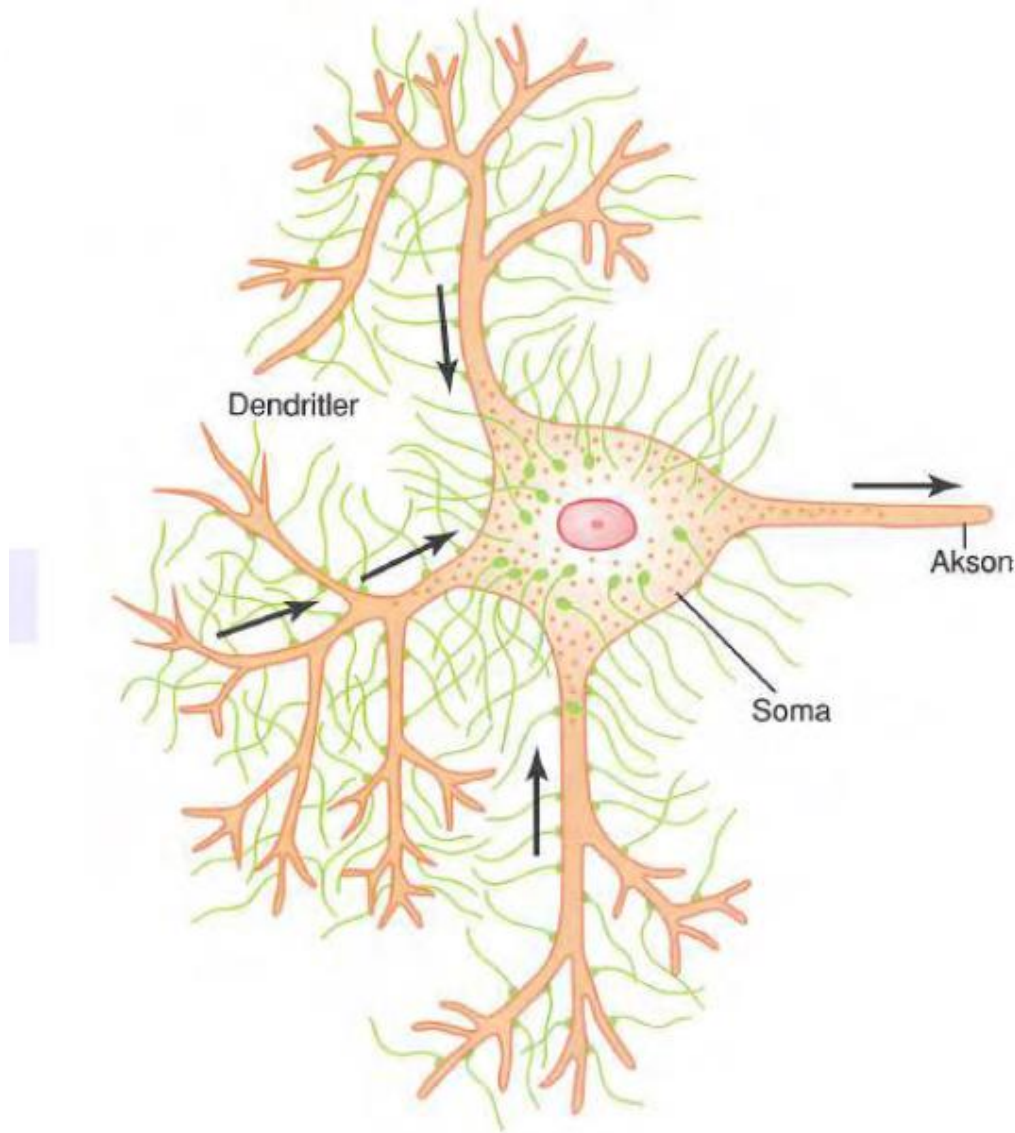
**Embriyoloji:** Periferik sinir sistemi ektodermden köken alır. Embriyogenezin 3-4 haftasında nöroektodermden oluşan nöral krest hücreleri, daha sonra dorsal kök ganglionu, “Schwann Hücreleri” (SH) ve diğer nöroblastik hücreleri oluşturması için mezoderm içine doğru göç ederler. Disk şeklinden silindirik şekline dönüşen epitelyum yapısındaki nöral plak nöral tüp oluşumunu sağlar. Bu prosese ”**Nörilasyon**” denir. Nöral krest nöral tüp oluşumu sırasında nöral plağın özel bir bölgesinden oluşarak gelişimin ilerleyen aşamalarında gangliyonları oluşturan nöronları ve sinir sisteminin diğer bölümlerini oluşturur. SH, akson miyelinizasyonuna fetal hayatın dördüncü ayında başlarken bu işlem bazı motor aksonlarda doğumdan sonraki birinci yıla kadar başlamaz. Ventrikül bölgesinden immatür nöronlar ara bölgeye göç ettikten sonra bölünme yetenekleri sonlanarak fonksiyon görecek olan nöronlara farklılaşırlar. Bu farklılaşma olayında hücrelerin seçiciliği bulunur ki bu da nöronların çeşitlilik oluşturması için değişim göstermesi ya da yok olması ile sonuçlanır. Gliyoblastlar germinal veya ventrikül hücrelerinden oluşurlar. Sonra glioblastlardan endimoblastlar, astrositler ve oligodendrositler farklılaşır. Endimoblastlar ise ventrikül boşluklarını döşeyen endim hücreleri ve koroid pleksusdaki koroid epitelyum hücrelerine dönüşür. Nöronların aksine glia hücreleri ve glioblastların bölünme ve çoğalma özellikleri vardır.<sup>21-23</sup>

### **PSS Anatomi ve Histolojisi:**

**Periferik sinir sistemi** - Son organlarla merkezi sinir sistemi arasında karşılıklı uyarı alışverişini sağlamaktadır. Son organlar, nöronlar, destekleyici bağ doku ve hücre elemanlarından oluşan kompleks bir yapıdır. Medulla spinalis ön boynuzunda motor sinirlerin hücre gövdeleri, medulla spinalis arka boynuzunda duyu sinirlerinin hücre gövdeleri yerleşmişlerdir. SSS içerisindeki bazı nükleuslarda veya SSS dışındaki gangliyonlarda, OSS’ne ait nöron gövdeleri toplanmıştır. Duyu ve motor dallardan çıkan sinir aksonları birleşerek periferik sinirleri oluşturmaktadır. Bunun dışında otonom sinir lifleri de periferik sinirler de bulunur.<sup>24</sup> Sinir lifleri, fasikül adı verilen bağ dokusu ile desteklenen demetler

halinde seyrederek. Periferik sinirler içindeki bağ dokusu sinir tipine ve anatomik lokalizasyonuna göre %25- 85 oranında değişmektedir. Özellikle bu oran eklem bölgelerinde artar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda periferik sinirlerin internal topografileri daha iyi ortaya konulabilmiştir. Slingshuff ve arkadaşları, sinir topografisini ortaya koymak için 0,5 – 1 mm aralıklarla kesitler alıp inceledikten sonra fasiküllerin plexus içerisinde dallanmadan veya komşu fasiküle birleşmeden yaklaşık 5 mm kadar ilerlediklerini göstermişler.<sup>25</sup>

Sinir sisteminin uyarılabilme yeteneğine sahip, temel fonksiyonel birimine “**Nöron**” denir. Nöronlar membranlarının iç ve dış yüzeyleri arasındaki elektrik potansiyellerini değiştirerek dış ve iç uyarılara cevap oluşturmaktadır. Nöronlar üç temel bölümden oluşur. Bunlar hücre gövdesi(soma), dendritler ve akson olmak üzere isimlendirilir.<sup>26</sup>

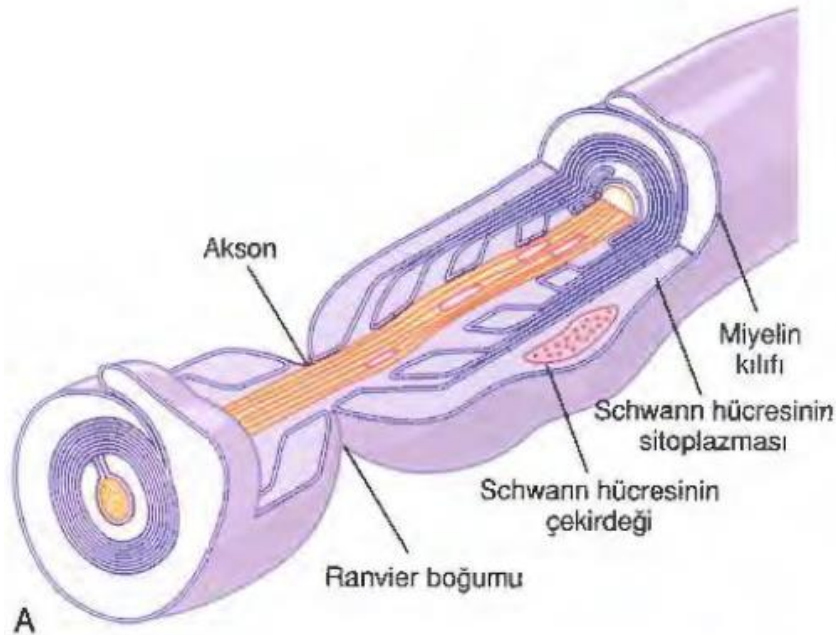


**Resim 2:** Sinir hücresinin yapısı. (Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13rd Edition; John E. Hall, PhD, Arthur C. Guyton: 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved.)

**Dentritler** – çevreden gelen uyarıları alıp hücre gövdesine iletmekle ve sinir hücreleri arasındaki iletişimi sağlamakla görevli sayıca fazla olan sitoplazmik çıkıntılardır.

**Akson** – sinir hücre ile hedef organ arasında iletişimini sağlayan, genellikle her hücrede tek olan ve Nissl cisimciğinden yoksun olan perikaryonun akson tepeciği adı verilen kısmından çıkan yapıdır. Aksunun önemli iki fonksiyonel yapısı vardır. Hücresel komponentleri somadaki gibi olmayan, birçok mikrofilamanların bulunduğu sitoplazma ve hücre içi ile dışı arasında iyon farkı oluşturarak aksiyon potansiyellerinin oluşumuna bağlı sinir iletisini sağlayan zarı (aksolemma).

**Soma(hücre gövdesi)** – hücre ile ilgili tüm metabolik olaylar hücre çekirdeğinin de bulunduğu gövde kısmında gerçekleşmektedir. Bu sebepten aksonun gövde ile ilişkisinin sağlam olması gerekmektedir. Nissl cisimciği olarak da adlandırılan granüllü endoplazmik retikulum protein sentezinden sorumlu ve sinir rejenerasyonu gibi metabolizmanın arttığı durumlarda sitoplazmada miktarı artan organeldir. Eğer akson ile hücre gövdesi arasındaki ilişki bozulursa distal kısımda metabolik olaylar gerçekleşemez ve bu da distal kısmın dejenerasyona uğramasına sebep olur.<sup>24</sup> Aksoplazmada çekirdek, mitokondri ve endoplazmik retikulum dışındaki tüm hücre organelleri ve mikrofilamanlar ve nörotübüllerden oluşan bir iletim sistemi de vardır. Sinir hücrelerinde iki tip sinir ileti şekli vardır. Bunlar hızlı ve yavaş olarak ayrılır. Sinir hücrelerinde hızlı ileti Na-K ATPase pompaları yardımıyla elektriksel aktivite ile olmaktadır. Hücre membranının protein yapısı glikoproteinler içerir.<sup>31</sup> Sinir liflerinin geneli miyelin kılıfı ile sarılı iken 1 mikrometreden küçüklerde miyelin kılıfı bulunmamaktadır.



**Resim 3:** Miyelinli aksonun yapısı. (Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13rd Edition; John E. Hall, PhD, Arthur C. Guyton: 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved.)



Glikoprotein, lipid gibi hücre zarı molekülleri, çeşitli enzim, nörotransmitter içeren veziküller taşınır ve ortalama hız 400 mm/gündür. Mikrotübül, nörofilament, mikrofilament komponentleri ve tubulin, aktin gibi major yapısal proteinlerde yavaş antegrad taşıma sistemiyle taşınır. Bunlar rejenerasyonda rol almakla beraber aksonun büyüme ve devamlılığını sağlarlar. Yavaş antegrad transport sistemi ATPase'dan bağımsız çalışır. Günde 1-6 mm hızla çalışır ki bu da aksonun rejenerasyon hızına eşdeğerdir.<sup>27-30</sup>

**Schwann Hücreleri ve Miyelin Kılıf** – PSS miyelinli ve miyelinsiz olarak iki gruba ayrılır. Terminal dallarına kadar boğumlar oluşturarak devam eden miyelin kılıfı aksonun başlangıç kısmından başlamaktadır. SSS-de miyelin kılıfı oligodentrositler oluşturur. PSS bu fonksiyonu genel olarak SH üstlenir. SH, periferik sinir sisteminin nöronal satellit hücreleridir. İyon dengesinin sağlanmasına, nörotransmitterlerin dağılımına ve aksolomma boyunca sodyum kanallarının yerleşimine katkıda bulunurlar. Bununla beraber Schwann hücreleri sinir lifini çevreleyen bir bazal membran üretirler ki, bu da tip 4 kollajen ve lamininden zengindir. Yeni büyümekte olan aksonal tomurcukların distal sinir güdüğüne uzanımları sırasında bu bazal membran rehberlik görevi görür.<sup>24</sup> SH miyelinli sinir liflerini arada Ranvier boğumlarını oluşturacak şekilde poliform sararken, miyelinsiz sinir liflerinin üniform olarak sarmaktadır.

Lif tipi	Lif çapı (µm)	Miyelin kılıf	İletim hızı (m/san)	İşlev
A – alfa	12-20	+	60-100	Propriyosepsiyon Somatik motor
A – beta	5-12	+	30-70	Dokunma
A – gama	3-6	+	15-30	Dokunma, basınç
A – delta	2-5	+	12-30	Keskin ağrı, ısı
B	< 3	+	3-15	Pregangliyonik otonom
C	0,5-1,5	-	0.25-1.5	Ağrı, ısı, dokunma, posgangliyonik

**Tablo 1:** Erlanger- Gasser sınıflaması.

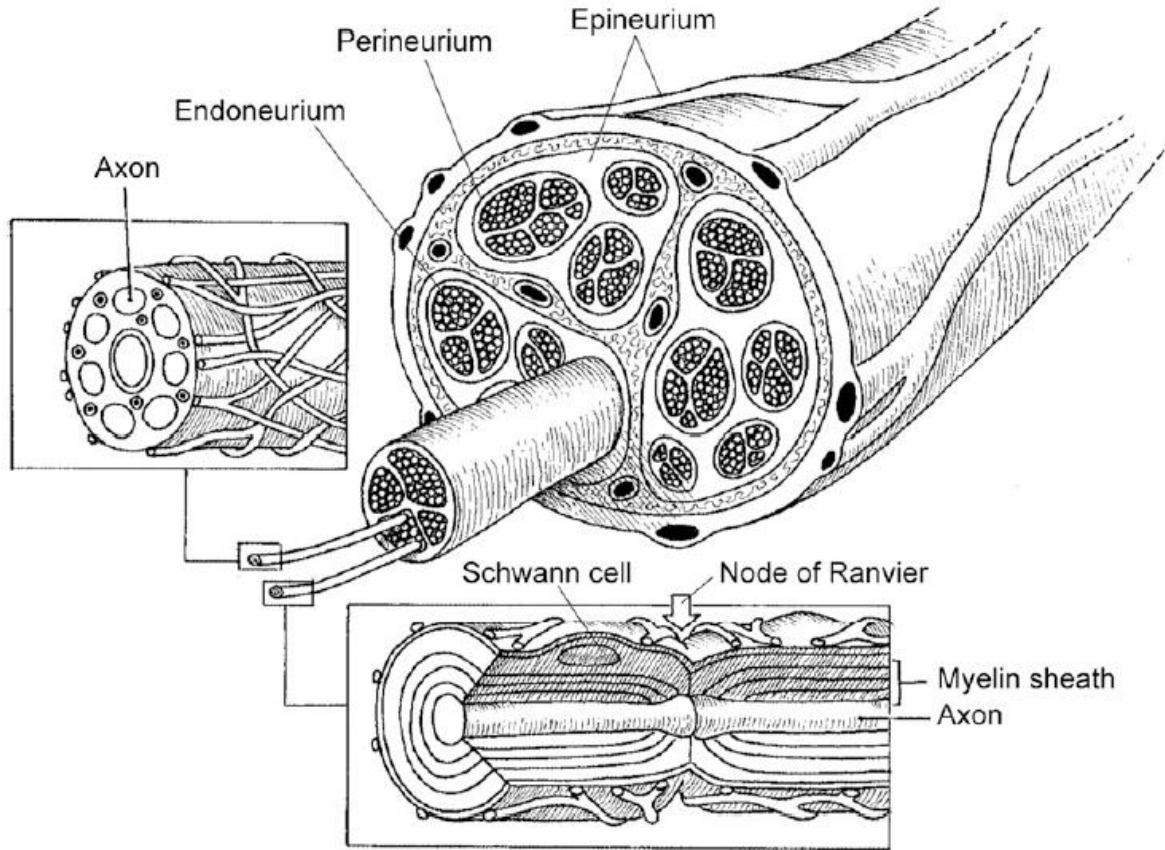
Ranvier boğumu sinir hücresinden gelen akımı arttıracak şekilde fonksiyon gösterir. Bu alanlarda mitokondri sayısı normal dokulardakinden beş kat daha fazladır. Ranvier düğümleri arasındaki ileti sıçrayıcı (saltatuar) tarzda iletilerek çok daha hızlı bir uyarı iletiminin gerçekleşmesi sağlanır.<sup>32</sup>



Miyelin – membran yapısının içeriğine (1/3 lipidlerden bununda %20-30 kolesterol oluşturmaktadır) göre, diğer hücre membranlarından farklıdır. Miyelin kılıfının çapı sinir iletim hızını etkiler. Kalın miyelinli sinirlerde çap 12–20 µm ve iletim hızı 72–120 m/sn iken, miyelinsiz liflerde çap 0,2–1,5 µm ve iletim hızı 0,4–2,0 m/sn-dir. Memelilerde postganglionik otonomik liflerin tamamına yakını, kas liflerinin %50’si ve dorsal spinal köklerin ve kutanöz sinirlerin yaklaşık %75’i miyelinsizdir. Sinir iletim hızına göre sinir lifleri için Erlanger- Gasser sınıflaması yapılmıştır.<sup>32</sup>(**Tablo 1**)

## PSS morfolojisi

Histolojik olarak periferik sinirler dıştan içe doğru 3 katmandan oluşmaktadır. Bunlar dıştan içe doğru: Epinörium, perinörium ve endonörium olarak sıralanmaktadır.



**Resim 4:** Periferik sinir histolojisi. (Reprinted from Lundborg G. Nerve Injury and Repair. New York: Churchill Livingstone; 1988, p 33, with permission from Elsevier.)

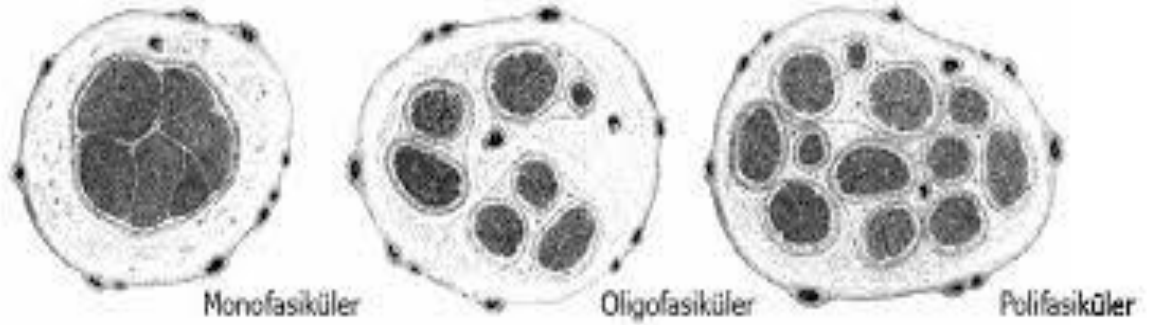
**Epinörium:** Sinir fasiküllerini saran en dışta yerleşen katmandır. İki tabakadan oluşur. İnternal epinörium fasiküllerin etrafını sararak fasikülleri gevşekçe bir arada tutar. Eksternal epinörium ise dışta yer alarak fasiküllerin

üzerinden kolaylıkla ayrılabilen, paranöriyum olarak da bilinen bir tabakadır.<sup>30</sup> Besleyici kan damarları ve sinire ait lenfatikler de epinöriyumdadır.

**Perinöriyum:** Sinir fasiküllerini ayrı ayrı saran bir katmandır. Düzleşmiş hücrelerden ibaret ortalama on tabaka halinde katmanlanmış zar yapısından oluşmuştur. Difüzyonu düzenleyerek intrafasiküler basınç oluşumunda etkilidir. Enfeksiyonun endonöryuma geçişine engel olur ve kan-beyin bariyerinin devamı gibi işlev görür. Epinöryumu çıkarmanın sinir iletimine akut etkisi olmasa da perinöriyumun çıkartılması sinir iletimini engeller.<sup>33-34</sup>

**Endonöriyum:** Aksonlar arası destek fonksiyonu gören elastin içermeyen bağ dokusudur. SH ile beraber endonöral tübülün oluşumunda yer alırlar. SH'nin bazal membranı, bu tüpün iç yüzeyini döşer. Endonörium ufak miyelinli aksonlarda sadece longitudinal seyirli dış katmandan oluşurken, geniş miyelinli aksonlar dışta longitudinal, içte rastgele seyreden iki kat kollajen ve karbohidrattan zengin retikülinden oluşmaktadır.<sup>35</sup>

İçerisindeki fasiküler yapıların dağılımına göre periferik sinirler üç gruba ayrılırlar:



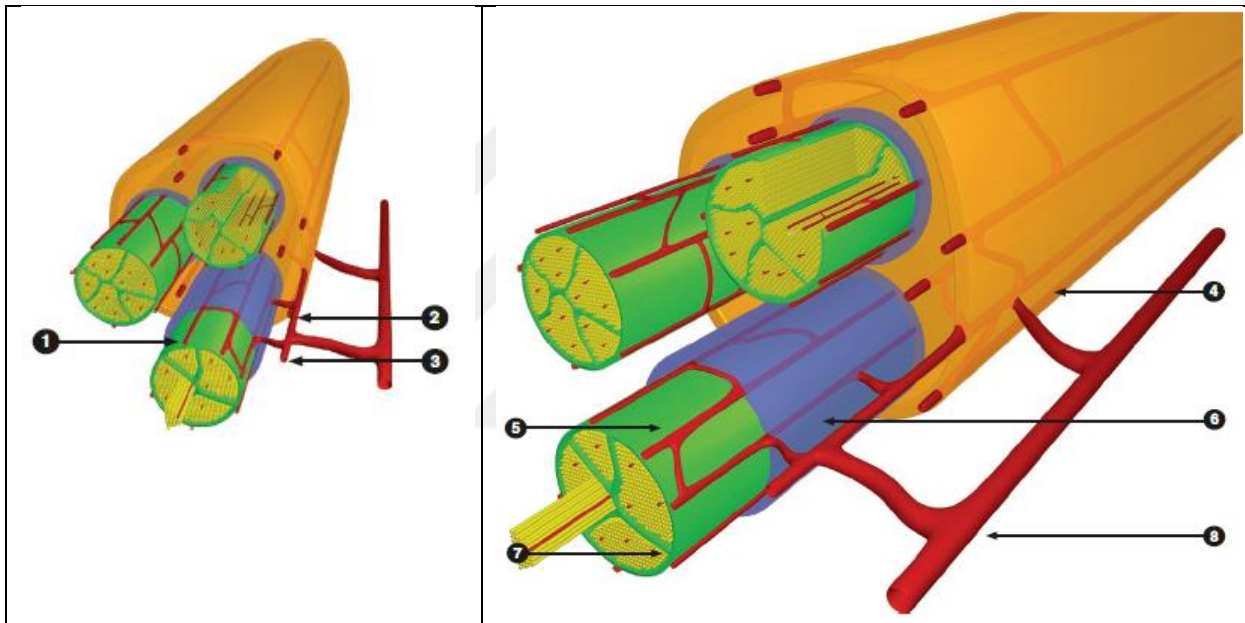
**Resim 5:** Periferik sinirlerin fasiküler yapılarına göre sınıflandırılması (Lundborg G.The nerve trunk. Nerve injury and repair. Churchill Livingstone, NY, s: 198, 1988)

1. Tek bir fasikül içeren - Monofasiküler tip
2. Birkaç büyük fasikül içeren- Oligofasiküler tip
3. Fasiküller gruplar halinde veya grup oluşturmaksızın sinir içerisinde bulunmaktadır- Polifasiküler tip

## Periferik Sinir sisteminin beslenmesi

Sinir dokularının normal fonksiyonlarının devamlılığını ve oksijen desteği ile aerobik metabolizmalarını sağlayabilmesi için zengin bir damarlanma ağına sahip olmaları gerekmektedir. Sinir dokusu gerekli olan bu enerjiyi

katmanlarında bulunan ve birbiri ile yakın bağlantılı olan bir vasküler ağ sayesinde sağlar.<sup>36</sup> Bu ağ sistemi eksternal ve internal olmak üzere ikiye ayrılır. Sinirin dış yüzeyindeki gevşek bağ doku içerisinde bulunan damarlar ekstrensek sistemi oluşturur ve bu damarlara vaso nervosa denir. Ekstrensek sistem mezonörium denen gevşek bağ doku kılıfı içerisinde uzanır. Kaslara giden perforan ve periosteal damarlar da bu sisteme katkıda bulunur. Epinörium, perinörium ve endonörium içerisinde yer alan vasküler pleksus intrensek sistem olarak sınıflandırılır. Epinöral damarlar, her fasiküle veya fasikül demetine besleyici dallar gönderirler. Ayrıca değişik seviyelerde perinöral ve endonöral vasküler pleksuslarla da bağlantılar oluştururlar.<sup>37</sup> Sinir fasiküllerinde klasik bir lenfatik sistem bulunmasa da, perinörium ve endonöriumda lenfatiklere benzer kanalların benzer görevi yaptığı bilinmektedir.



**Resim 6:** Periferik sinir sisteminin beslenmesi. 1-Epinöral arterial dal, 2-Acending arterial dal, 3-Descending arterial dal, 4-Epineurium ve bağ dokusu, 5- Endoneurium, 6-Perineurium, 7-Akon, 8- Vasa nervosum (Rigoard P. Atlas of Anatomy of the Peripheral Nerves. The Nerves of the Limbs – Student Edition Rigoard 2017)

### Periferik sinir yaralanmaları.

Laserasyon ve kompresyon yaralanmaları, termal ve kimyasal yanıklar, penetran yaralanmalar, travma sonrası gerilme tipi yaralanmalar periferik sinir yaralanmalarının temel sebepleridir. Travma sonrası gerilme yaralanmaları bu yaralanma sebeplerinin en sık görülenidir.<sup>38</sup> Kollajen ve diğer bağ doku elemanları sayesinde periferik sinirler belli bir elastikiyete sahiptir fakat gerilim kuvveti belli süre ve seviyeyi geçtiği zaman sinir hasarı oluşur. İkinci sıklıkta görülen yaralanma tipi laserasyondur. Düzgün kesilerde sinirler kesi alanında uc uca onarılırken prognoz iyi, sinirin daha büyük alanını kapsayan

yaralanmalarda ise iyileşme oranı daha düşük seyretmektedir. Periferik sinir yaralanmalarında prognozu belirleyen ana faktör yaralanmanın nasıl oluştuğu değil sinir içyapısında oluşan hasarın derecesidir.

Sinir yaralanmaları ile ilgili kabul gören ilk sınıflandırma 1947 senesinde Seddon tarafından yapılmıştır. Sunderland ise 1951 yılında sinir yaralanmalarını hasarlanan sinirin fonksiyonlarına, komponentlerine ve spontan iyileşme olup olmamasına göre sınıflandırılmıştır.<sup>36,39</sup> Sunderland bu yaralanmaların beş derece olacak şekilde tariflemiştir. Birkaç tip sinir hasarını bir arada içeren 6. derece sinir hasarını 1988 yılında Mackinnon bu sınıflamaya dahil etmiştir.<sup>17,25</sup> Ancak 6. derece sinir hasarı klinisyenler tarafından çokta tercih edilmemektedir.<sup>41</sup>

### **Seddon sınıflaması**

Seddon periferik sinir yaralanmalarının klasifikasyonunu yaparken bunları genel olarak 3 grupta sınıflandırmıştır.

- 1. Nöropraksi:** Periferik sinir yaralanmalarının en basit şekli olup genel olarak kompresyon veya traksiyon tipi yaralanmalarda görülür. Bu yaralanma tipinde aksonal hasar yoktur ama demiyelinize alan vardır. Buna bağlı sinir iletiminde geçici olarak kısmi veya tam olarak bloke olmuştur. Genellikle 6-8 hafta içerisinde tam iyileşme sağlandığı için cerrahi müdahale gerekmez. Aksonda bütünlük kaybı olmadığı için sinir rejenerasyonu görülmez.<sup>46</sup>
- 2. Aksonotmezis:** Sinirin anatomik bütünlüğü tam olarak bozulmamış ve epinöryum tabakası sağlamdır. Yaralanma aksonu ve myelin kılıfını kapsamaktadır. Bağ dokusu, perinöryum ve endonöryumdaki yaralanmanın seviyesine göre farklı derecelere ayrılmaktadır. Sinir iyileşmesi aksonun proksimal ucunda aksonal tomurcuklanma, distal ucunda ise wallerian dejenerasyon ile sağlanmaktadır. Sinir iyileşmesi sonrası fonksiyonlar tam olarak geri döner ve prognoz genellikle iyidir. Endonöral kılıf bütünlüğü bozulmadığı için aksonlarda yanlış yönelim izlenmez. İyileşme haftalar hatta aylar sürebildiği için bu süreçte uyarılmayan kaslarda geçen süreye bağlı olarak denervasyon atrofi gelişebilmektedir.<sup>24</sup>
- 3. Nörotmezis:** Periferik sinir sistemi yaralanmalarının en ağır tipi olup sinir ve etrafındaki bağ dokusu tam kat olarak kesilmiştir. Cerrahi onarım şarttır ve onarım yapılmazsa skar dokusu gelişir. Cerrahi sonrası kısmi fonksiyonel iyileşme olur. Onarım yapılmadığı durumlarda proksimalinde nöroma gelişebilir. Sinir iletimini bazen skar dokusu ve siniri infiltre etmiş tümör bozabilir. Bu tip vakalarda sinir devamlılığı korunuyor gibi gözükse de, sinir dokusu içyapısındaki patoloji nedeniyle fonksiyon izlenmemektedir. Dokudaki inflamatuvar reaksiyonlar, kanama ve ödem

endonöral kılıf bütünlüğünün bozulması, fibrozisi kaçınılmaz hale getirir.<sup>40</sup>

### Sunderland Sınıflaması

Pratikte periferik sinir yaralanmaları çoğunlukla karmaşık bir karakter almakta olup Seddon sınıflaması bunları tam olarak kapsamamaktadır. Bu nedenle Sunderland periferik sinir yaralanmalarını sinir fasiküllerinde oluşan yaralanmaya göre sınıflandırmıştır. Bu yaralanmaları 5 gruba ayırmıştır. Birkaç grup sinir hasarını bir arada içeren 6. derece sinir hasarını ise Mackinnon bu sınıflamaya dahil etmiştir.

Seddon	Sunderland	Yaralanma derecesi
Nöropraksi	1.derece	Lokal segmenter demiyelinizasyon
Aksonotimezis	2.derece	Akson hasarı mevcut endonöryum dâhil tüm bağ doku intakt
Aksonotimezis	3.derece	Akson ve endonöryum hasarı mevcut perinöryum, epinöryum intakt
Aksonotimezis	4.derece	Akson, endonöryum, perinöryum hasarı mevcut, epinöryum intakt
Nörotimezis	5.derece	Tam kat sinir kopması
	6.derece (Mackinnon & Dellon)	Sinir boyunca farklı derecelerde birden çok yaralanma

**Tablo 2:** Seddon ve Sunderland sınıflandırmalarının karşılaştırılması

**1.derece yaralanma:** Lokal demiyelinizasyon dışında doku hasarı bulunmamakta olup Sedon sınıflamasındaki nöropraksiyle aynıdır. Geçici olarak sinir dokusunda fonksiyon kaybı oluşur ve cerrahi müdahale gerektirmeden spontan olarak (6-8 haftada) iyileşmektedir.

**2. derece yaralanma:** Bu yaralanma zamanı sinir dokusunda aksonal hasar mevcut olup bağ dokularında bir hasar izlenmemektedir. Yaralanma proksimalinde rejenerasyon ile beraber distalinde de Wallerian dejenerasyon

izlenmekte olup, sinir iyileşmesi genelde motor son organların denervasyon sürecini tolere edebilmektedir.

**3. derece yaralanma:** Bağ dokusu, epinöryum ve perinöryum yapıları korunmuş olup hasar endonöryum, akson ve miyelin kılıfı kapsamaktadır. Yaralanma proksimalinde rejenerasyon, distalinde wallerian dejenerasyon izlenmekte olup yaralanma alanında fibrozis görülür. İyileşme fibrozis oranı ile ters orantıdadır. İyileşme "Tinnel" bulgusu ile takip edilebilir. Aksonların yanlış yönelimi ve nöroma gelişimi sebebi ile kötü fonksiyonel sonuçların ortaya çıkması sıktır.

**4. derece yaralanma:** Epinöryum tamlığı korunmuş olup diğer tüm yapılar hasar görmüştür. Yaralanma alanında skar dokusu geliştiği için spontan iyileşme beklenmemektedir. Tedavi cerrahi olarak skar dokusunun blok halinde rezeksiyonu ve sinir dokusunun uc uca onarımını gerektirmektedir.

**5. derece yaralanma:** Periferik sinir yaralanmalarının bu tipinde sinirin tam kat olarak devamlılığının kaybolduğu görülür. Sinir fonksiyonlarının onarımı için cerrahi olarak sinir onarımının yapılması gerekmektedir. Seddon'un yapmış olduğu sınıflamasındaki nörotmezise denk gelmektedir.

**6. derece yaralanma:** Mackinnon ve Dellon'un önerdiği 3. , 4. ,5. derece yaralanmaların bir arada bulunduğu periferik sinir yaralanma tipidir. Klinik olarak çok da kabul gören bir yaralanma tipi değildir. Cerrahi olarak 4. ve 5. derecede hasarlı olan fasiküller, sağlam fasiküller de korunarak onarılır.<sup>41</sup>

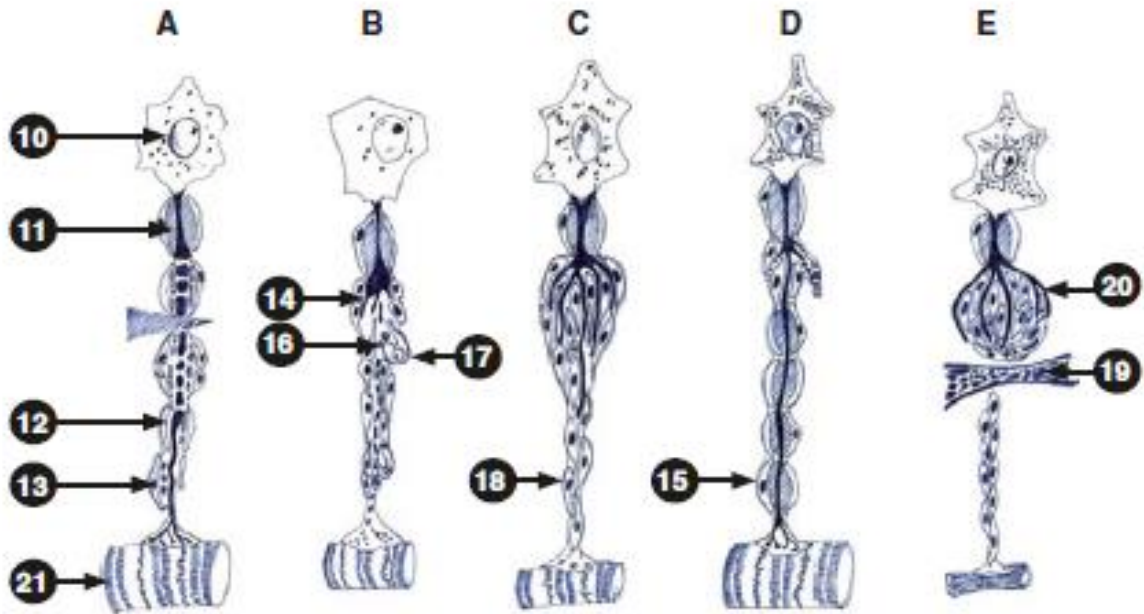
### **Sinir yaralanmaları sonrası sinir dejenerasyon ve rejenerasyonu**

Yaralanmayı takiben sinir dokusunda bir sıra histokimyasal ve fonksiyonel değişiklikler başlar. Bu değişiklikler nöronun viyabilitesini koruyarak bir sonraki aşamaya geçip geçmeyeceğini belirler. Yaralanma hücrenin somasına ne kadar yakınsa hücre ölümü gelişme oranıda o kadar yüksektir.<sup>38,42</sup> Yaralanmanın proksimalinde ve distalinde akson farklı derecelerde travmatik dejenerasyona uğrar. Proksimaldeki dejenerasyon son Ranvier boğumuna kadar uzar. Yaralanmanın distalindeki sinir segmenti ise wallerian dejenerasyonuna uğrar.

Nöron somasında aksonal hasara bağlı olarak bazı değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler "**Kromatoliz**" olarak adlandırılır.<sup>38</sup> Bu aşamada çekirdek periferde doğru yer değiştirir, bazofilik granüller kaybolur, hücre gövdesinin hacmi, RNA ve protein sentezi artar. Transportta görevli flaman ve proteinlerin sentezi kısmen azalırken hücre stromasını oluşturmakta kullanılan nöroflaman, peripherin ve mikrotübüllerin sentez hızı artar.

Yaralanma sonrası aksonun proksimal segmentinde görülen değişiklikler distal segmenttekine benzerdir. Makrofajlar, schwann hücreleri ve kalsiyum bağımlı proteazlar vasıtasıyla birkaç internodal segment dejenerasyona uğrar. Bu retrograd dejenerasyon olarak bilinir ve endonöryum boş bir tüp haline gelir. Sonrasında bu alandan distale doğru ilerleyen kollateral ve terminal aksonal tomurcuklanmalar oluşurlar. Tomurcuklanmaların uç kısmında mitokondri,

mikroflamanlardan zengin büyüme konisi, lizozom, düz endoplazmik retikulum ve aksoplazmasında sitoskelatal yapılar vardır ki bunların toplamına rejenerasyon ünitesi denmektedir.<sup>24</sup> Bu evrede rejenerasyon üniteleri çok sayıda miyelinsiz akson demetlerinden oluşur. Proksimalde oluşmuş olan mini fasiküller halindeki gruplara “**Kompartman fenomeni**” denir.<sup>47</sup> Proksimal segmentteki tomurcuğun en distal kısmı büyüme konisi denilen bir çıkıntı yapar, bu çıkıntı internal aktin filamentleri ve myozin içerir ki bu da membranı dışa çıkıntı yapan ameboid tarzda kasılan pek çok filopod oluşturur. Schwann hücre bazal laminası tomurcukların ilerlemesi için bir klavuz teşkil etmektedir. Büngner bantlarının duvarını yapan schwann hücre bazal laminasına büyüme konisi ucunda bulunan filopod yapılar bağlanarak distale doğru uzamayı sağlarlar. Hedef organdan salgılanan trofik maddelerin büyüme konisinin doğru yönde ilerlemesini sağlamasına ” **Nörotropizm**” denir. Bu sayede duyu ve motor sinir liflerinin doğru hedef dokuya ulaşması sağlanır.<sup>48</sup>



**Resim 7:** Akson rejenerasyonu ve ya dejenerasyonu aşamaları: 10- soma, 11- Axon, 12-Schwann hücresi, 13- Hücrenin basal membranı, 14- Schwann hücresindeki mitosis, 15-miyelin tabaka, 16-Miyelin tabakadan geriye kalanlar, 17-Makrophage, 18-Bünger bandı, 19-Kas lifleri, 20-Fibroz doku, 21- Neuroma (Rigoard P. Atlas of Anatomy of the Peripheral Nerves. The Nerves of the Limbs – Student Edition Rigoard 2017)

Periferik sinir yaralanmaları sonrası aksonun distal segmentinde ortaya çıkan histomorfolojik değişiklikler, eski yapıların yıkılması sonrası proksimal segmentten oluşan aksonal tomurcuklanmaların doğru hedefe ulaşabilmesi için yeni yol hazırlanması olarak özetlenebilir. Bu süreç wallerian dejenerasyon



olarak bilinir. Schwann hücrelerinin proliferasyonunun tetiklemesi ve makrofajların artması ile wallerian dejenerasyon başlar. Schwann hücrelerinin proliferasyonu üçüncü günde pik yapar ve bu 2 hafta sürer.<sup>49</sup> Bunun sonucunda makrofajlar distal segmenti içi boş bir tüp haline getirir. Ayrıca makrofajlar interleukin-1 (IL-1) salgılayarak rejenerasyonda gerekli olan Nerve Growth Factor (NGF), insülin- Like Growth Factor (ILGF), “Ciliary Neurotrophic Factor” (CNTF) ve “Brain-derived Neurotrophic Factor” (BDNF) gibi nörotrofik faktörlerin salınımını tetikler. Prolifere olan Schwann hücreleri nörotrofik faktörler salgılar ve bazal membran tarafından sınırlanarak longitudinal kolonlar şeklinde birleşerek "**Bunger bandı**"nı oluştururlar.<sup>50</sup> Periferik bağlantıyı yapan tomurcuklardan aksonlar olgunlaşır. Schwann hücreleri rejenerasyonun bir sonraki aşamasında rejenere olan akson çevresindeki miyelin kılıfı oluşturmak ve aksonal rejenerasyonu destekleyen ekstraselüler proteinler salgılanmaktadır. Rejenerasyonun başlangıcında proksimal segment tomurcuklanma alanında oluşan akson sayısı distaldeki akson sayısından fazla olup rejenerasyon tamamlandığında ise bu sayılar eşitlenir. Proksimal segmentteki periferik bağlantıyı yapamayan tomurcuklar dejenere olur.<sup>50</sup>

### **Periferik sinir iyileşmesi ve etkileyen faktörler**

Periferik sinir sistemi yaralanması sonrası sinir iyileşmesi birbirini takip eden karmaşık ve kompleks nörokimyasal reaksiyonlar zincirinden oluşmaktadır. Travma sonrası tam kat olmayan periferik sinir yaralanma alanına ilk olarak kan elemanları ve makrofajları ihtiva eden fibrin pıhtı ile dolar. Bu pıhtı sinir iyileşmesini arttıran, yüksek nörotropik aktivite gösteren, sinir uçlarından salgılanan çözülmüş faktörler içermektedir. İlk günlerde fibrin yaralanmanın proksimal ve distal uçları arasında sinirin uzun eksenini boyunca bir matriks köprü oluşturmaktadır. İkinci haftada SH, fibroblastlar ve boşluğa doğru büyüyen kapillerler oluşur.<sup>51</sup> Rejenerasyon zamanı yaralanmanın proksimal ucundan oluşan aksonlar bu matriksin içerisinden geçerek distale ulaşır ve sonrasında SH miyelinizasyonunu başlatır.<sup>52</sup> Periferik sinirde segmental defekt varlığı ve tam kat yaralanmalar zamanı ise sinir uçları arasında kılavuz yapıların olmaması nedeniyle spontan iyileşme beklendiğinden, aksonların yanlış yönlere meyil ettiği gözlemlenebilir. Bu ise iyileşmeme veya patolojik iyileşme ile sonuçlanır.<sup>51-52</sup> Bazı spesifik faktörler tanımlanmıştır ki bunlar, sinir iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir. Bu faktörler 4 ana grupta değerlendirilebilir.

1. Matriks faktörleri
2. Metabolik ve diğer faktörler
3. Nörotrofik faktörler
4. “Neurite-promoting” faktörler



## **Matriks faktörleri**

Sinir yaralanması sonrası yapılan onarımın erken döneminde proksimal ve distal uçlar arasındaki boşluğu fibrinojen ve fibronektinden oluşan bir fibrin matriks doldurur. Kesilen sinir uçları tarafından oluşturulan bu fibrin matriks yapılar, uçlar arasındaki açıklığa SH ve diğer hücrelerin migrasyonunu kolaylaştırır. Bu da fibrin matriksin ilavesi ile erken dönemde sinir rejenerasyonunu hızlandırmaktadır.<sup>53</sup>

## **Metabolik ve diğer faktörler**

Birçok metabolik faktör sinir iyileşmesini olumlu yönde etkiler. Adrenal hormonlar, insülin, somatomedinler, gangliozidler, katalaz, östrojen, testosteron, tiroid hormonları, kas bazal membranı ve elektriksel uyarılar gibi faktörleri bunlara örnek olarak gösterilebilir. Sinir rejenerasyonunda kritik rol oynayan ana hücrelerden biri makrofajdır. Sinir yaralanması sonrası distal segmentteki akson dejenerasyonuna ve miyelin debrislerinin temizlenmesine yardım eder. Makrofajların eksternal uygulanmasıyla aksonal gelişimin artırılabilirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>54</sup> Salgıladıkları faktörler ile sinir gövdesindeki nöron dışındaki hücreleri etkiler ve dorsal kök ganglionlarındaki sinir hücrelerinin aktivasyonuna yol açarlar.<sup>54</sup>

## **Nörotrofik faktörler**

Nörotrofik faktörler farklı kaynaklardan salgılanan, sinir hücresinin sağ kalımında ve büyümesinde rol alan makromoleküler yapıda proteinlerdir. Yaralanma alanındaki sinir ucu tarafından aksone alınıp retrograd transport ile nöron gövdesine taşınırlar ve burada etkilerini oluştururlar. Bu maddelerin dışarıdan verilmesiyle de sinir iyileşmesinde değişik derecelerde iyileşmelerin olduğu yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir.

Nörotrofik faktörleri 3 gruba ayırabiliriz.

**Nörotrofinler:** Bunlara nörotrofin – 3, 4, 5, 6, sinir büyüme faktörü - NGF (nerve growth factor) , beyin kaynaklı büyüme faktörü - BDNF (brain - derived neurotrophic factor) örnek göstere biliriz. Nörotrofinler “p75” olarak adlandırılan düşük affiniteli NGF reseptörlerine ve yüksek affiniteli tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak etkilerini oluştururlar. Nörotrofinler etkilerini tirozin kinaz reseptörleri (nöron membranında 3 tip tirozin kinaz-trk reseptörü vardır) aracılığı ile gösterirler. Sinir büyüme faktörü (NGF) ilk identifiye edilen nörotrofik faktör olup yüksek affiniteli reseptör içeren (trkA) nöronları uyararak akson filizlerinin uzamasını, nöronal sağkalımını ve dorsal kök hücreleri ile sempatik ganglion hücrelerinden transmitter salınımının kontrolünü sağlar. NGF, duyu ve sempatik sinirler tarafından inerve edilen dokulardan salınır. Motor nöronlarda trkB ve trkC reseptörleri bulunduğu için NGF sadece duyu

nöronları üzerinde etkilidir. Motor nöronlar üzerinde bu etkiyi trkB ve trkC reseptör afinitesi olan beyin kaynaklı büyüme faktörü( BDNF) sağlamaktadır. BDNF, motor nöronların hücre ölümlerinin önlenmesini ve doğal hücre ölümünden itibaren motor nöronların gelişimini destekler. NT-3, trkC ve NT-4/5, trkB reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler. Nörotrofin-6, nörotrofin ailesinin son zamanlarda tanımlanan üyesidir. Motor nöronlar üzerindeki etkisi bilinmemekle beraber duyu nöronları ve genç sempatikler üzerinde NGF'e benzer çeşitli etkilere sahiptir.<sup>56-57</sup>

**Nöropoetik sitokinler:** İnterlökin-6 (IL-6), silier nörotrofik faktör ( CNTF) ve lökemi inhibitör faktör- ( LIF ) bu gruba dahil olan sitokinlerdir. CNTF astrosit ve Schwann hücrelerinde yüksek düzeylerde bulunur. Sinir yaralanmaları sonrasında ortama salgılanarak motor nöron ölümünü engellediği ve aksonal büyümeyi hızlandırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bunların dışında CNTF, miyojenik faktör olarak da bilinmektedir.<sup>55</sup> LIF (Leukemia inhibitory factor) - schwann hücreleri tarafından salgılandıkları düşünülmekte olup, sempatik nöronlardaki aktivitesinin CNTF ile oldukça benzer olduğu gösterilmiştir. Sinir yaralanma alanına uygulandığı zaman kas kitlesinde ve kasılma gücünde de artışın yanı sıra, sinir rejenerasyonunu ve miyelinizasyonunu artırdığı görülmüştür.<sup>58</sup>

**TGF ailesi:** Glia Kaynaklı Nörotrofik Faktör-GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) , TGF-b1, TGF-b2 ve TGF-b3 bu gruba dahildirler. GDNF pek çok nöron popülasyonunda saptanmış olan potent bir nörotrofik faktör olup, motor nöronlarından elde edilebilir ve kolinerjik matürasyonu destekler. Hem duyu hem de motor periferik sinirlerde sinir yaralanması sonrası doğal olarak gelişebilecek hücre ölümünü engeller.<sup>58</sup> Kronik periferik sinir yaralanmalarında GDNF seviyyelerinde daha belirgin artış olduğu görülmüştür. TGF, 1983 yılında plasentadan bulunmuştur ve fibroblast proliferasyonunu artırdığı izlenmiştir. Yara iyileşmesinde olduğu gibi nöral hücreler üzerinde faydalı etkileri olduğu izlenmiştir. T-lenfosit, trombositler, aktive alveolar makrofaj, monosit gibi vücuttaki farklı hücrelerden sentezlenebilir. Periferik sinir yaralanmaları zamanı travma alanında olan schwann hücreleri ve makrofajlardan da salgılanabilir. TGF-  $\beta$ 1 ve TGF-  $\beta$ 2'nin yapılan çalışmalarda SH üzerinde güçlü mitojenik etkilerinin olduğu görülmüştür.<sup>59</sup> Travma alanında anjiogenezi hızlandırıcı ve kemotaktik etkileri de vardır.

### **“Neurite-promoting” faktörler**

Sinir kültüründe SH'nin bazal laminasına, polikatyonik kültür substratına in vivo olarak bağlanan glikoprotein yapıda olan ve aksonal filizlerin uzamasını güçlü şekilde uyaran faktörlerdir. Fibronektinin ve laminin hücre tutunmasını artırdığı ve bu sayede aksonal rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir.<sup>60</sup> Lamininin hücre tutunmasını artırma etkisinin fibronektine göre daha fazla olduğu izlenmektedir. Gelişim gösteren nöronlarda bulunan N-cadherin ve

“Neural Cell Adhesion Molecule: ”N-CAM” hücre adezyonunu artıran membran glikoproteinleridir.<sup>53</sup>

Bunların dışında periferik sinir yaralanmalarını olumlu yönde etkilediği bulunan faktörlere FGF, PDGF, EGF, VEGF, IGF gibi büyüme faktörlerini örnek gösterebiliriz. Deneysel çalışmalarda distal segmentin rejenerasyon hızının aksonotmezis tipi yaralanma sonrası 3,0–4,5 mm/gün, nörotmezis tipi yaralanma sonrası 2,0–3,5 mm/gün olduğu saptanmıştır. İnsanlarda ise ortalama aksonal rejenerasyon hızı günde 1–2 mm’dir.<sup>24</sup> Distalden proksimale doğru ilerledikçe rejenerasyon hızı artmaktadır. Rejenerasyon hızı, hasar alanının sinir hücre gövdesine uzaklığı ile ters orantılıdır (**Tablo 3.**).<sup>39</sup>

<b>Sinir hasar bölgesi</b>	<b>Günlük rejenerasyon hızı</b>
Üst kol	8.5 mm/gün
Proksimal ön kol	6 mm/gün
El bilek	1–2 mm/gün
El	1–1.5 mm/gün

**Tablo 3:** Üst ekstremitede sinir hasarı bölgesine göre rejenerasyon hızları

### **Sinir yaralanmalarının onarımı**

Periferik sinir yaralanmalarında sinir onarımı, zamanına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır:<sup>61</sup>

1. Primer onarım (ilk 48 saat içinde)
2. Geç primer onarım (7 güne kadar)
3. Sekonder onarım (7 günden daha geç)
4. Geç sekonder onarım (3 aydan sonra)

Yapılmış olan deneysel araştırmalar da, 1-3 haftada yapılmış olan sinir onarımların geç yapılan onarımlara göre daha hızlı lif gelişiminin olduğu izlenmiştir. Buda erken onarımın akson gelişimi üzerine olumlu etkiye sahip olma ihtimalinin bir göstergesidir.<sup>61</sup> Ayrıca primer onarımla karşılaştırıldığında geç primer onarımın avantajlı olduğunu destekleyen klinik veri yoktur. Erken primer onarım, sinir onarımı ile ilgili hala altın standarttır. Aşağıdaki durumlarda primer sinir onarımı tercih edilmektedir.

1. Eşlik eden başka yaralanma olmaması
2. Sinir yatağının kanlanması iyi olması
3. Keskin sinir kesileri
4. Yaralanmaların minimal kontaminasyonu
5. Cerrahiyi yapacak ekip ve aletlerin yeterli olması

## 6. Cerrahiye engel komorbidite olmaması

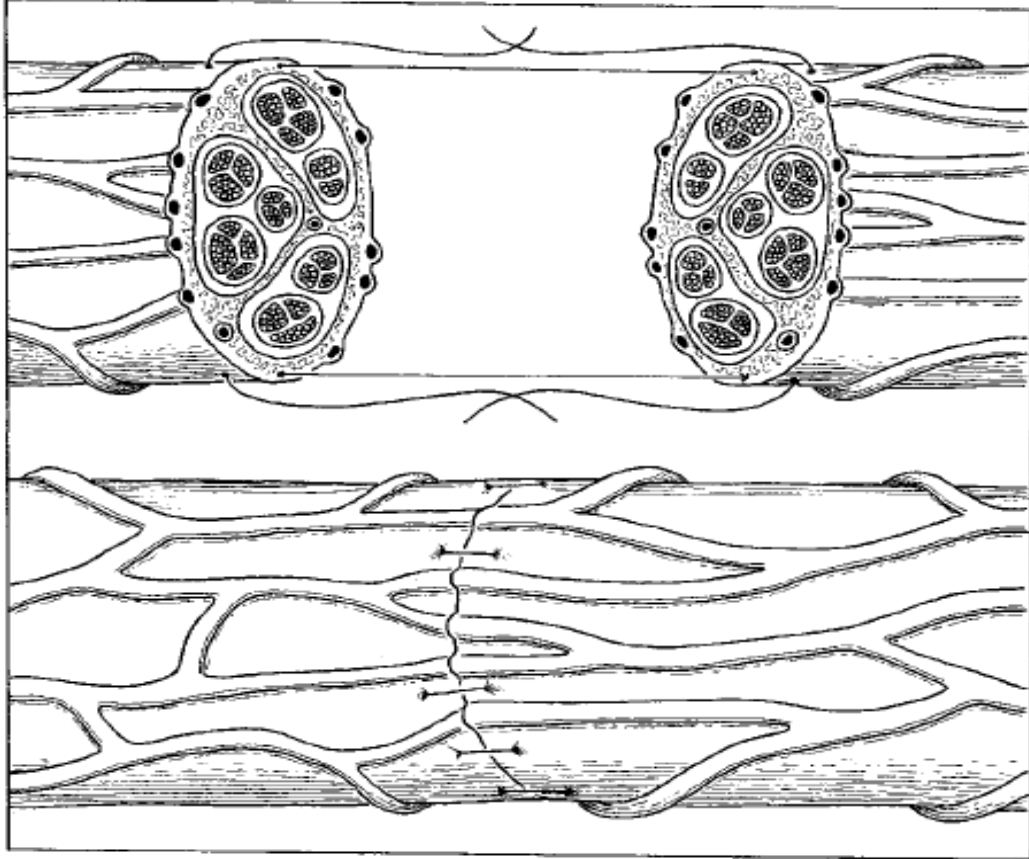
Onarım zamanı ana amaç rejenerasyon gösterecek olan lifleri düzgün bir şekilde yaralanma distalindeki uygun çevreye istikamatlendirmek ve onarımı yaparken operasyon alanındaki sinir liflerindeki kaybın minimal olmasını sağlamaktır.<sup>55</sup> Yaralanma sonrası onarımın gecikmesi rejenere olan aksonların ve endonöral tüplerin çaplarının küçülmesine, fibrozis nedeniyle fasiküllerin ve epinöral damarların belirlenmesinin zorlaşmasına, aksonların matürasyon yeteneğinin kısıtlanmasına ve sonuç olarak geri dönüşümsüz son organ değişikliklerine yol açabilmektedir. Yaralanma sonrası distal ve proksimal sinir uçlarında retraksiyon gelişmektedir ki bu da geç onarım zamanı onarım hattında iyileşmeyi kötü etkileyecek bir gerginlikle sonuçlanır. Primer onarımın mümkün olmadığı durumlarda bazen sekonder onarım yapılır. Bu zaman planlanan sekonder operasyona yardımcı olmak için sinir uçları kabaca birbirine tutturularak elastik retraksiyon engellenmelidir. Siyatik sinir kesilerinde 8–14 cm, el bileği seviyesinde median ve ulnar sinir kesilerinde 2–4 cm kadar retraksiyon meydana gelmesi beklenir. Geçen süre ile birlikte retraksiyon miktarı artar ama onuncu günden sonra sabit kalır. Denervasyon süresinin 18-24 aya kadar uzadığı durumlarda kas dokusundaki geri dönüşümsüz değişiklikler görülür. Bu sebepten 18-24 aydan sonraki onarımlarda son organ fonksiyonlarının geri dönmediği bilinmektedir.<sup>62</sup> Denervasyona karşı duyu organlarının ise daha dirençli olduğu bildirilmiştir.<sup>39</sup> Fasiküllerin sayısı ve büyüklüğü, fonksiyonel lokalizasyon, motor ve duysal sinir liflerinin karışım miktarı onarım tekniklerinin belirlenmesinde ana rol oynarlar. Sinir onarımı zamanı hem proksimalde hem de distalde sinir eksplorasyonu en fazla 8 cm kadar yapılır. Toplamda 16 cm üzerinde yapılmış olan eksplorasyon sinir dolaşımını boza bilir. Sinir onarımında değişmeyen bazı temel prensipler vardır. Bunlar:

- Ameliyattan önce detaylı motor ve duyu muayenesinin yapılması
- Uygun ortamda mikrocerrahi eğitimi almış ekip ve ekipmanla operasyonun planlanması
- Gerilimsiz bir onarım yapılması
- Şartlar uygunsa primer onarımın yapılması
- Atravmatik cerrahi uygulanması
- Distal ve proksimal sinir uçlarında iyileşme sağlanacak şekilde yeterli debridmanın yapılması
- Primer onarımın başarılı olduğuna inanılmadığı durumlarda onarım 3 hafta kadar ertelenmesi (sinir dokusunda kayıp varsa, gerilme tipi sinir yaralanmalarında veya yaygın ezilme tarzı yaralanmalarda )
- Gerilimsiz bir onarım mümkün değilse diğer seçeneklerin değerlendirilmesi
- Postoperatif erken dönem bakım ve uygun fizik tedavinin düzenlenmesi

Güvenli bir onarımdan sonra postoperatif erken hareket ile erken dönemde oluşacak yapışıklıklar önlenebilir.<sup>63</sup>

### Onarım teknikleri: Uç Uca Nörorafı

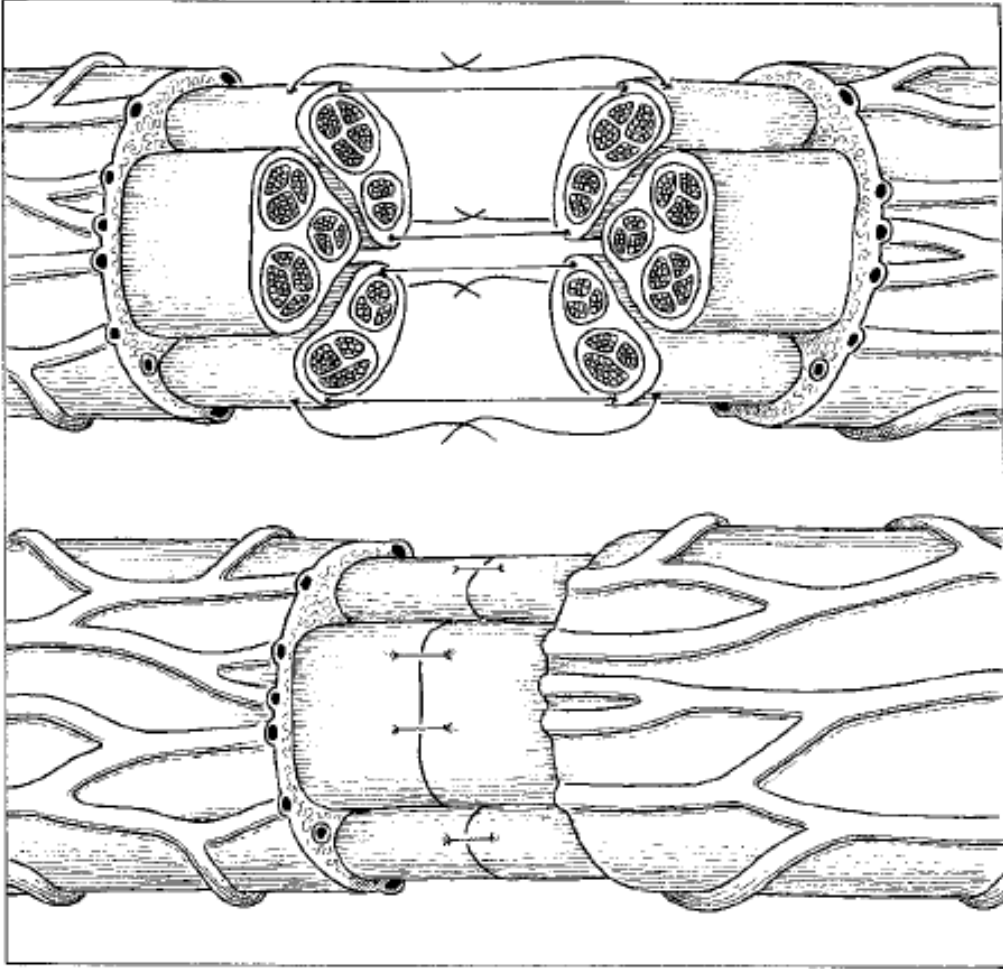
**Epinöral onarım:** Distal ve proksimal sinir ucu atravmatik zona kadar debride edildikten sonra vasküler ve fasiküler yapılar uc uca gelecek şekilde epinöral sütürler konarak koaptasyon sağlanır (**Resim 8**).



**Resim 8:** Epinöral onarım (Adapted with permission from Lundborg G: *Nerve Injury and Repair*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 199-200.)

Bu onarım zamanı sinir fasikülleri dışarı çıkmasın diye konmuş olan sütürler fazla sıkılmamalıdır.<sup>64</sup> Basit olması, kolay öğrenilebilir olması, sinir içerisinde yabancı cisim bırakılmaması, intranöral yapıların sağlam kalması, küçük büyütmelelerde çalışılabilir olması ve kısa sürede yapılabilmesi nedeniyle diğer tekniklere nazaran avantajlıdır. Dikiş sayısı mümkün olan en az sayıda, gerginlik yaratmayacak ve sinir uçlarını karşı karşıya getirecek şekilde olmalıdır. Genelde küçük çaplı sinirler 9,0 ve 10,0 naylon, büyük çaplı sinirlerde 8,0 naylon sütür kullanılmaktadır.

**Grup Fasiküler onarım:** Bu onarım genellikle daha proksimalde motor ve duyu fasiküllerinin beraber seyrettiği sinir yaralanmalarında tercih edilmektedir. Onarıma başlamadan önce distal ve proksimal sinir uçlarındaki fasiküller değerlendirilir ve bu fasiküller 3-4 mm diseke edilir. Sonra sütür, perinöriyuma hasar oluşturmayacak şekilde, fasikül gruplarının çevresindeki rezidüel epinöriyumdan geçilir. Genellikle her bir grup koaptasyonu için 2-3 adet dikiş kullanılır. **(Resim 9)**



**Resim 9:** Grup fasiküler onarım (Adapted with permission from Lundborg G: *Nerve Injury and Repair*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 199-200.)

**Fasiküler (Perinöral) onarım:** İntranöral diseksiyon ile proksimal ve distal güdükteki fasikül grupları ortaya konduktan sonra uygun gruplar karşılıklı getirilerek fasikül grubu etrafındaki internal epinöriyumlar karşılıklı sütüre edilir. Her fasiküle bir dikiş veya 180 derece açı ile ikinci bir dikiş konulabilir. İlk kez Bora tarafından 1967 yılında tanımlanmıştır. Tekniğin en önemli ve zor yönü fasiküllerin uygun eşlerini saptamaktır. İntraoperatif elektrodyagnostik yöntemler ile ilk 72 saatte yapılan periferik sinir yaralanmalarının onarımı

zamanı motor ve duyu sinirleri birbirinden ayrılabilir. Hatalı fasiküler onarımına bağlı motor aksonlarda fonksiyon kaybı kaçınılmaz olsada, duyu aksonlarındaki bu durum kortikal yeniden tanımlama ile önlenir. Sinir dokusu içerisindeki fazla dikiş materyalinin yarattığı yabancı cisim reaksiyonu sonucu artan intranöral fibrozis riski ve daha fazla eksplorasyon gerekliliği perinöral onarım yönteminin en önemli dezavantajıdır.<sup>55</sup> Epinöral, perinöral veya grup fasiküler onarım yöntemlerinin birbirlerine bariz bir üstünlüğünün olmadığı yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>39</sup>

## **Uç Yan Nörorafi**

Hasarlı sinir gövdesi proksimal segmentinin yaralanma sonrası olmadığı durumlarda yapılan bir yöntemdir. Viterbo ve arkadaşları tarafından 1992 yılında ilk kez tanımlanmıştır. Araştırmalar deneysel seviyede yapılmıştır. Araştırmaların sonucu olarak duyu lifleri gelişimi ile birlikte, minimal motor lif gelişimi gözlenmiştir. Sağlam sinir gövdesine komşu olan hasarlı sinirin distal ucu uç-yan olacak şekilde koaptasyonu sağlanmıştır. Distal segmenti yeniden inervasyonu donör sinirden gelen aksonal filizlerle sağlanır.<sup>61</sup>

## **Sinir Greftleri**

Periferik sinir yaralanması sonrası sinir dokusunda oluşan hasar veya doku kaybına bağlı olarak primer onarımın mümkün olmadığı defekt boyutunun 2,5 cm'nin üzerinde olduğu durumlarda altın standart yöntem otolog sinir grefti ile sinir rekonstruksiyonudur.<sup>65</sup> Motor sinirlerin rejenerasyon kapasitesinin duyu sinirlerine oranla daha iyi olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, sinir defektlerinin onarımında motor veya miks sinirlerin greft olarak kullanılması saf duyu sinir greftlerinden daha başarılıdır.<sup>66</sup> Bu tip otolog sinir greftlerin myelinli olması ve schwann hücreleri ile birlikte bazal membranın konduit fonksiyonu göstermesi rejenerasyonun daha iyi olmasını sağlar. SH tarafından sentezlenen nörotrofik faktörlerinin de, bu rejenerasyona katkısı olduğu düşünülmektedir. Bunun için sağlam bir sinir sakrifiye edilmelidir. Genellikle ilk tercih sural sinir, ikinci seçenek ise medial antebrakial kütanöz sinirdir. Diğer seçenekler ise lateral antebrakial kütanöz sinir, C4'ün duyu dalları, süperfisial radial sinir ve lateral femoral kütanöz sinirleridir. Posterior interosseöz sinirlerin distal kısımları dijital sinir defektlerinin rekonstruksiyonu için uygun bir seçenektir.<sup>67</sup> Tamamı wallerian dejenerasyona uğrayan otolog sinir greftinin aksonların büyüme konisi için önemli olan bağ doku çatısı kalıcıdır. Sinir defekti ile beraber yumuşak doku defektleri ile seyreden durumlarda vasküler pediküle sahip sinir greftleri kullanılır. Bu greftler ulnar ve sural sinirden elde edilir.<sup>68</sup> Literatürde sinir prefabrikasyonu yapılarak sinir defektlerinin rekonstruksiyonu ile ilgili yayınlarda bulunmaktadır. Lateral aksonal tomurcuklanma yoluyla sinir

rejenerasyonu sonucu elde edilir.<sup>69</sup> Sadece deneysel çalışmalarda kullanılmış olan allogreftler, doku reddinden kaçınmak için ağır immünsüpresyon gerektirmesi ve aksonal rejenerasyon başarısızlığı nedeniyle kullanımı kısıtlı kabul edilmektedir. Son zamanlarda, doku mühendisliği teknikleri kullanılarak antijenitesi azaltılmış ve FK-506 gibi immünsüpresif ajanlar ile monoklonal antikör tedavilerinin rutin uygulamalar arasına girmesi ile daha az selüler allogreftlerin ortaya çıkarılması ile sinir otogreftlerine kuvvetli birer alternatif olmaya başlamışlardır.<sup>68</sup>

## **Sinir İletkenleri**

Altın standart olarak günümüzde hala sinir grefti kullanılmasına rağmen bazen kısıtlı sinir greft alanları ve donör saha morbititesi nedeniyle, farklı dokular ve yapay mazemeler sinir iletkeni olarak kullanılmaktadır.

Sinir iletkenleri, otolog doku greftleri(sinir, ven, arter, kas, tendon, epinöral veya mezotelial kılıf), nonotolog/aselüler greftler(ince bağırsak mukozası, amnion zarı, asellüler allogreft, xenogreft), sentetik sinir iletkenleri(emilebilen veya emilemeyen sentetik iletkenler, elektriksel aktif iletkenler) ve sentetik olmayan sinir iletkenleri(ekstrasellüler matrix proteini içeren materyaller, fibrin veya fibrinojen içeren materyaller, hiyaluronik asid içerikli materyaller, agaroz, aljinat), olarak farklı gruplara ayrılmışlardır.<sup>51</sup> Yapılmış olan çalışmalarla yukarıda gösterilen farklı sinir iletkenlerinin bir birlerine olan avantaj ve dezavantajları ortaya konulmuştur. Emilebilir ya da sentetik tüm sinir tüpü modellerinin temel sorunu biyolojik geçirgenliğin sağlanamamasıdır.<sup>70</sup> Diğer sorunlar: yabancı cisimlere karşı vücudun oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonu, temin edilmesinin zor olması, maliyet ve hipersensitivitedir. Dijital sinir onarımında ven grefti kullanımının en uygun yöntem olduğu literatürde gösterilmektedir.<sup>71</sup> Uzun ven greftlerinde oluşan kollaps nedeniyle iyi sonuçların ancak 3 cm ve altındaki sinir defektlerinin onarımında elde edilebildiği yapılmış olan deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>72</sup> Gelişen bu kollapsı engellemek için bazı çalışmalarda ven greftinin içerisine kas dokusu veya doğranmış sinir greftleri konmuştur ve bu kombine teknikle 3 cm'nin altındaki defektlerde iyi sonuçlar elde edilmiştir.<sup>73-74</sup> Ancak 3 cm'nin üzerindeki sinir defektlerinin onarımında başarı oranının düşük olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak sinir kondüitlerinin kullanıla bilmesi için bazı özellikler'e sahip olması gerekmektedir. Bunlar:

- minimal inflamatuvar uyarı
- biyoyıkılabilirlik
- düşük antijenite
- yapımının kolay olması
- çevre dokular ile biyouyumluluk
- aksonal rejenerasyonun kondüit boyunca devam edebilmesi



- kompresyon potansiyelinin olmaması
- teknik olarak kullanımının kolaylığı
- ekonomik olması

Çeşitli yapıdaki kondüitlerin değişik başarı oranı deneysel çalışmalarda gösterilmesine rağmen klinik olarak sadece kas greftleri, ven greftleri, silikon tüp, kollajen tüp, poliglukolik asid tüpleri ve politetrafloroetilen tüpleri kullanılmıştır.

## **Damar Anatomisi ve Histolojisi**

Kan damarları dıştan içe doğru adventisya, media ve intima olarak üç tabakadan oluşur.

**Tunika Adventisya:** Tip I kollajen liflerin, fibroblastların ve uzunlamasına yerleşik elastik liflerin yoğun olduğu en dış tabakadır. Nervi vasorumlar ve vaso vasorumlarda bu tabakada bulunur.

**Tunika Media:** Elastik lifler, düz kas hücreleri ve elastik membranları içerir. Düz kas hücreleri tarafından fibröz elementler ve matriks sentezlenmektedir. Elastik ve kollajen fibriller ile proteoglikanlar farklı miktarlarda düz kas hücreleri arasında bulunur.

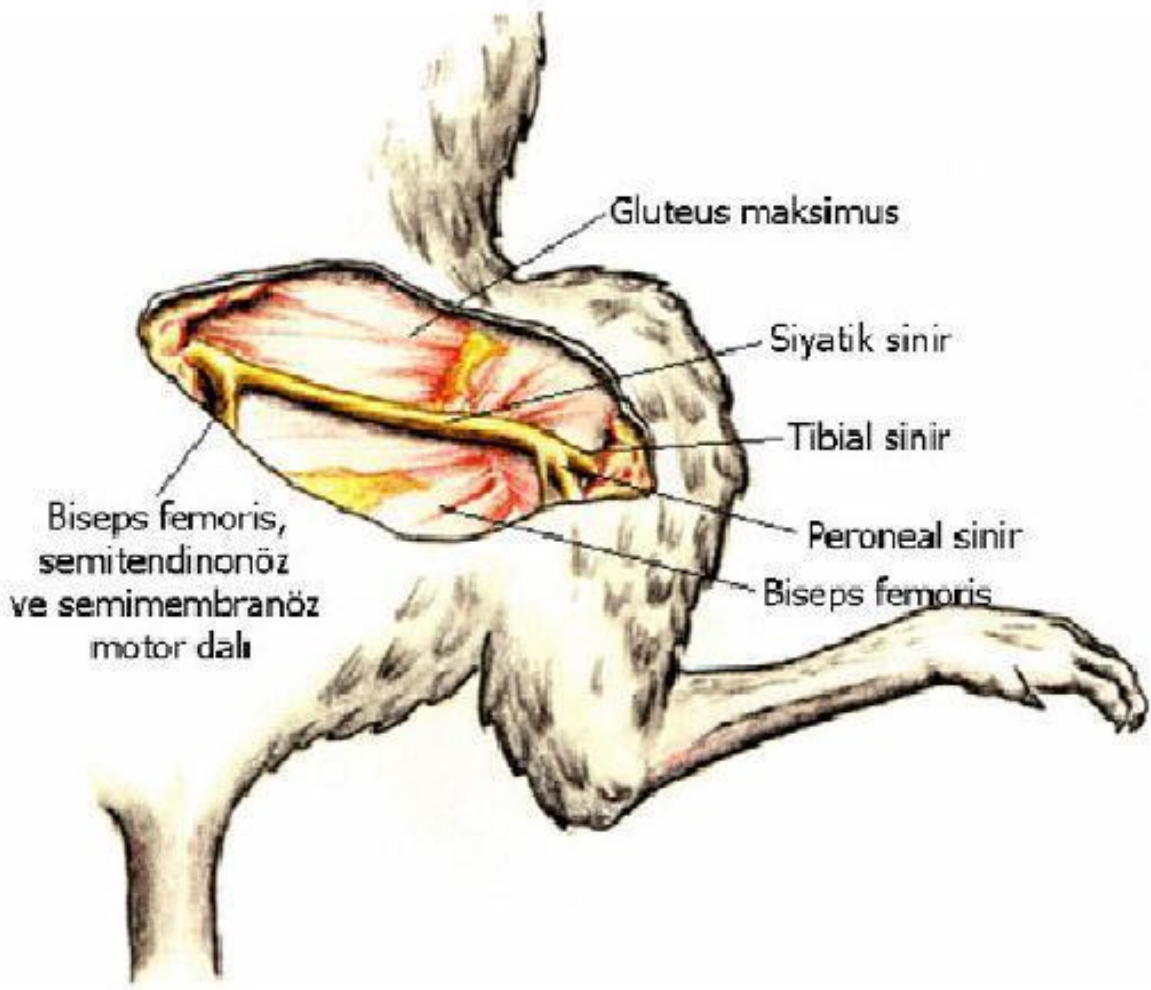
**Tunika İntima:** Üç farklı tabakadan oluşur. Bunlar, endotel hücre dizisi, bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokusundan oluşan subendotelial tabakadır. Laminin, endotelin, nitrik oksit, tip II, IV, V kollajenleri ve Von-Willebrand faktörü endotel hücreleri tarafından sentezlenir. Yarı geçirgen bir tabaka oluşturmak gibi yaşamsal açıdan önemli ve kan akımının devamlılığının sağlanması gibi fonksiyonları da endotel hücreleri sağlarlar. Gevşek bağ dokusu ve düz kas hücreleri subendotelial tabakayı oluştururlar. Elastik fibrillerin yoğunlaşması ile membrana elastika interna bu tabakanın dış kısmında oluşur. Bu tabaka elastik liflerden zengindir. Bu da damarda olan lümenin daha uzak hücrelerin beslenebilmesi için besinlerin diffüzyonunu sağlayan pencerelerin oluşmasını sağlar. Venler ve büyük tip arterlerde ayırt edilemeyen bu yapı orta tip arterlerde belirgin bir şekilde görülür. Damar duvarına giren ve sık olarak dallanan vaso vasorumlarla tunika media ve adventisyanın derinlerdeki hücrelerin beslenmesi sağlanır. Vaso vasorumlar venlerde daha çok sayıdadır. Sebebi ise venlerdeki venöz kanın daha az oksijen ve besin maddesi içermesidir. Tunika intimadaki hücrelerin beslenmesi ise diffüzyonla damar içerisindeki kanla sağlanmaktadır.<sup>75-76</sup>

Damar içinde bulunan hem hücresel hemde biyokimyasal yapıların sinir iyileşmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Sinir rekonstrüksiyonunda kullanılan kondüitler içerisine vasküler yapılar konması, alandaki vaskülüritenin artırılması veya Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)'nin alana uygulanması artmış sinir rekonstrüksiyonu ile sonuçlanmıştır.<sup>83-84</sup> Diğer bir damar içi hücresel yapı olan trombositlerden ve büyüme faktörlerinden oluşan - Trombositten

zengin plazma (platelet rich plasma - PRP) periferik sinirlerin iyileşmesinde de potansiyel klinik bir uygulama olarak son yıllarda deneysel çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır.<sup>85</sup> Damarlarda bulunan östrojen, testosteron, tiroid hormonları, adrenal hormonlar, insülin, somatomedinler, gangliozidler, katalaz gibi vücudun biyokimyasal ürünlerinde sinir iyileşmesini olumlu yönde etkilediği, yapılmış olan klinik çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>53</sup> Organizmadaki dokuların ihtiyacı olan birçok madde (özellikle suda çözünür) kapiller zarındaki hücrelerarası porlar vasıtasıyla hücrelere ulaşmaktadır. Bu konuda dikkat edilmesi gereken nokta, değişik doku kapillerinin geçirgenlik özelliklerinin çok farklı olabileceğidir. Örneğin karaciğer kapiller sinuzoidlerinin geçirgenliği çok fazla olduğundan plazma proteinleri bile, su ve diğer maddeler gibi kapiller duvarından kolaylıkla geçebilmektedir. Ayrıca böbrek glomerül kapillerlerinin suya ve elektrolitlere geçirgenliği kas kapilleri ile karşılaştırıldığında 500 kat daha fazla olsa da, glomerul ve kas kapillerlerinin protein geçiriciliği neredeyse aynıdır. Kapillerlerdeki porların genişliği yaklaşık olarak 6-7 nanometredir. Kapillerler biyolojik materyallere geçirgen olmakla beraber, yukarıda gösterilen sinir iyileşmesi için gerekli hem hücresel hem de biyokimyasal yapıları bulundurmakta ve sinirlerle beraber son organlara kadar ulaşmaktadır.<sup>23</sup> Fakat bunlara rağmen sinir rekonstruksiyonu için arter ve kapiller yatağın kullanılması ile ilgili bir fikir oluşmamıştır.

### **Rat siyatik sinir anatomisi**

Ratlarda siyatik sinir L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinir demetlerinin birleşmesi ile oluştuktan sonra lumbosakral trunkustan çıkar. Genelde L5, L6 ve S1'den kaynaklanan liflerin birleşmesinden oluşmaktadır. Sıçanların en kalın periferik siniridir. Kuyruk sokumu ile iskiüm dorsal kenarı arasındaki oluktan ilerleyerek siyatik çentikten pelvis dorsaline çıkar. Diz eklemine proksimaline kadarki bu ilerleyişi sırasında biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarını inerve eden çok ince bir dal verir. Diz eklemine yakın tibial, peroneal ve sural dallar olmak üzere 3 dala ayrılır. Sıçanlarda bu mesafe ortalama 2 cm'dir. Peroneal sinir derin parmak fleksör ve gastroknemius kasları lateralinden geçerek ilk olarak peroneus longus sonra da yüzeysel ve derin peroneal dallar olarak sonlanır. Derin dal uzun parmak ekstansörlerini ve tibialis anterioru inerve ederken yüzeysel dalı ise peroneus brevis, peroneus longus ve parmak ekstansörlerini inerve eder. Tibial sinir ventrale doğru uzanıp ilk dalı olan sural siniri verdikten sonra gastroknemiusun iki başı arasından geçerek tibialis posterior, fleksör digitorum longus, plantaris, soleus, gastroknemiuslar ve fleksör hallucis longus kaslarını inerve etmektedir. Ayak bileğinin hemen süperiorunda medial ve plantar duyu dallarını vererek sonlanır.<sup>79-81</sup>



**Resim 10:** Sıçan Siyatik Siniri Anatomisi (Sargüney Y: 20 Periferik Sinir Yaralanmalarının Onarımında Trombositten Zengin Plazma'nın Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, S: 42 2006)

### **Rat alt ekstemite arteryel anatomisi**

Ratlarda ana iliak arter hipogastrik trunkus ve eksternal iliak arter olarak iki ana dala ayrılır. Eksternal iliak arter inguinal ligaman seviyesinde femoral arter olarak devam eder. İlk verdiği dal yüzeyel sirkumfleks iliak arterdir ki, bu da iliopsoas ve kuadriseps femoris kaslarını besler. Sonraki dallardan yüzeyel epigastrik arter kasık ve karın fleplerini, muskuler dal grasilisi, genu suprema ise diz eklemi ve tibiya kan dolaşımında rol alırlar. Murphy dalı (profunda femoris arter) femurun ve femoral bölge kaslarının beslenmesini sağlar. Femoral arterin adduktor kanaldan derine giden dalı popliteal, yüzeyel olarak aşağı kadar izlenen dalı ise safen arter olarak adlanır. Popliteal arterin verdiği en büyük dallar olan kaudal femoral arter, süperfisyal süral arter, ortak süral arter ve bunlar dışında medial, lateral, süperior ve inferior genikuler dallara beraber diz eklemi, diz altı kaslar, diz altı kemiklerin ve bacak arkası cilt dokusunun dolaşımını sağlarlar. Ayrıca biceps femoris, semitendinosus, gastroknemius ve

soleus kaslarının beslenmesinide yukardaki damarların oluşturduğu damar açı sağlamaktadır. Popliteal arter anterior ve posterior tibial arterlere ayrılarak sonlanır. Diz altı bölgesi kaslarının ve ayak bileğinin dolaşımı sağlarlar. Anterior tibial arter ayak sırtına indikten sonra popliteal arterin büyük dallarından biri olan yüzeysel süral arterle beraber dorsalis pedis ve dorsal metatarsal arterleri oluştururlar. Safen arterin devamı plantar metatarsal arterdir.<sup>77</sup>



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji, Patoloji ve Bioistatistik bölümlerinden destek alınarak, 25.07.2019 tarihli ve KOÜ HADYEK 7/3-2019 sayılı etik kurul onayı sonrası Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Biriminde (KOÜ-DETAB) gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Biriminden (KOÜ-DETAB) sağlanan, ortalama yaşı 8 hafta olan, ağırlıkları 250-375 g arasında değişen toplam 24 adet Sprague-Dawley cinsi genç-erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamın ve  $22 \pm 2$  C<sup>0</sup> sıcaklığın sağlandığı, nemi %60-70 oranında korunan uygun kafeslerde barındırıldı. Tüm sıçanlar operasyon sonrası bakım zamanı ayrı kafeslerde tek başına bırakıldı. Sıçanlara herhangi su kısıtlaması veya özel diyet uygulanmayıp, standart yemle beslenmeleri sağlandı. Çalışmamızda kullanılan hayvanlar günlük olarak gözlemlendi. Deney hayvanlarının tamamen sağlıklı olması, daha öncesinde herhangi bir deneysel çalışmada kullanılmamış olması dahil etme kriterleri olarak esas alındı. Hayvanın araştırma zamanı uyarılara belirgin derecede azalmış yanıt vermesi, %15'inden fazla kilo kaybetmesi, konvülsiyon ve epileptik davranışların ortaya çıkması, kendisine ve diğer hayvanlara zarar vermeye başlaması, geçmeyen ishal olması, beden ısısında daimi ve belirgin düşme olması (<34°C), solunum güçlüğüne olması, düzenli gıda ve su alamaması ve veteriner hekimin uygun görmemesi kriterleri araştırmadan çıkarılma kriterleri olarak esas alındı. Araştırma süresince prelinik hayvan çalışma ve araştırmaları ile ilgili standart prosedürlere sadık kalındı.<sup>78</sup>

### Çalışma gruplarının hazırlanması

Çalışma zamanı 30 adet sıçan kullanıldı. Bunların 24 adeti grupların oluşturulmasına, 4 adeti EMNG çalışmasının öğrenilmesine ve 2 adeti yürüme yolu öğrenilmesine ayrıldı. Randomize olarak 24 adet sıçan 8'erli 3 gruba ayrıldı. Grup 1, otogreft ile sinir onarımı yapılan, Grup 2, nörotüp ile sinir onarımı yapılan ve Grup 3, siyatik sinir proksimal ucunun femoral arter distal ucuna koapte edildiği gruplar olarak planlandı.

Anestezi için intraperitoneal 50 mg/kg Ketamine (Ketalar®, Pfizer Warner Lambert, Türkiye) ve analjezi için ise 15 mg/kg Xylasin kullanıldı. Birinci cerrahi basamakta sıçanların sol siyatik sinirinde, gruplarda planlanan şekilde mikroskop (Leica Standalone Kit HDMI A-A, RC3. Singapur) altında mikrocerrahi tekniğe uygun olarak 9,0 nylon(Ethicon,) sütürlerle yapıldı. Her üç grupta operasyonlar aynı cerrah tarafından yapıldı.

Postoperatif olarak 4 gün boyunca insizyon hattında yara takibi, pansuman ve ağrı hissiyatı ile ilgili kontrolleri yapıldı. Kafesleri düzenli olarak temizlendi. Deney hayvanlarına 8 haftalık sinir iyileşmesi beklendikten sonra fizyoloji laboratuvarında yürüme testi yapıldı. İkinci cerrahi basamakta, önce deneklere EMNG (elektromiyonörografi) yapılması sonra deneklerden histopatolojik inceleme için örnek alınması ve nihayetinde sakrifiye edilmesi planlandı.

### **Araştırmada Kullanılan Alet ve Malzemeler**

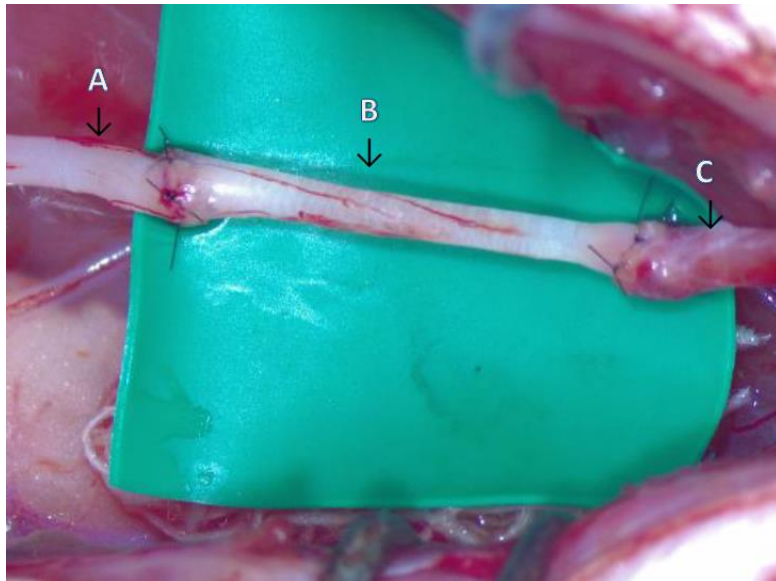
- 9,0 nylon dikiş (ethicon, US LLC)
- 8,0 propilen
- 4,0 ipek sütün
- 5,0 vicril sütün
- Adson penset
- Kaba makas
- İğne tutucu (portegü)
- Mikromakas
- Mikro dilatator penset
- Dişsiz mikropenset
- Mikro iğne tutucu (portegü)
- Mikro damar klembi
- Pilli el koteri
- Ketamin 15 numara bistüri
- Xylazine (Rompun)
- HCL (Ketalar)
- Genta 80 mg/2 ml
- EMNG yapılması için Power(ML870) Lab AD instrument cihazı
- Yürüme koridoru
- Metilen mavisi
- Povidon-iodin
- Formaldehid
- Enjektör 2 ml, 1 ml
- Nörotüp( 20 mm, NEUROLAC, The Netherlands)
- Traş makinesi
- Cetvel
- Flaster
- Steril gazlı bez
- Kumpas
- Teknik çizim kağıdı (10x100 cm)
- Dijital fotoğraf makinesi (Canon EOS 700D18-55 DC, Tayvan ):

▪Cerrahi mikroskop (Leica Standalone Kit HDMI A-A, RC3. Singapur)

### Cerrahi teknik

Deney hayvanlarının tümünde cerrahi işlem genel anestezi altında yapıldı. Preoperatif olarak subkutan 8mg/kg Gentamisin ile tek doz antibiyotik profilaksisi yapıldıktan 10 dakika sonra, tüm deneylerin sol alt ekstremitesindeki siyatik sinir rekonstrükte edildi. Grup 1 ve grup 2'deki deney hayvanları pron pozisyonda masaya sabitlenerek sol kalça ve uyluk bölgeleri traş edildi ardından povidon iyodür kullanılarak cerrahi saha temizliği yapıldı. İnsizyon iliak krest altından popliteal fossanın altına uzanacak şekilde planlandı. Biseps femoris kası intermuskuler septum boyunca küt diseksiyonla geçildikten sonra siyatik sinir eksplore edilerek ortaya kondu. Grup 3'deki deney hayvanları supin pozisyonda cerrahi masaya sabitlendi. Sol inguinal bölgeleri traş edildi, ardından povidon iyodür kullanılarak cerrahi saha temizliği sağlandı. Inguinal alandan femur distaline uzanacak şekilde insizyon yapıldı. Femoral arter eksplore edilerek ortaya kondu. M.semitendinosus küt diseksiyonla geçildikten sonra siyatik sinir eksplore edilerek hazırlandı.

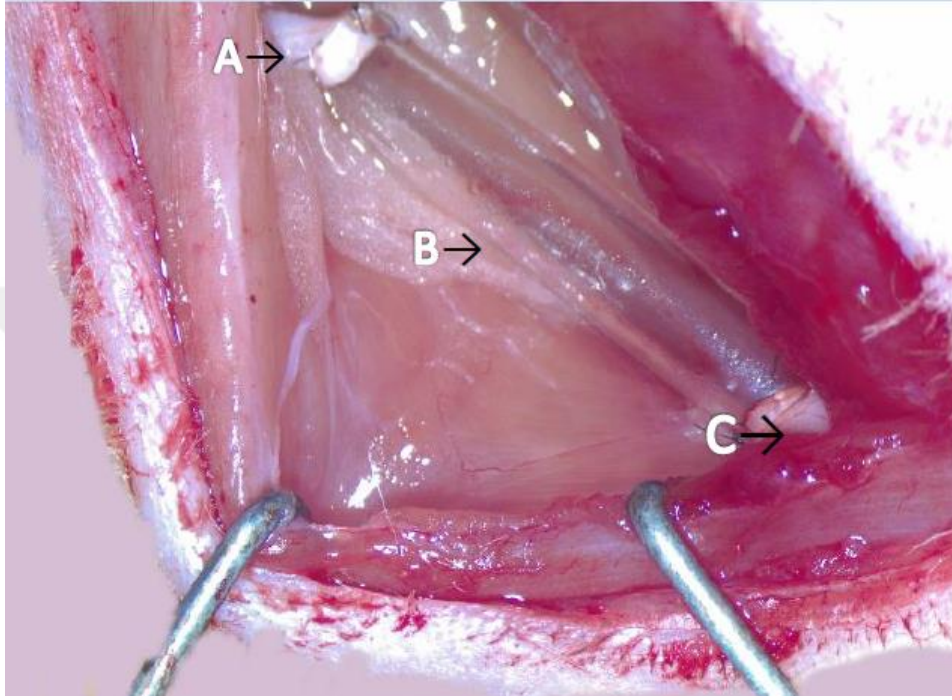
**Grup 1:** Bu çalışma grubundaki (n=8) adet deney hayvanının siyatik sinirinde 1 cm'lik sinir defekti oluşturulduktan sonra aynı yerden alınan otolog sinir grefti ile proksimal ve distal uçlarına 5 adet olmak üzere 9,0 nylon dikiş ile koapte edildi. Kas grubu 5,0 vicril ile onarıldı. Cilt 4,0 ipek sütün ile primer onararak birinci aşama tamamlandı. (**Şekil 1**)



**Şekil 1:** Otolog sinir grefti ile sinir defekti onarımı. İşlem bitiminin hemen sonrası görünüm. (A-siyatik sinir distali, B- otogreft konulan alan, C-siyatik sinir proksimali)



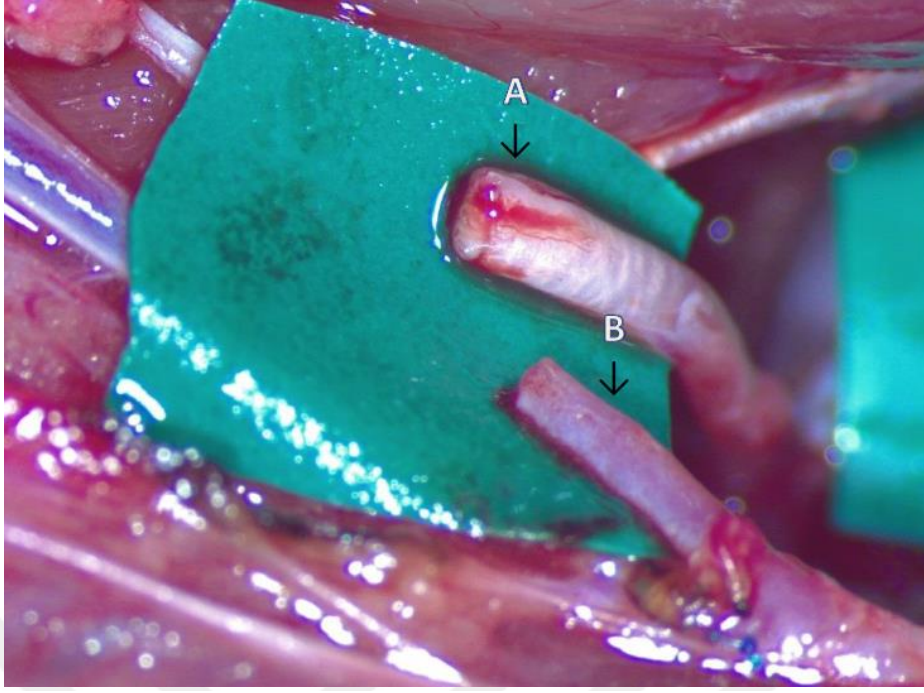
**Grup 2:** Bu çalışma grubundaki (n=8) deney hayvanının siyatik sinirinde 1 cm'lik sinir defekti oluşturulduktan sonra nörotüp kullanılarak proksimal ve distal uçlarına 5 adet olmak üzere 9,0 nylon dikiş ile suture edilerek sinir rekonstruksiyonu tamamlandı. Kas grubu 5,0 vicril ile onarıldı. Cilt 4,0 ipek suture ile primer onarılarak birinci aşama tamamlandı. ( **Şekil 2** )



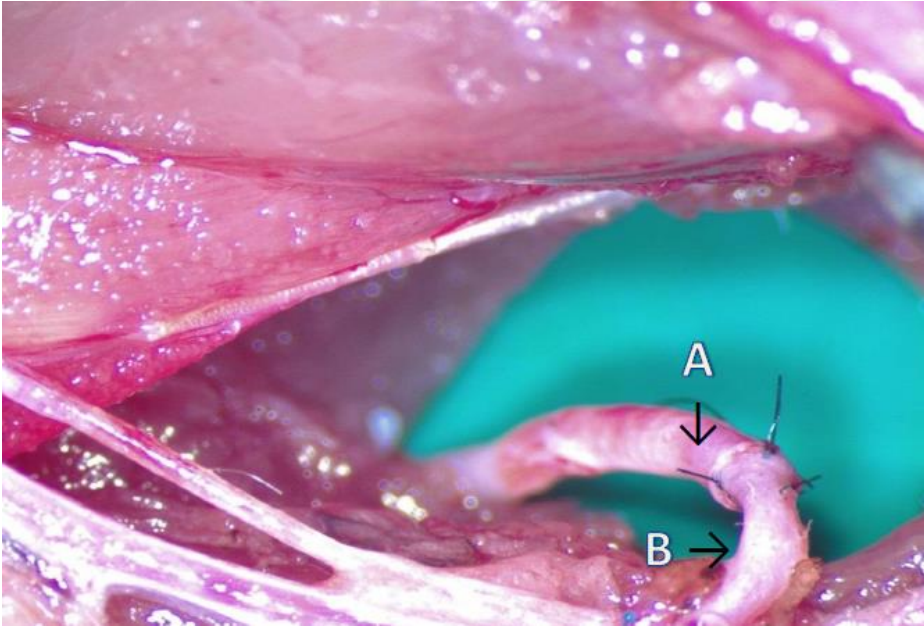
**Şekil 2:** Nörotüp ile sinir defekti onarımı. İşlem bitiminin hemen sonrası görünüm. (A-siyatik sinir distali, B- nörotüp konulan alan, C-siyatik sinir proksimali)

**Grup 3:** Bu çalışma grubundaki (n=8) deney hayvanının inguinal alanından başlayıp femur distalinde bitecek şekilde planlanan insizyonla girilerek önce femoral arter disseke edilerek serbestleştirildi. Sonra 8,0 etilenle proksimalde bağlandı. Arter bağlandığı alanın distalinden kesilerek femoral arterin distali serbestleştirildi. Ardından m. semitendinosus küt diseksiyonla ayrılarak siyatik sinir eksplore edilerek ortaya kondu. Diz eklemine yakın tibial, peroneal ve sural dallar ortaya konduktan sonra tibial ve sural dalları sakrifiye edildi. Siyatik sinirin peroneal dalının proksimal ucu ile femoral arter distal ucu arasında 5 adet olmak üzere 9,0 nylon dikiş ile suture edilerek kadaptasyon sağlandı. Kas grubu 5,0 vicril ile onarıldı. Cilt 4,0 ipek suture ile primer onarılarak birinci aşama tamamlandı. **Şekil (3,4)**





**Şekil 3:** Adaptasyona hazırlanmış olan sinir ve femoral arter. (A -siyatik sinir proksimali, B - femoral arter distali )



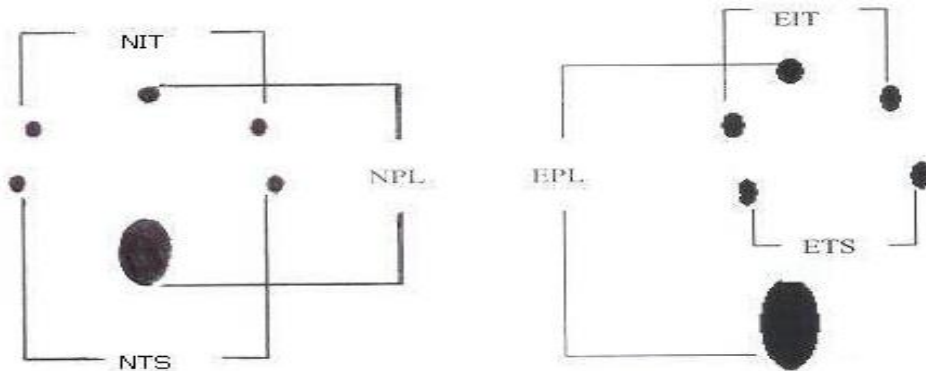
**Şekil 4:** Adaptasyon yapılmış olan sinir ve femoral arter. (A -siyatik sinir, B - femoral arter)

# DEĞERLENDİRME

Postoperatif takipte grup 1’de üç deney hayvanı ex oldukları için, grup 2’de bir deney hayvanı ex olması ve iki deney hayvanında ürogenital infeksiyon gelişmesi nedeni ile grup 3’te ise iki deney hayvanının ex olması ve bir deney hayvanında ise beklenenden fazla kilo kaybı olması nedeni ile çalışmadan çıkartılmıştır. Bu sebeplerden dolayı fonksiyonel ve histopatolojik değerlendirme yapılması için her bir grupta 5 deney hayvanı bulundu. Tüm gruplardaki deney hayvanlarının sol alt ekstremitelerine, deney protokolünde belirtildiği şekilde uygulanan cerrahi işlemden 8 hafta sonra ilk olarak yürüme testi uygulandı. Ardından sol (opere) ve sağ (sağlam) alt ekstremiteler elektromiyonörografik (EMNG) olarak değerlendirildi. Tüm deney hayvanları sakrifiye edilmeden önce sol taraf siyatik sinirlerinden histopatolojik inceleme için örnekler alındı.

## Yürüme Analizi

Bu değerlendirmeyi yapmak için fizyoloji labratuvarında 10x10x50 cm boyutlarında yürüme alanı olan ve 10x50x50 cm büyüklüğünde karanlık oda şeklinde sonlanan yürüme düzeneği hazırlandı. Deney hayvanları 8 haftalık iyileşmesi sonrası, yürüme düzeneğine her deney hayvanı için ayrı emici kağıtlar yerleştirildi. Deney grubu sıçanlarının her iki arka ayakları metilen mavisi emdirilmiş ıstampaya bastırıldıktan sonra yürütüldü.(Şekil 5) Oluşmuş olan ayak izlerinin kaydı ve ölçümleri (kumpas kullanılarak) yapıldı. Yapılmış olan ölçekler Bain-Mackinnon ve Hunter tarafından geliştirilen aşağıda verilen multiple lineer regresyon formülü yardımıyla değerlendirildi.<sup>86</sup> Siyatik Fonksiyon indeksleri (SFİ) hesaplandı.



**Tablo 4:** SFİ (Siyatik Fonksiyon İndeksi) hesaplanma zamanı kullanılan yürüme şablonu:(NPL- normal bası uzunluğu, EPL-patolojik bası uzunluğu, NTS –normal ayakta 1. ve 5. parmak arası mesafe, PTS– patolojik ayakta 1. ve 5. parmak arası mesafe, NİT-normal ayakta 2. ve 4. parmak arası mesafe, PİT- patolojik ayakta 2. ve 4. parmak arası mesafe )

Bain-Mackinnon-Hunter siyatik fonksiyon indeksi formülü

$$SFİ = -38,3 [(EPL - NPL)/NPL] + 109,5 [(ETS - NTS)/NTS] + 13,3 [(PIT - NIT)/NIT] - 8,8$$

Siyatik Fonksiyon İndeksinin(SFİ) -100 olması tam fonksiyon kaybı, sıfır olması ise normal fonksiyon olarak değerlendirildi.<sup>86</sup> Buda bize gruplar arasındaki farklılıklar açısından istatistiksel olarak değerlendirme yapmakta yardımcı oldu.



**Şekil 5:** Yürüme testi düzeneği. (Deneylerde yürüme analizi yapmadan önce, 10-15 dakika yürüme düzeneğine bırakılarak deneylerin adapte olması sağlandı. Yürüme yolunun sonuna yürüme sürekliliğinin sağlanması için mama konuldu.)

### **Elektromiyonörografik Değerlendirme (EMNG):**

Deney hayvanlarındaki elektrofizyolojik çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji laboratuvarında Fizyoloji Anabilim dalı tarafından planlandı.

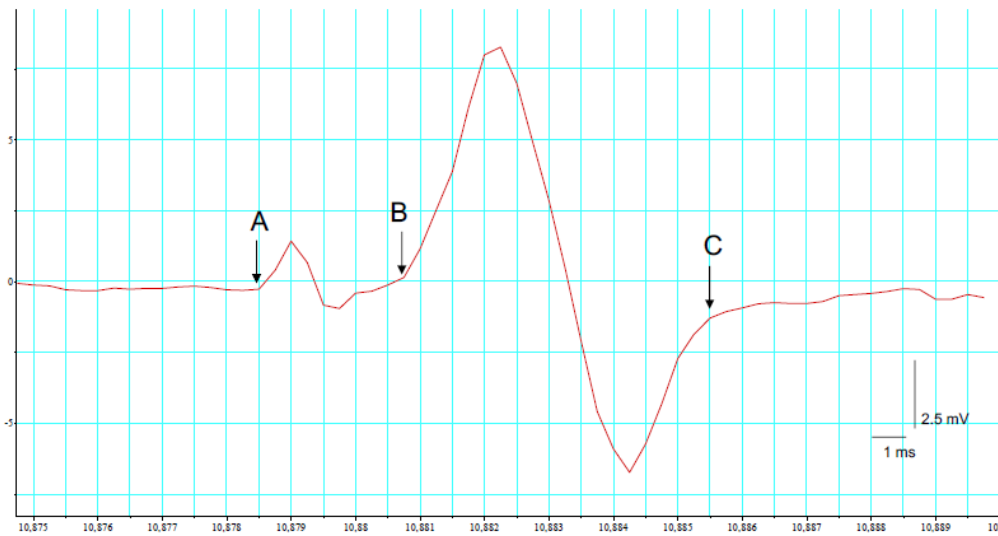
Elektronöromiyografi (EMNG) genel anestezi altında Power(ML870) Lab AD instrument cihazı ile yapıldı.

EMNG-de 10 kHz/sn örnekleme hızı ile her sıçan için proksimal ve distalden (1 cm aralıkda) 5'er kez 0,5 Hz sıklığında 0,5 msn süreli ve supramaksimal kas yanıtı oluşacak şekilde stimulus (4 mV) verilerek kayıtlar alınmıştır. EMNG kaydı almak için bipolar stimulus ve tripolar kayıt elektrodları kullanılmıştır.



**Şekil 6:** Deney grubunda Elektromiyonörografi yapılırken

EMNG'de stimulus elektrodunu doğru yerleştirmek için işlemden önce her iki alt ekstremitede siyatik sinirler explore edildi. Kayıt elektrodlarını yerleştirmek için medial ve lateral gastrokinemius kasları ortaya kondu.(Şekil 6)



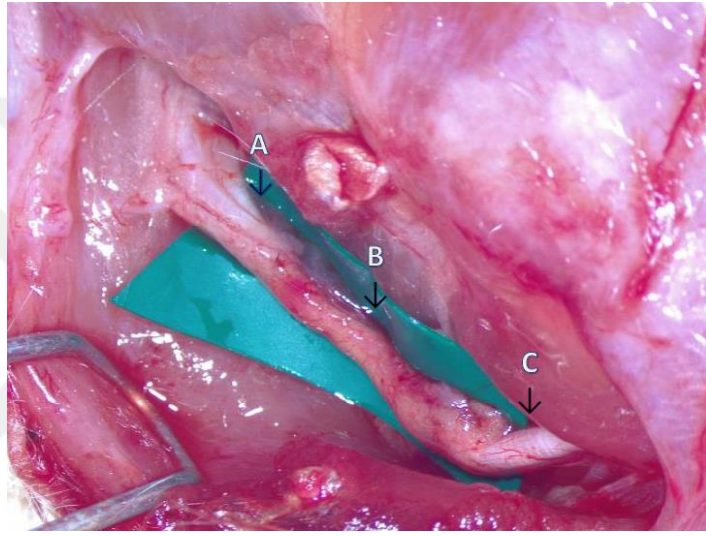
**Şekil 7:** CMAP(kompaktif kas aksiyon potansiyeli) yanıt süresi ve latans ölçülmüştür. (AB aralığı=CMAP latansı, BC aralığı= CMAP süresi )



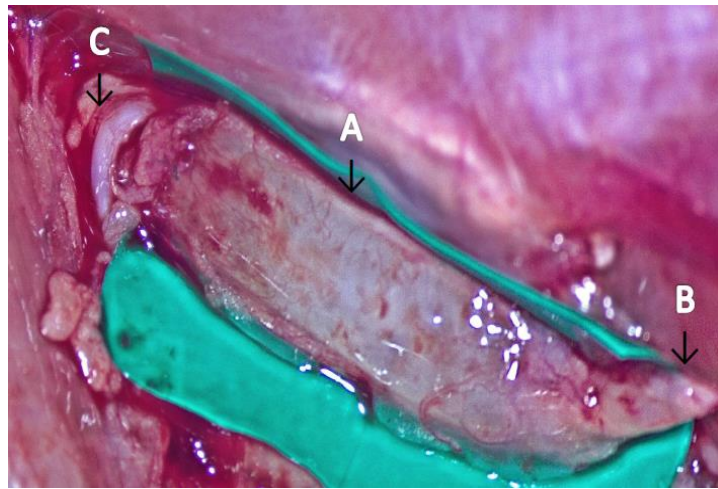
Alınan EMNG kayıtları LabChart 6 programında kastan kaydedilen CMAP(kompaktif kas aksiyon potansiyeli) yanıt süresi ve latans açısından yorumlandı. (Şekil 7)

### Rekonstrüksiyonun Makroskopik İncelenmesi

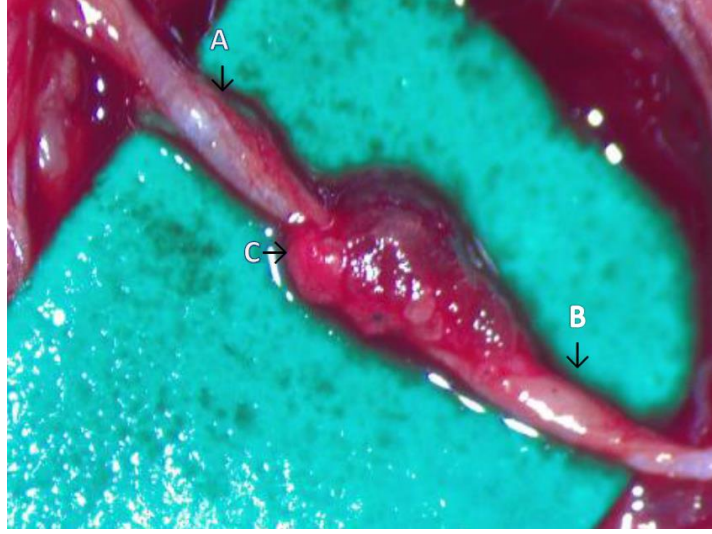
Her üç gruba ait deneylerde yapılan EMNG tamamlandıktan sonra histomorfolojik değerlendirme için biyopsi yapılmadan önce sinir otogreft konulan rekonstrüksiyon alanı cerrahi mikroskop altında incelendi. Deneylerde oluşmuş olan fibroz doku gruplar arasında değerlendirildi.(Şekil 8, 9, 10, 11)



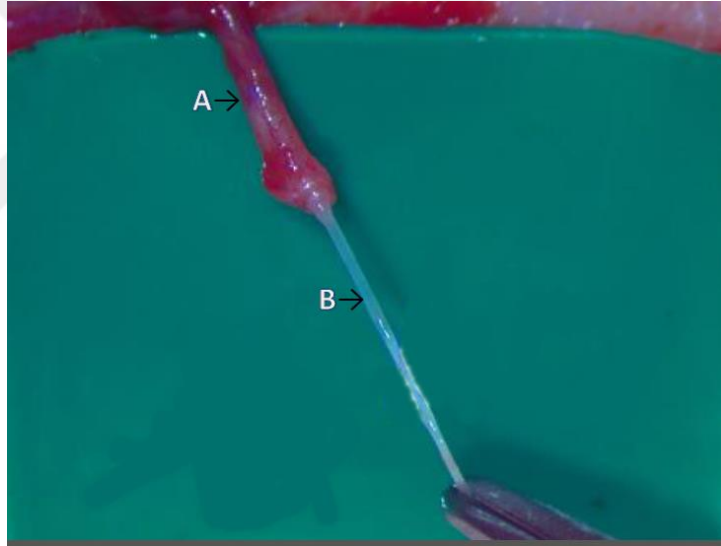
**Şekil 8:** Otogreft ile rekonstrüksiyon yapılmış alan biyopsi alınmadan önce (A- siyatik sinir distali, B- otogreft konulan alan, C-siyatik sinir proksimali)



**Şekil 9:** Nörotüp ile rekonstrüksiyon yapılmış alan biyopsi alınmadan önce. (A- nörotüp konulan alan, B- siyatik sinir proksimali, C-siyatik sinir distali)



**Şekil 10:** Sinir arter koaptasyonu yapılmış alan biyopsi alınmadan önce.  
(A -siyatik sinir, B - femoral arter, C- koaptasyon alanı)



**Şekil 11:** Adaptasyon alanı distalinde femoral arter(A) içerisinde gelişmiş olan sinir fasikülü (B).

### **Mikroskopik değerlendirme**

Sinir rejenerasyonunu histolojik açıdan değerlendirmek amacıyla, 8 hafta sonunda işlem yapılan sol taraf siyatik sinirlerden grup 1 ve 2'den onarımın distalinden, proksimalinden ve tam ortasından olacak şekilde biyopsi örnekler alındı. Grup 3'teki deneylerden ise koaptasyon alanının proksimalinden, 1 cm distalinden ve 2 cm distalinden olacak şekilde biyopsi örnekleri alındı. Tüm örnekler %10 tamponlu nötral formalinde tespit edildiler. Tespit süresi sonunda rutin ışık mikroskop doku takip yöntemine göre dehidrate edilen ve parafine

gömülen doku örneklerinden 5 mikron kalınlığında seri kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin, Toluidin bulue ve Mallory trikrom boyaları ile boyandıktan sonra ışık mikroskopuyla (Olympus BX50) incelendi ve dijital olarak görüntüler bilgisayara aktarıldı. Mikroskopik olarak her bir örnekte fasiküllerde akson rejenerasyonu, fibrozis ve ödem değerlendirildi. Çalışmaya dahil olmayan bir histolog tarafından X100-lük mikroskop büyütmesinde alınmış olan dijital görüntülerde “Image J” bilgisayar programı kullanılarak akson sayımı yapıldı.

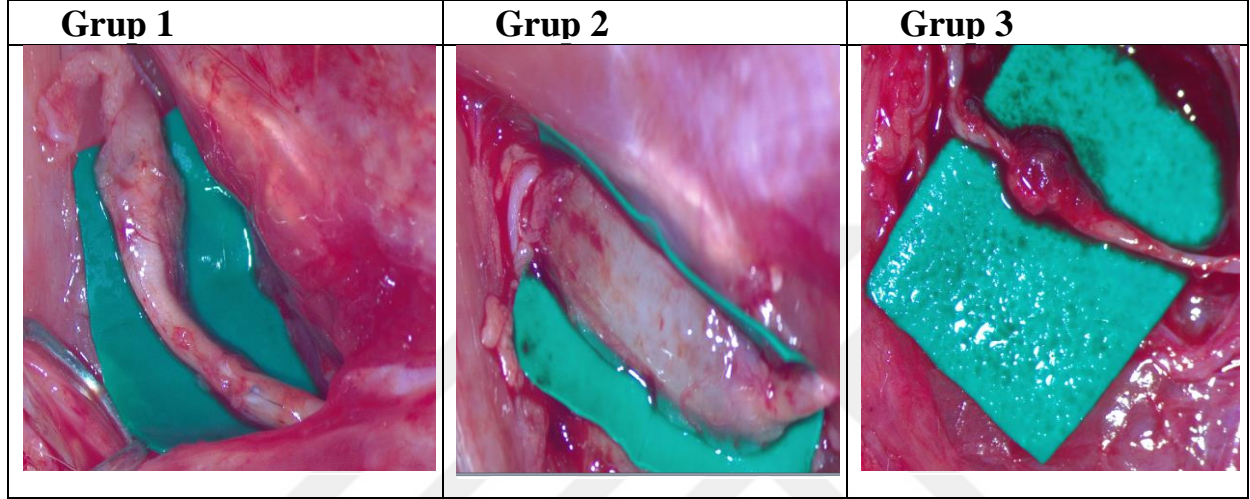
### **İstatistiksel Yöntemler**

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20,0 ( IBM Corp, Armonk, NY, US ) paket programı ile yapıldı. Hayvan deneyi çalışması olduğundan küçük örnekleme çalışıldı, bu nedenle parametrik olmayan testlerin kullanımı tercih edildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde  $p<0.05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

# BULGULAR

## Makroskopik bulgular

**Grup 1'e** dahil olan deneylerin koaptasyon alanlarının etrafında diğer gruplarla kıyaslandığında daha az fibroz doku geliştiği gözlemlendi.



**Şekil 12:** Her 3 grupta sinir iyileşme alanında olan fibroz doku gelişimi.

**Grup 2'e** dahil olan deneylerin sinir defekti onarım alanları değerlendirildiğinde otogreftle onarım yapılan deneylere nazaran iyileşme alanında daha fazla fibroz doku geliştiği gözlemlendi.

**Grup 3'deki** deneylerde de otogreftle onarım yapılan deneylere nazaran iyileşme alanında daha fazla fibroz doku geliştiği gözlemlendi. (**Şekil 12**)

## Yürüme testi bulguları

Her üç grupta olan deney hayvanlarına 8 hafta sonrası yürüme testi yapıldıktan sonra veriler ölçülüp kaydedildi ve siyatik fonksiyon indeksi (SFİ) değerleri hesaplandı. Siyatik Fonksiyon İndeks değerleri grup 1'de ortalama  $-16,67 \pm 0,9$ ; grup 2'de ortalama  $-22,12 \pm 1,96$ ; grup 3'de ortalama  $-27,33 \pm 2,39$  olarak hesaplandı. (**Tablo 5**)

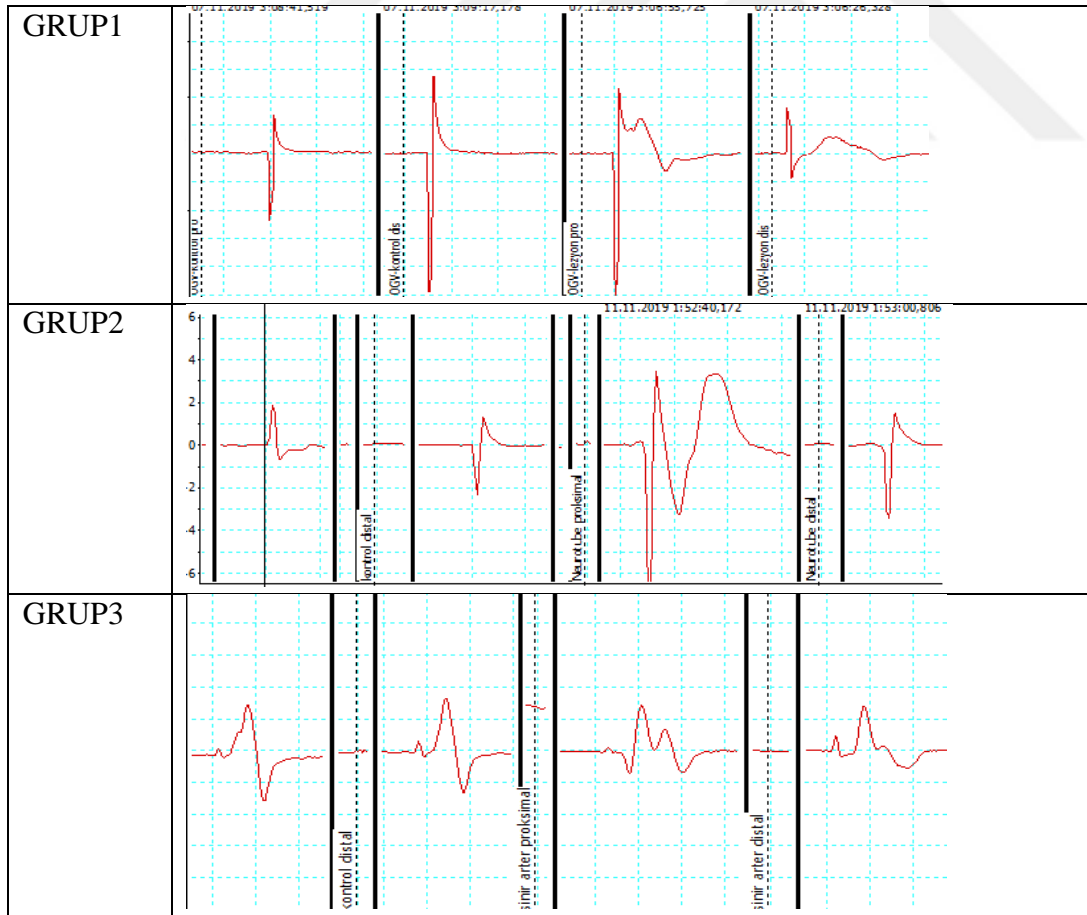


DENEK	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
1	- 17,25	- 21,84	- 25,03
2	- 16,31	- 24,71	- 28,01
3	- 17,35	- 22,34	- 28,81
4	- 17,20	- 19,23	- 29,59
5	- 15,24	- 22,47	- 25,22
Ortalama	- 16,67	- 22,12	- 27,33
SD	0,9	1,96	2,09

**Tablo 5:** Siyatik Fonksiyon İndeks (SFI) değerleri

### Elektromiyonörografik (EMNG) bulgular

Deney hayvanlarının hepsine 8 hafta sinir rejenerasyonu beklenip yürüme testi yapıldıktan sonra kapalı iğne tekniği ile elektrofizyolojik değerlendirme yapıldı. Her üç gruptan alınmış olan EMNG kayıtlarına ilişkin örnekler aşağıda gösterilmektedir. Her bir gruba ait örnekte sağlam ve opere alt ekstremite lerin proksimal ve distalinden alınmış olan EMNG görüntüleri verilmiştir. ( Şekil13 )



**Şekil 13:** Gruplara ait EMNG yanıtlarından örnekler.

Gruplardaki deney hayvanlarında hasarlı ve sağlıklı siyatik sinirlerde CMAP (kompaktif kas aksiyon potansiyeli) latans değerleri ölçülerek karşılaştırıldı. CMAP latans değerleri: Grup 1’de sağlam tarafta ortalama  $1,80 \pm 0,02$ (ms), opere tarafta ortalama  $2,25 \pm 0,20$  (ms); Grup 2’de sağlam tarafta ortalama  $1,91 \pm 0,02$ (ms), opere tarafta ortalama  $2,41 \pm 0,06$ (ms); Grup 3’de sağlam tarafta ortalama  $1,81 \pm 0,03$ (ms), opere tarafta ortalama  $2,38 \pm 0,25$ (ms) olarak hesaplandı. Her 3 grupta EMNG yapmadan önce sinire verilen elektriksel uyarıların hedef kasta ( Gastroknemius) makroskopik olarak kasılma sağladığı görüldü. (**Tablo 6**)

Denek	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Sağlam	Opere	Sağlam	Opere	Sağlam	Opere
1	1,81	2,53	1,86	2,47	1,79	2,24
2	1,84	2,02	1,91	2,39	1,78	2,67
3	1,78	2,13	1,93	2,31	1,84	2,76
4	1,82	2,36	1,89	2,46	1,79	2,51
5	1,79	2,23	1,94	2,42	1,85	2,22
Ortalama	1,80	2,25	1,91	2,41	1,81	2,38
SD	0,02	0,20	0,02	0,06	0,03	0,25

**Tablo 6:** Deney hayvanlarının latans değerleri (ms).

Deney gruplarında hasarlı ve sağlıklı siyatik sinirlerde gastroknemius kasında CMAP (kompaktif kas aksiyon potansiyeli) kasılma süresi ölçülerek karşılaştırıldı. CMAP gastroknemius kasının kasılma değerleri grup 1’de sağlam tarafta ortalama  $7,42 \pm 0,85$ (ms), opere tarafta ortalama  $10,2 \pm 0,88$ (ms); grup 2’de sağlam tarafta ortalama  $7,34 \pm 0,65$ (ms), opere tarafta ortalama  $11,2 \pm 0,94$ (ms); grup 3’de sağlam tarafta ortalama  $7,1 \pm 0,56$ (ms), opere tarafta ortalama  $11,2 \pm 0,85$  (ms) olarak hesaplandı. (**Tablo 7**)

Denek	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Sağlam	Opere	Sağlam	Opere	Sağlam	Opere
1	6,0	9,6	8,0	10,7	6,7	10,1
2	7,3	9,7	7,5	10,0	7,0	10,5
3	8,1	11,3	7,1	11,8	8,0	13,0
4	7,9	11,0	7,9	11,1	7,2	11,5
5	7,8	9,4	6,2	12,4	6,6	11,9
Ortalama	7,42	10,2	7,34	11,2	7,1	11,2
SD	0,85	0,88	0,65	0,94	0,56	0,85

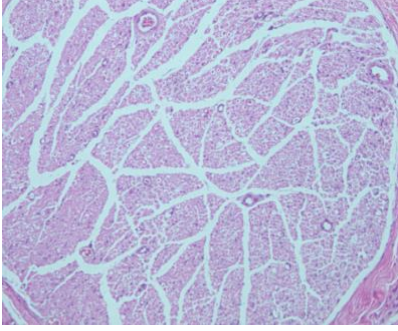
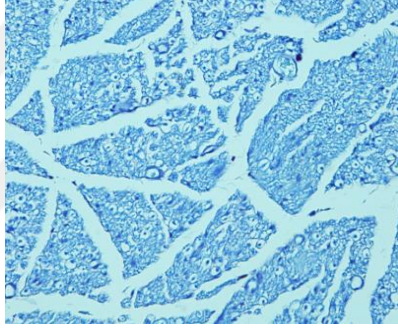
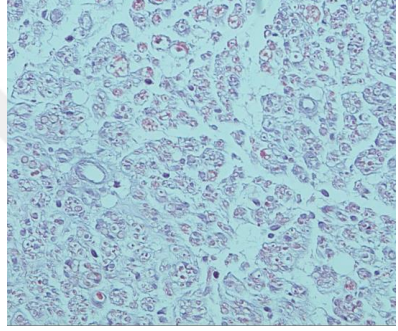
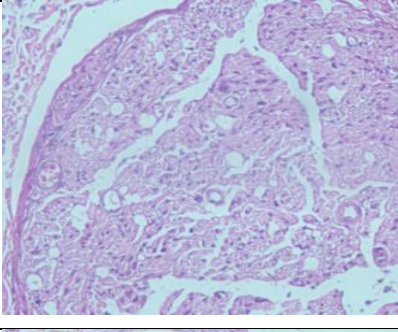
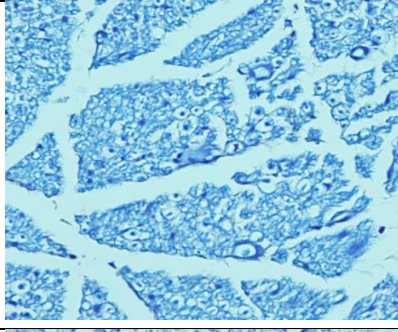
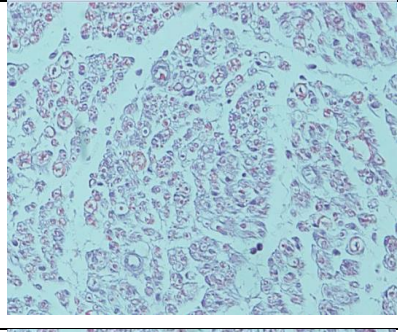
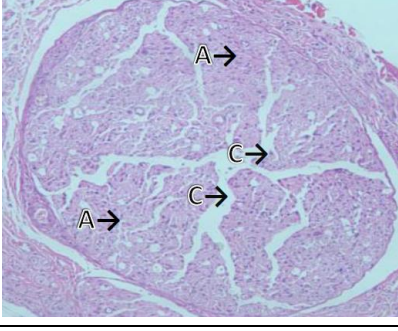
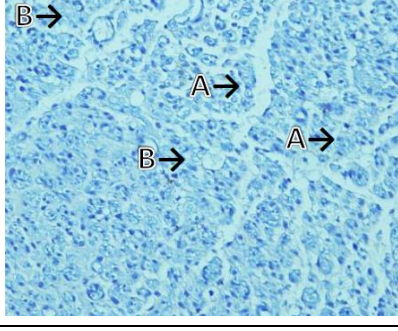
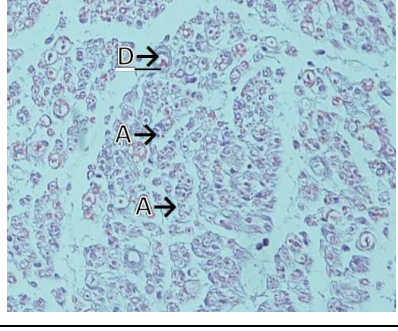
**Tablo 7:** Deney hayvanlarında CMAP süresi (ms).

## Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik incelemelerde her üç gruba dahil olan sıçanlarda deneylerden alınmış olan proksimal biyopsiler arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Sıçanların onarım alanlarının distal ve orta kısmından alınan biyopsilerin sonuçları karşılaştırılmıştır.

### GRUP 1-e ait Histolojik Bulgular:

Bu grupta yer alan deneylerin kesitlerinin mikroskopik incelemelerinde, örneklemelerinde en az fibrozis görüldü. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında da sinir fasikülleri düzenli olduğu ve sinir demetlerinde düzgün bir aksonal rejenerasyonun olduğu izlendi. Fasiküllerin büyük, orta ve küçük aksonlardan oluştuğu izlendi.

Boyama tekniği	HE x 20	TB x 40	MT x 40
proksimal			
Medial			
Distal			

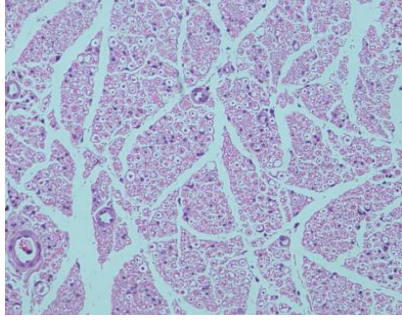
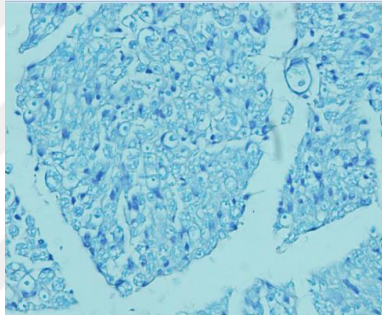
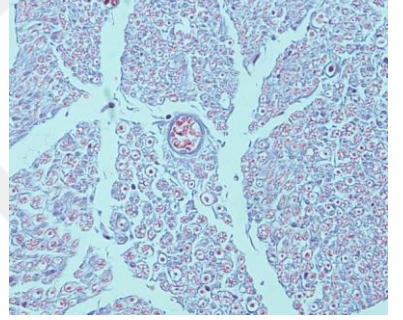
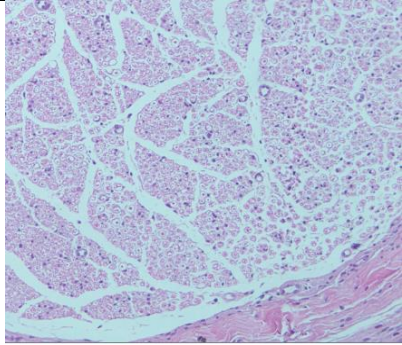
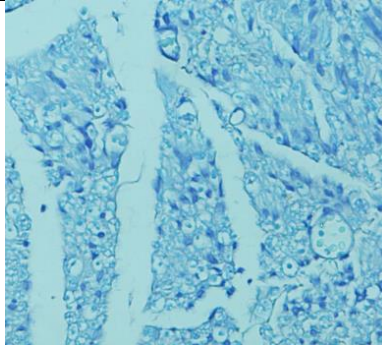
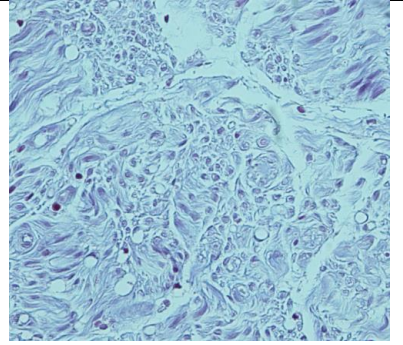
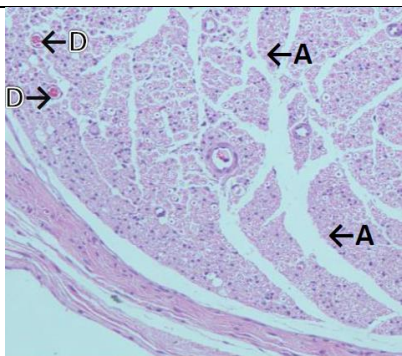
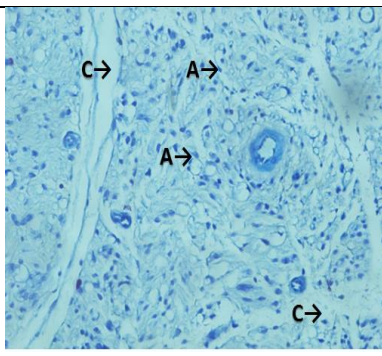
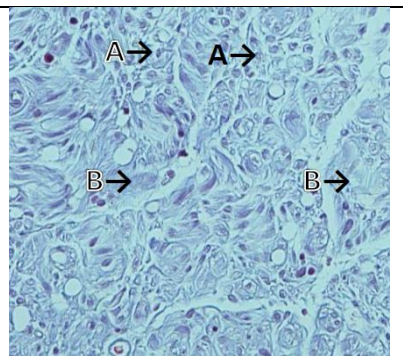
**Şekil 14:** Grup 1-e ait histolojik görüntüler. (A-akson, B-fibrozis, C-ödem, D-kan damarı)



Aksonlar arasındaki alanlarda endonörium tabakasında hafif ödem saptandı. Seyrek mast hücreleri ve az sayıda multinükleer yabancı cisim dev hücreleri mevcuttu. Ayrıca transvers kesitlerde sinire ait bağ dokusu kılıflarının doğal yapısını koruduğu görüldü(Şekil 14).

**GRUP 2-e ait Histolojik Bulgular:**

Bu grupta kesitlerin mikroskopik inceleme örneklemelerinde otogreftle onarım yapılan grupla kıyaslandığında fibrozis görüldü. Sinir-arter adaptasyonu yapılan grup ile kıyaslandığında ise aralarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Sinir fasiküllerinde düzensiz alanlar ve sinir demetlerinde epinöriumda ve perinöriumda kalınlaşma olduğu görüldü(Şekil 15).

Boyama tekniği	HE x 20	TB x 40	MT x 40
Proksimal			
Medial			
Distal			

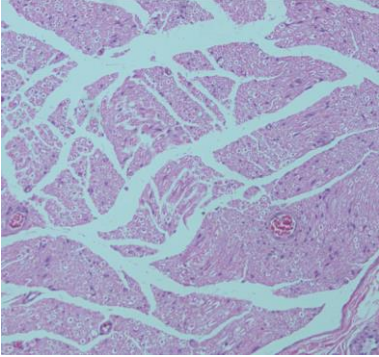
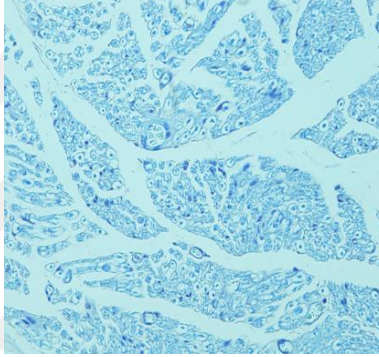
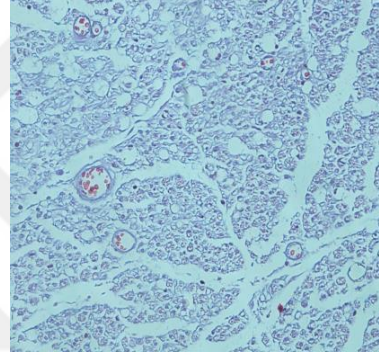
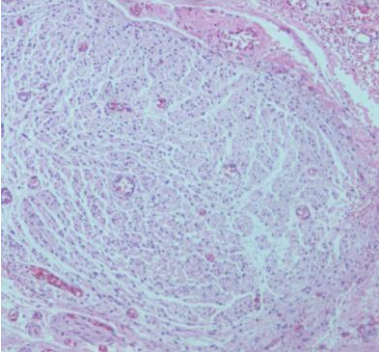
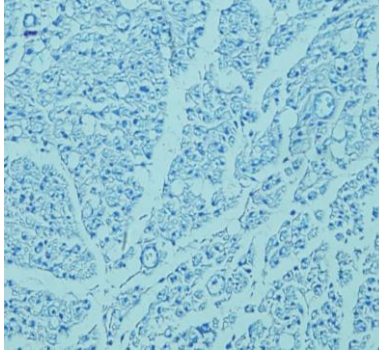
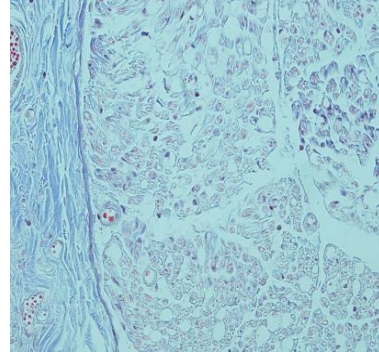
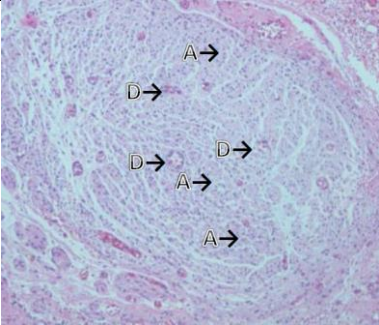
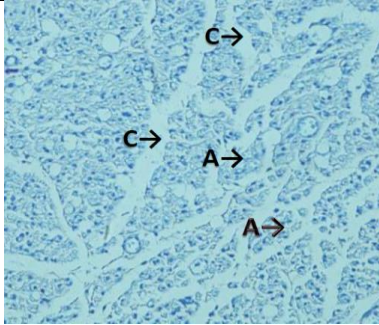
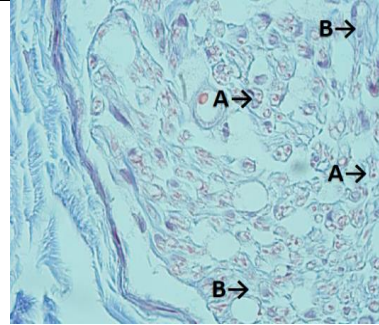
**Şekil 15:** Grup 2-e ait histolojik görüntüler. (A-akson, B-fibrozis, C-ödem, D-kan damarı)



Fasiküller büyük, orta ve küçük aksonlardan oluşmuştu. Aksonlar arasındaki alanlarda endonörium tabakasında hafif ödem ve fibrozis saptandı. Kesitlerde multinükleer yabancı cisim dev hücreleri ve seyrek mast hücreleri izlendi. (Şekil 15)

**GRUP 3-e ait Histolojik Bulgular:**

Bu grupta kesitlerin mikroskopik inceleme örneklemelerinde de otogreftle onarım yapılmış olan gruba nazaran daha fazla ödem ve fibrozis görüldü. Sinir fasiküllerinde düzensiz alanlar ve sinir demetlerinde kalınlaşma olduğu izlendi. Fasiküller büyük, orta ve küçük boyutlu aksonlardan oluşmuştu. Örneklerin transvers kesitlerinde sinire ait bağ dokusu kılıfları doğal

Boyama tekniği	HE x 20	TB x 40	MT x 40
Proksimal			
Medial (1cm alınmış)			
Distal (2cm alınmış)			

**Şekil 16:** Grup 3-e ait histolojik görüntüler. (A-akson, B-fibrozis, C-ödem, D-kan damarı)

yapısında izlendi. Aksonlar arasındaki alanlarda endonörium tabakasında hafif ödem ve fibrozis saptandı. Seyrek mast hücreleri mevcuttu(Şekil 16).

Deney No	GRUP 1		GRUP 2		GRUP 3	
	Proksimal	Distal	Proksimal	Distal	Proksimal	Distal
1	727	483	750	450	744	419
2	792	534	718	407	713	376
3	716	501	724	398	701	417
4	767	522	709	422	683	369
5	731	545	689	386	714	411
AO	746,6	517	718	412,6	711	398,4
SD	31,78	25,04	22,25	24,69	22,28	23,95

**Tablo 8:** Akson sayımı sonuçları ( 100 mikron alanda sayım yapıldı ).

Çalışmaya dahil olmayan bir histolog tarafından X100-lük mikroskop büyütmesinde alınmış olan dijital görüntülerde “Image J” bilgisayar programı kullanılarak deneylerin distal ve proksimal kesitlerinde aksonların sayımı yapıldı(Tablo 8). Bu sayım sonuçlarına göre, her üç gruba dahil olan deneylerde de onarım distalinde akson rejenerasyon gelişmişti. Ancak en fazla akson gelişimi yine grup 1’e ait olan deney grubunda izlendi, Grup 2 ve 3’deki deneylerdeki akson sayılarının bir birine yakın olduğu görüldü.

### **Biyoistatistiksel bulgular:**

Gruplar arasında, SFİ-leri Kruskal Wallis ve Dunn testleri ile değerlendirildiğinde, otogreft uygulanan birinci grup ile sinir-arter koaptasyonu yapılan grup

Siyatik Fonksiyon İndeks (SFİ) değerleri			
Denek	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Ortalama±SS	-16,67±0,90 <sup>a</sup>	-22,12±1,96	-27,33±2,09 <sup>a</sup>
Ortanca (25.-75. Persentil)	-17,20 ((-17,30)-(-1,83))	-22,34 ((-23,59)-(-20,54))	-28,01 ((-29,20)-(-25,13))
p değeri	0,002		

a: Grup 1 ve Grup 3 arasında opere bacak SFİ değerleri bakımından anlamlı farklılık görülmüştür(p=0,001)

**Tablo 9:** SFİ verilerinin istatistiksel olarak değerlendirme sonuçları

SFİ değerleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Diğer deney grupları (Grup 1 ve Grup 2, Grup 2 ve Grup 3) arasında yürüme analizi SFİ değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ) (**Tablo 9**).

Gruplar arasında, opere bacakta ölçülmüş olan siyatik sinir- gastroknemius latans süresi değerleri Kruskal Wallis ve Dunn testleri ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Her bir grup için kendi içerisinde, sağlam ve opere siyatik sinirlerin latans değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında ise sağlam ve opere alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (**Tablo 10**).

SİYATİK SİNİR-GASTROKNEMİUS LATANS (ms)						
Denek	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Sağlam	Opere	Sağlam	Opere	Sağlam	Opere
Ortalama $\pm$ SS	1,80 $\pm$ 0,02	2,25 $\pm$ 0,20	1,91 $\pm$ 0,02	2,41 $\pm$ 0,06	1,81 $\pm$ 0,03	2,38 $\pm$ 0,24
Ortanca (25.-75. Persentil)	1,81 (1,79-1,83)	2,83 (2,08-2,45)	1,91 (1,88-1,94)	2,42 (2,35-2,47)	1,79 (1,79- 1,85)	2,51 (2,23-2,72)
p değeri	0,008		0,008		0,008	

**Tablo 10:** Latans sürelerinin (ms) istatistiksel olarak değerlendirme sonuçları.

Gruplar arasında, opere bacakta ölçülmüş siyatik sinir-gastroknemius CMAP süresi değerleri Kruskal Wallis ve Dunn testleri ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

SİYATİK SİNİR-GASTROKNEMİUS CMAP süresi (ms).						
Denek	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Sağlam	Opere	Sağlam	Opere	Sağlam	Opere
Ortalama $\pm$ SS	7,42 $\pm$ 0,85	10,2 $\pm$ 0,88	7,34 $\pm$ 0,73	11,20 $\pm$ 0,94	7,10 $\pm$ 0,56	11,20 $\pm$ 0,85
Ortanca (25.-75. Persentil)	7,80 (6,65 -8,00)	9,70 (9,50-11,15)	7,50 (6,65 -7,95)	11,10 (10,35 -12,10)	7,00 (6,65- 7,60)	11,50 (11,30-11,85)
p değeri	0,008		0,008		0,008	

**Tablo 11:** CMAP sürelerinin (ms) istatistiksel olarak değerlendirme sonuçları.

Her bir grup için kendi içerisinde, sağlam ve opere siyatik sinir-gastroknemius CMAP değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında ise sağlam ve opere alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı



( $p < 0,05$ ). Her üç grupta opere bacakta yapılmış olan EMNG CMAP sürelerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı izlendi. Sağlam bacaklar ile karşılaştırıldığında ise anlamlı farkın olduğu görüldü (**Tablo 11**).

Akson sayı değerleri						
Denek	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Proksimal	Distal	Proksimal	Distal	Proksimal	Distal
Ortalama ±SS	746,6±31,78	517,0±25,05 <sup>a,b</sup>	718,0±22,26	412,6±24,69 <sup>b</sup>	711,0±22,28	398,4±23,95 <sup>a</sup>
Ortanca (25.-75. Persentil)	731,0 (721,50- 779,50)	522,0 (492,0- 539,50)	718,0 (699,0-737,0)	407,0 (392,0- 436,0)	713,0 (692,0- 729,0)	411,0 (372,5- 418,0)
p değeri	0,008		0,008		0,008	

a: Grup 1 ve Grup 3 arasında opere edilen bacak akson sayımı bakımından anlamlı farklılık ( $p=0,011$ ),  
b: Grup 1 ve Grup 2 arasında opere edilen bacak akson sayımı için anlamlı farklılık ( $p=0,049$ )  
görülmüştür

**Tablo 12:** Akson sayılarının istatistiksel olarak değerlendirme sonuçları

Gruplar arasında akson sayım değerleri Kruskal Wallis ve Dunn testleri ile değerlendirildiğinde otogreft uygulanan birinci grup ile sinir-arter koaptasyonu yapılan üçüncü grup ve otogreft uygulanan birinci grup ile nörotüp uygulanan ikinci grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Diğer deney grupları (Grup 2 ve Grup 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Her bir grup için proksimal ve distaldeki akson sayımı değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında proksimal ve distal veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Sonuç olarak en iyi akson rejenerasyonu otogreft yapılan grupta görüldü. Nörotüp ve sinir arter adaptasyonu yapılan gruplardaki akson sayılarının bir birlerine yakın olduğu görüldü. Her üç grupta proksimale nazaran distaldeki akson sayısının anlamlı olarak azaldığı görüldü (**Tablo 12**).



## TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanmalarının etyopatogenezinden bağımsız olarak cerrahideki ana amaç, sinirin onarımı ile distaldeki motor veya duyu kaybını minimize etmektir. Tedavi planı yaralanmanın şekline, anatomik bölgesine ve sinirde meydana gelen defekte göre değişmektedir. Cerrahi olarak ilk tercih en az gerginlik olacak şekilde yaralanma alanındaki sinirlerin uc uca nörorafisinin yapılmasıdır. Fakat bu her zaman mümkün olmadığından ve sinir uçları arasında defekt olduğu vakalarda sinir devamlılığının sağlanması için farklı dokular, sentetik ve biyolojik ileticiler kullanılmaktadır. Kullanılan ileticilerin deney çalışmalarında başarılı olduğu gösterilmesine rağmen klinik olarak hala altın standart olarak otogreft ile sinir rekonstruksiyonu kabul edilmektedir. Mikrocerrahinin hızla geliştiği çağımızda farklı teknikler yapılmasına rağmen sinir rekonstruksiyonu halen yeterli ve başarılı sonuçların alınmadığı bir konu olarak önemini korumaktadır. Bunun sebeplerinden biri de periferik sinir yaralanması sonrası rejenerasyon kinetiğinin diğer vücut dokularından farklı olmasıdır. Yaralanma zamanı oluşabilecek sinir dokusu kaybı, reinervasyonun gecikmesi nedeni ile gerçekleşen son organ atrofisi veya aksonların iyileşme sırasında doğru olmayan istikametlenmesine bağlı olarak başarısızlıklar görülebilir. Travma alanında oluşacak olan fibrozis ve nöromada sinir iyileşmesi negatif olarak etkilenir. Bu sebeplerden periferik sinir doğasındaki rejenerasyon yeteneğine rağmen sinir dokusunun fonksiyonel iyileşmesi genellikle tatmin edici olmamaktadır.<sup>54, 68, 77, 81, 86</sup> Otogreft olarak kabul görmüş standart yaklaşım, bir duyu sinirinin donör olarak kullanılmasıdır. İnsanlarda sinir grefti için en sık tercih edilecek donör sinir sural sinirdir ve tedavi edilen hastaların sadece yaklaşık %50'sinde başarılı sonuç alınmaktadır.<sup>87</sup> Ama buna rağmen otogreftinde kendine has olumsuzlukları mevcuttur. Donör alanda parestezi, nöroma oluşumu, ağrı ve ek yara izleri oluşturma gibi komorbiditeler, alıcı sinir ile greft sinir uçları arasındaki çap uyumsuzlukları ve uzamış ameliyat süresi otojen sinir grefti kullanımının dezavantajlarıdır.<sup>88-89</sup> Sural sinir donör saha morbiditeleri üzerinde yapılan çalışmalarda; Stanforth ve Fisher, hastaların %44'ünde ayak ve ayak bileği lateralinde duyu kaybı, %42'sinde bacak hassasiyeti, %16'sında ise belirgin ağrılar kaldığını; Ortiguella ve arkadaşları, %61 oranında nöroma oluşumu ve %9,1 oranında duyu değişmelerine bağlı kalıcı şikayetler olduğunu; Rappaport, %10 vakada enfeksiyon, %12 vakada gecikmiş yara iyileşmesi, %5 vakada kalıcı kronik ağrılar olduğunu rapor etmişlerdir<sup>12</sup>. Periferik sinir defektlerinin onarımı için daha kolay, morbiditesi

daha az ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlayacak bir yöntem bulmak için araştırmalar günümüzde de sürmektedir. Sinir onarımı zamanı yapılmış olan deney çalışmalarında birçok erimeyen (polyethylene, polyvinyl, polyester, kauçuk) sentetik tüp şeklinde sinir iletici yapı kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, erimeyen sentetik iletkenlerin sekonder sinir sıkışmasına sebep olması ve ikinci bir operasyonla çıkarılmalarına gerek duyulması önemli dezavantajlarıdır.<sup>90</sup> Periferik sinir rekonstruksiyonunda daha başarılı bir iletici elde etmek için sentetik materyallerin ve biyoloji kaynakların kullanıldığı araştırmaların sonuçlarına bakıldığında: immünojenik karakterlerinden, allojenik modellerin immünsüpresif tedavi gerektirmesinden, biyoloji materyallerin elde edilmesindeki güçlükten, biyolojik olarak kabul edilebilir materyallerin dayanıksızlığından ve sentetik ileticilerin oluşturduğu istenmeyen yoğun inflamatuvar reaksiyonlar görülmektedir.<sup>17,91-95</sup> Sonuç olarak deneysel çalışmalarda sinir defektlerinin rekonstruksiyonu için çeşitli sinir dokusu içermeyen dokular, sinir allogreftleri ve biyolojik yapay maddeler kullanılsa da bunların klinik kullanımları sınırlıdır.<sup>9, 55, 96-97</sup>

Hayvanlarda yapılan sinir çalışmalarında farklı deney hayvanları, köpekler, kurbağalar, tavşanlar, maymunlar, fareler kullanılsada genellikle sıçan siyatik siniri kullanılmaktadır. Bunun ana sebepleri ise üretilmesi, barındırılması, anestezisi ve cerrahi manipulasyonu açısından sıçanların daha avantajlı deney hayvanı olmalarıdır. Sıçanlarda yapılan çalışmaların diğer avantajları ise: siyatik sinirinin kolayca disseke edilebilmesi, hem motor hem duyuasal sinir liflerine sahip olması, histomorfometrik ve histopatolojik incelemeye olanak sağlaması, insan siyatik siniriyle benzer anatomiye sahip olması, uzun seyri ve fonksiyonel test uygulanabilir olması şeklinde sıralanabilir.<sup>98-99</sup> Periferik sinir rekonstruksiyonu yapılan deneysel araştırmalarda rejenerasyonunun değerlendirilmesinde fonksiyonel ve histomorfolojik yöntemler kullanılmaktadır. Galtrey ve arkadaşları histolojik iyileşmenin 14-56 günlerde; fonksiyonel iyileşmenin 21-42 günler arasında olduğunu belirtmişlerdir.<sup>100</sup> Bu nedenden bu araştırmada doğru değerlendirme yapılabilmesi için 8 hafta beklendi.

Yukardaki veriler göz önüne alarak bu çalışmada Sprague-Dawley cinsi sıçanlar kullanıldı. Periferik sinir defektlerinin rekonstruksiyonunda siyatik sinir proksimalini femoral arter distal ucuna adapte ettiğimiz deneyler - Grup 3 olarak belirlenmiştir. Literatürde yapılmış olan çalışmalarda sinir iletkeni ile sinir rekonstruksiyonu yapılan deneylerde sinir iyileşmesi değerlendirilmesinin otolog sinir grefti ile sinir rekonstruksiyonu yapılan deneylere oranla daha kötü olduğu gösterilmiştir.<sup>101-102</sup> Kontrol grupları olarak, sinir rejenerasyonunun en

iyi olduğu otogreft: Grup 1 ve emilebilir sentetik sinir ileticisi olarak nörotüp kullandığımız grup: Grup 2 olarak belirlendi.

Histopatolojik olarak sinir arter adaptasyonu yapılan deney grubunda aksonal rejenerasyonun izlenmesi arter içerisinde olan humoral, biyokimyasal ve hücrel faktörlerle ilgili olduğu düşünüldü. Siemionow ve arkadaşları, insan mezenkimal kök hücreleri eklenmiş insan epinöral kılıflarını sıçan siyatik sinirinde oluşturulan segmental sinir defekti onarımında kullanmış ve onarımın fonksiyonel sonuçlarının otolog sinir grefti ile kıyaslanabilecek başarıda olduğunu belirtmişlerdir.<sup>103</sup> VEGF için yapılmış olan çalışmalarda, potent bir anjiyojenik factor olmasının yanısıra; aksonal büyüme, nöron ve SH sağ kalımı ve proliferasyonu üzerinde de etkileri olduğu bulunmuştur. VEGF, periferik sinir sisteminde hem nörotrofik hem de mitojenik etki göstererek sinirin metabolik gereksinimini artırmaktadır.<sup>104</sup> Dokuların kan akımını artırarak karşıladığı metabolik ihtiyaç VEGF yardımcı neovaskülarizasyon ile çözülebilmektedir. Bundan dolayı VEGF'nin anjiyojenik etkisi, sinir rejenerasyonunu olumlu bir şekilde etkilemektedir.<sup>105</sup> İnhibitor peptid olan TGF- $\beta$ 1 ile yapılan deneysel araştırmada TGF- $\beta$ 1'in sinir rejenerasyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir.<sup>106</sup> Literatürü incelediğimizde arteriyel damarlar tarihsel süreçte ilk başarılı otolog sinir grefti alternatifi olarak kullanılmışlardır.<sup>107-108</sup> Bunker yaptığı deney çalışmasında insan brakial arteri kullanarak köpek siyatik sinirindeki defekti onarmıştır.<sup>109</sup> Damar yapısını oluşturan adventisiyasındaki vasküler yapılar kanlanma için kaynak tekvin ederek neoanjiogenezi artırır ki, buda sinir rejenerasyonunu hızlandırdığını gösteren çalışmalar yapılmıştır.<sup>110</sup> Sinir rejenerasyonunun daha iyi olması ve onarım sonrasında başarı sağlaması: schwann hücreleri, fibroblastlar ve makrofaglar ile yeni bir ekstraselüler matriks oluşturmaya bağlıdır.<sup>111</sup> Sabongi ve arkadaşları sıçan üzerinde yaptıkları bir çalışmada, TZP (trombositten zengin plazma,) uygulanan ven ile sinir rekonstruksiyonu yapılan deneylerde fonksiyonel iyileşmenin otogreft ile sinir rekonstruksiyonu yapılanlara oranla daha iyi olduğunu göstermişlerdir.<sup>112</sup> Yapılmış olan birçok deneysel çalışmada da TZP'nin sinir iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir.<sup>113-116</sup> Ayrıca akson rejenerasyonunun grup 2 ve grup 3'de az olmasını, bu gruplarda grup 1'e nazaran daha fazla fibroz doku oluşumuna bağlı olduğu düşünülebilir. Onarım yerindeki skar ve intranöral fibrozis aksonal filizlerin distale ilerlemesini engellemekle kalmaz, aynı zamanda distale ulaşmış olan aksonlara da hasar verir. Dagum, epinöral onarım yapılan sinirlerde içteki fasiküllerin tam olarak karşılıklı gelemeyeceği ve arada kalan boşluklarda nebde dokusu oluşacağından sinir rejenerasyonunun engellenebileceğini belirtmiştir.<sup>117</sup>

Rodriguez ve arkadaşları; nonpermeabiliteli tüplere oranla permeabiliteli poly tüpler kullanarak yaptıkları araştırmada daha iyi sinir rejenerasyonu sağladıklarını ve bunun sebebinin rejenerasyonu artıran moleküllerin

permeabiliteli tüplerden rahatlıkla geçebilmelerini ve uygun mikroçevrenin oluştuğunu göstermişlerdir.<sup>118</sup> Grup 2 ve Grup 3’de aksonal rejenerasyonun ve fonksiyonel (yürüme yolu analizi, siyatik sinir Gastroknemius kası CMAP ve Latans süreleri) değerlendirme sonuçlarının benzer olmasını her iki grupta uygun mikroçevrenin oluşumuna ve grup 3’te damar içerisinde olan hormonal, hücrel ve büyüme faktörlerine bağlı olduğu düşünöldü.

Lichtenfels ve arkadaşları, boş norotüp ve otogreft ile sinir rekonstruksiyonu yaptıkları bir çalışma zamanı deneylerin fonksiyonel değerlerinin istatistiksel analiz sonuçları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını görmüşler.<sup>119</sup> Shapira ve arkadaşları, kısa sinir defektlerinde chitosan (emelebilir sinir iletkeni) tüpü kullanmanın sinir grefti kullanmakla aynı etkiyi sağladığını belirtmişlerse de, 3 cm’den uzun olan defektlerde etkili olamayacağını vurgulamışlar.<sup>120</sup> Çalışmadaki fonksiyonel sonuçlar istatistiksel olarak incelendiği zaman Grup 1 ve Grup 2 fonksiyonel sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığı göröldü. Bunun sebebi grup 2’de uygun mikroçevrenin oluşumu ve distal sinir segmentinden salınmış olan nörotfik faktörler olabilir. Fonksiyonel ve histopatolojik veriler arasında istatistiksel farklılık olmasa da, daha büyük defektlerin rekonstruksiyonunda sinir iletkelerinin başarısız olduğu çalışmalar yapılmıştır.<sup>101-102</sup>

Grup 1’deki fonksiyonel ve histomorfolojik sonuçların daha iyi olmasının nedenleri: kullanılan sinir dokusunun hücrel, humoral, mikroçevre ve yapısal olarak sinir dokusunun bire bir aynısının olması ve distal sinir güdüğünden salınan nörotrofik faktörler olduğu düşünölmüştür. Millesi, ideal bir greftin aşğıdaki birkaç özelliği mövcut olması gerektiğini düşünmektedir. Bunlar, kullanılabilir büyük miktarda olması, uygun mikroçevreye sahip olması, hücre dışı matrikse sahip olması, schwann hücrelerle zengin olması, az sayıda fibroblast içermesi ve bol kılcal damarların olmasıdır.<sup>121</sup>

Yürüme yolu analizi: sinir iyileşmesinin fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi için kullanılan değerli bir parametredir ve fonksiyonel sinir iyileşmesini değerlendirmede kullanılmaktadır.<sup>120</sup> Sinir iyileşmesinin olmaması durumunda SFİ değeri -100 olması, iyileşme olduğu durumda SFİ’nin 0’a yaklaşması değerlendirme için önemlidir. Çalışmada, SFİ değerleri grup 1’de ortalama -16,67±0,9; grup 2’de ortalama -22,12±1,96; grup 3’de ortalama -27,33±2,39 olarak hesaplandı. Wang ve arkadaşları da, yaptıkları deney çalışmasında aksonotomi yaptıktan sonra tüm deneylerin SFİ değerlerinin -100 yakın olduğunu onarım yapıldıktan 12 hafta sonra ise SFİ değerlerinin deney gruplarında uygun olarak -37,4±5,41 ve -65,6±4,23 olduğunu göstermiştir<sup>123</sup>. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 3’le Grup 1 SFİ sonuçları arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Grup 2’le Grup 3 SFİ sonuçları arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Grup 3’de fonksiyonel iyileşmenin olması damar

içerisindeki aksonal rejenerasyonun kaslara kadar devam ettiğini ve hedef organla aksonlar arasında motor son plağın oluştuğunun göstergesi olarak düşünüldü. Tucker, paralize kas içerisine donör sinir veya sinir kas bileşkesini taşıdığı anda kasın yeniden reinerve olduğunu gösterdi<sup>124</sup>. Hem Guth ve arkadaşları, hem de Sakellarides ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, direk sinir implantasyonu kullanarak kas reinnervasyonu yaptıklarında paralize kasdaki nativ motor son plakta bol aksonlar ve filizler oluştuğunu gözlemlədiler.<sup>125-126</sup>

Sinir defektlerinin rekonstruksiyonunda arterler ve venler bir greft seçeneği olarak kullanılır. Arter greftlerinin donör alan morbitesi, besleyici ana arterin feda edilmesi gibi kabuledilmez sebepler nedeni ile klinik olarak kullanımı kısıtlıdır.<sup>127-128</sup> Çalışmanın siyatik sinir üzerinde planlanması ve grup 3’de arter olarak femoral arterin kullanılmasının nedeni: siyatik sinirin bütünlükle alt ekstremitenin duyu ve motor inervasyonunu sağlaması ve femoral arterinde siyatik sinir gibi tüm alt ekstremitenin dolaşımına katkı sağlamasıdır. Diğer bir neden ise daha küçük arterler tercih edilmesi durumunda, sinirle arter arasında çap uyumsuzluğunun olmasıdır. Deneyler de, alt ekstremitte dolaşımının bozulmaması için femoral arterin sakrifikasyonu yüzeysel epigastirik arter korunduktan sonra yapıldı.<sup>77</sup> Ayrıca dorsalde olan arteriyel damarlarında alt ekstremitte dolaşımına katkıda bulunduğu düşünüldü. Sonraki çalışmalarda bu gibi durumlardan kaçınmak için daha büyük deney hayvanların da izole bir kasın besleyici arterine adepte edilerek sinir reinnervasyonu değerlendirilebilir.

Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların kısıtlayıcı yanı sinir iyileşmesini inceleyebileceğimiz birçok yöntem bulunmasına rağmen, sadece az bir kısmının bize objektif sonuçlar vere bilmesidir. Yapılan birçok çalışmada fonksiyonel, histopatoloji, elektrofizyolojik testler kullanılmış ancak sonuçlar arasında güçlü bir korelasyon izlenmemiştir.<sup>109,129</sup> Yaptığımız bu çalışmanın kısıtlayıcı yönlerinden biri de hayvan deneyi çalışması olması ve bunun getirdiği etik sınırlamalar nedeniyle denek sayısının minimal sınırlarda tutulmasıdır. Tüm bunlar bizim istatistiksel olarak daha objektif değerlendirme yapmamızı kısıtlamaktadır. Ayrıca siyatik sinir fonksiyon indeksinin gözlemciye ve tecrübeye göre farklı sonuçlar verme ihtimali, histopatolojik incelemede standart bir skorlamanın bulunmaması objektif veriler elde etmemizi engellemiştir. Bu nedenle periferik sinir defektlerin rekonstruksiyonunda arter kullanımıyla ilgili daha somut bilgiler için denek sayısı daha fazla olan randomize çalışmalar yapılmalıdır. Histolojik kesitlerde gruplar arasında miyelinsiz ve miyelimli akson oranlarını objektif olarak değerlendirmek için elektron mikroskopik inceleme ve bu alanları değerlendirebilen bazı yazılım programlara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın ismini belirlerken ‘‘İPEKYOLU TEKNİĞİ’’ olarak adlandırdık. İpek yolu Çin’den başlayarak Anadolu ve Akdeniz aracılığı ile Avrupa’ya kadar

uzanan çok önemli tarihi bir ticaret yoludur. Bu yol asırlarca sadece tüccarların değil aynı zamanda, doğudan batıya ve batıdan doğuya bilgilerin, fikirlerin, kültürlerin ve dinlerin de taşındığı bilim yolu olmuştur. Bu yol 2000 yıldan beri bu bölgelerde yaşayan kültürlerin, dinlerin, ırkların da izini taşımakta ve bizlere olağanüstü bir tarihsel ve kültürel zenginlik sunmaktadır. Sovyetler birliği dağıldıktan, Türk Cumhuriyetleri bağımsızlıklarını kazandıktan sonra, İpek Yolunun hem ticaret yolu, hem de tarihsel ve kültürel değer olarak yeniden canlandırılması gündeme gelmiştir ve ulaşım ile ilgili birçok çalışma başlatılmıştır. İpek yolunun dünya tarihindeki en önemli rolü, doğudan batıya kültürel ulaşım sağlamasıdır. Batı medeniyeti bu sayede yeni ufuklara yelken açmıştır. Sonuç olarak tarih boyu var olan bir yol XXI yüzyılda yeniden canlanmaya başlamıştır. Tarif edilen bu teknikte aynı hedefe giden sinir ile damar adapte edilerek kas ve sinir arasında farklı bir yolun canlandırılması ve var olan bir yolu farklı şekilde kullanılmasıyla sinir ile kas arasında tıpkı İpek yolunda olduğu gibi önemli bir yolun canlandırılması amaçlanmıştır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Segmental veya büyük sinir kaybı olan periferik sinir rekonstruksiyonunda donör saha morbiditeleri sebebiyle altın standart teknik olan otolog sinir greftine alternatif, rejeneratif potansiyelleri olan yöntemler son zamanların popüler bilimsel araştırma konularındandır.

Yaptığımız araştırmanın fonksiyonel ve histomorfolojik değerlendirilmesinde otogreft ile yapılan onarım literatürle benzer şekilde sinir rejenerasyonunun en iyi olduğu grup idi. Her üç grup histomorfolojik olarak incelendiğinde aksonal rejenerasyon göstermişti. Sinir-arter koaptasyonu yapılan grup ile nörotüp ile sinir rekonstruksiyonu yapılan grup arasında hem fonksiyonel hem de histopatolojik verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde anlamlı bir fark görülmedi. Otogreft ile sinir arter koaptasyonu yapılan gruptaki deneylerin latans ve CMAP yanıt süreleri değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi zamanı anlamlı fark olmadığı görüldü.

Bu çalışma bize özellikle periferik sinirlerdeki defeklerinin rekonstruksiyonunda dokuları besleyen bir arterin alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sonuçların klinik olarak uygulanması için daha geniş çalışma gruplarında ve farklı parametreler açısından değerlendirilmesi yapılması gerekmektedir.

# ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Periferik sinir yaralanmalarının etyopatogenezi farklı olsada cerrahi işlem zamanı ana amaç, sinir onarımı yapılarak distaldeki motor ve ya duyu kaybını minimize etmektir. Tedavi planı yaralanmanın şekline, anatomik bölgesine ve etyolojisine göre değişmektedir. Cerrahi olarak ilk tercih en az gerginlik olacak şekilde yaralanma alanındaki sinirlerin uç uca nörorafisinin yapılmasıdır. Ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Periferik sinir defektlerin rekonstruksiyonunda günümüzde hala altın standart yöntem olarak otojen sinir grefti ile onarım olsada donör alan parestezi, nöroma oluşumu, ağrı ve ek yara izleri oluşturma gibi komorbiteler, alıcı sinir ile greft sinir uçları arasındaki çap uyumsuzlukları ve uzamış ameliyat süresi otojen sinir grefti kullanımının dezavantajlarıdır. Bu gibi istenmeyen sonuçlardan dolayı periferik sinir defektlerinin rekonstruksiyonu için morbiditesi daha az, daha basit ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar elde edilecek yöntemler ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır.

**Materyal ve Metod:** Bu araştırma Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Biriminde (KOÜ-DETAB) sıçanların sol siyatik siniri üzerinde gerçekleştirildi. Sinir rekonstruksiyonu çalışma grupları: Grup 1: otogreft ile sinir onarımı, Grup 2: nörotüp ile sinir onarımı ve Grup 3: siyatik sinir proksimal ucunun femoral arter distal ucuna koapte edildiği gruplar olarak planlandı ve tüm cerrahi operasyonlar aynı cerrah tarafından yapıldı. Deney hayvanları 8 haftalık sinir iyileşmesi beklendikten sonra fizyoloji laboratuvarında yürüme testi yapıldı. İkinci cerrahi basamakta, önce deneklere EMNG yapılması sonra deneklerden histopatolojik inceleme için örnek alınması ve sakrifiye edilmesi şeklinde planlandı.

**Bulgular:** Fonksiyonel olarak yürüme testi SFİ sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark olduğu ( $p < 0,05$ ), Grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. EMNG yapılarak gruplar arasında Latans süreleri ve CMAP sürelerinin karşılıklı değerlendirilmesi zamanı anlamlı bir istatistiksel farkın olmadığı görüldü. Histopatolojik değerlendirme zamanı her 3 grupta aksonal rejenerasyon olduğu izlendi. Aksonal rejenerasyon en fazla otogreft ile onarım yapılan grupta görüldü. Grup 2 ile Grup 3 arasında aksonal rejenerasyon miktarı açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

**Sonuç:** Yaptığımız araştırma sonucunda, arter sinir adaptasyonu ile sinir rekonstruksiyonu yaptığımız grupta fonksiyonel ve histopatolojik olarak sinir rejenerasyonunun geliştiği görüldü. Bununla da periferik sinir defektlerinin



rekonstruksiyonunda ‘İPEKYOLU TEKNİĞİ’-ninde bir alternatif ola bileceğini göstermiş olduk.

**Anahtar kelimeler:** Periferik sinir, sinir defekti rekonstruksiyonu, nörotüp, otogreft, sinir-arter adaptasyonu, SFİ, CMAP süresi, latans



# ABSTRACT

**Introduction and aim:** Although the etiopathogenesis of peripheral nerve injuries are different, the main objective during the surgical procedure is to minimize motor nerve damage or sensory loss in the distal by performing nerve repair. Treatment plan varies according to the type of injury, anatomical region and aetiology. The first choice of surgery is to perform end-to-end neurorrhaphy of the nerves with minimal tension at the site of injury. However, this is not always possible. Although the gold standard method of repair for the reconstruction of peripheral nerve defects is still with autogenous nerve graft, donor area paresthesia, neuroma formation, pain and comorbidities such as creating additional scars, diameter mismatch between recipient nerve and graft nerve endings and prolonged operation are the disadvantages of autogenous nerve graft use. Due to such undesirable consequences, studies are being conducted on methods for reconstruction of peripheral nerve defects with less morbidity, simpler and better functional results.

**Material and method:** This study was performed on the left sciatic nerve of rats in Kocaeli University Experimental Medicine Research and Application Unit (KOÜ-DETAB). Nerve reconstruction study groups that were planned: Group 1: nerve repair with autograft, Group 2: nerve repair with neurotube, and Group 3: where the proximal end of the sciatic nerve was coapted to the distal end of the femoral artery, all surgical operations were performed by the same surgeon. After 8 weeks of nerve recovery, the animals were tested for gait in the physiology laboratory. In the second surgical step the plan was to perform EMNG on the subjects followed by sampling and sacrifice for histopathological examination.

**Findings:** Functional gait test SFI results were evaluated statistically, there was a significant difference between Group 1 and Group 3 ( $p < 0.05$ ), but there was no significant difference between Group 2 and Group 3. When latency and CMAP times were compared between groups by performing EMNG there was no significant statistical difference. Histopathological evaluation showed axonal degeneration in all 3 groups. Axonal regeneration was mostly seen in the repair group with autograft. There was no significant difference in the amount of axonal regeneration between Group 2 and Group 3.

**Results:** As a result of the study, it was seen that nerve regeneration developed functionally and histopathologically in the group where the nerve reconstruction was performed with artery-nerve adaptation. With this, it has

been shown that it may be an alternative to ‘‘SILKWAY TECHNIQUE’’ in the reconstruction of peripheral nerve defects.

**Key words:** peripheral nerve, nerve defect reconstruction, neurotube, autograft, nerve-artery adaptation, SFI, CMAP time, latency



# Kaynaklar

1. G. Richard P. Bunge memorial lecture. Nerve injury and repair - a challenge to the plastic brain. *J Peripher Nerv Syst.* 2003 Dec;8(4):209-26.
2. Trumble TE, McCallister WV. Repair of peripheral nerve defects in the upper extremity. *Hand clinics.* 2000; 16(1): 37-52.
3. Donzelli R, Benvenuti D, Schonauer C, Marinielli G, De Divitiis E: Microsurgical nervous reconstruction using autografts. A two year follow up. *J Neurosurg. Sci.* 1998; 42: 79-83.
4. Chiu DTW, Janecka I, Krizek T, et al: Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surg. Forum* 1980; 31: 550.
5. Weiss P: Nerve reunion with sleeves of frozen-dried artery in rabbits, cats, and monkeys. *Proceedings of the Society of Experimental Biology* 1943; 54: 274-277.
6. Mackinnon SE, Dellon AL: Clinical nerve reconstruction with bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast. Reconstr. Surg.* 1990; 85: 419-424.
7. Keynes RJ, Hopkins WG, Huang CH: Regeneration of mouse peripheral nerves in regenerating skeletal muscle: Guidance by residual muscle fibre basement membrane. *Brain Res.* 1984;295:275-281.
8. Davis GE, Blaker SN, Engvall E, et al: Human amnion membrane serves as a substrate for growing axons in vitro and in vivo. *Science* 1987;236:1106-1109.
9. Pabari A, Yang SY, Seifalian AM, Mosahebi A, Modern surgical management of peripheral nerve gap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 2010 Dec;63(12):1941-1948.
10. Ducic I, Fu R, Iorio ML, Innovative treatment of peripheral nerve injuries: combined reconstructive concepts. *Ann Plast Surg.*, 2012 Feb;68(2):18.
11. Tetik C, Ozer K, Ayhan S, Siemionow K, Browne E, Siemionow M. Conventional Versus Epineural Sleeve Technique: Functional and Histomorphometric Analysis. *Ann Plast Surg* 2002; 49: 397.
12. Friedman A. An eclectic review of the history of peripheral nerve surgery. *Neurosurgery* 2009. 65:A3-A8.
13. Davis EN, Chung KC. The Tinel sign: a historical perspective. *Plastic and reconstructive surgery.* 2004;114(2):494-499.
14. Miller C, Peek A.L, Power D, Heneghan N.R. Psychological consequences of traumatic upper limb peripheral nerve injury: A systematic review, *The British Associations Hand Therapists*, November 2016.

15. Brusthart TM. Nerve Repair and Grafting. Operative Hand Surgery. Green DP (ed) Churcill Livingstone. New York 1999 volume II 1381- 1403.
16. Wolfe SW, Pederson WC, Hotchkiss RN, Kozin SH, Cohen MS. Green's Operative Hand Surgery: Nerves: Elsevier Health Sciences; 2017.
17. Junguiera L.C, Carneiro J, Kelley R.O: Basic histology of Nerve tissue. Appleton, Lange 1992. 7 th ed, 163-194.
18. Rigoard P., Atlas of Anatomy of the peripheral nerves. The Nerves of the Limbs – Student Edition Rigoard 2017.
19. William PL, Warwick R, Dyson M, Grays anatomy. Nerve system Philadelphia; Saunders 1989, 12.
20. Taner D Fonksiyonel Anatomi, Sinir sistemi hakkında temel bilgiler, Ankara 1996, Pelikan Tıp Teknik Yayıncılık, 32-39.
21. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology: Elsevier Health Sciences; 2015.
22. Sadler TW. Embryonic period: third to eight week. In Langman J, ed: Langman's Medical Embryology, 6th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 61- 66: 356-362; 1990.
23. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13rd Edition; John E. Hall, PhD, Arthur C. Guyton: 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
24. Terzis JK., Smith KL., Repair and grafting of the peripheral nevre. McCarthy JG, May JW, Litter WJ, editors. Plastic surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1990. Volume 1, 630-970.
25. Williams PL., Landon DN. Plastic Surgery, Mc. Carty, J.G., May, J.W., Littler, J.W. Edition Vol 1. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Sounders Company, 630-697; 1990.
26. Nöronun Yapısı. Histoloji ve hücre Biyolojisi. Abraham L. Kierszenbaum (ç.ed.) Ramazan Demir. 2006.
27. Mackinnon SE, Dvali LT. Basic Pathology of the Hand, Wrist and Forearm: Nerve. In: Berger R.A. and Weiss A-P.C., editors. Hand Surgery. Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 35-48.
28. Kinney AK. Physiology of the Peripheral Nerve. In: Winn H.R., editor. Youmans Neurological Surgery, 5th edition. Saunders; 2004: 3809-3817.

29. Abrams M, Widenfalk J. Emerging Strategies to Promote Improved Functional Outcome after Peripheral Nerve Injury. *Restorative Neurology and Neuroscience* 23 2005: 367-382.
30. Thomas PK, Ochoa J, Berthold CH., et al. Microscopic Anatomy of the Peripheral Nervous System. In Dyck PK(eds) *Peripheral Neuropathy*, WB Saunders, Philadelphia 1993;Ch (2)2: 28–92.
31. Garbay B., Heape AM., Sargueil F., Cassagne C., Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol.* 2000;61(3):267–304.
32. Shenaq SM., Kim JYS., Repair and grafting of peripheral nerve. In: Mathes SJ, editor. *Plastic surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Volume 1, 719–43.
33. Myers RR, Powell HC, Costello ML: Endoneurial fluid pressure: direct measurement with micropipettes. *Brain Res.* 1978; 148: 510-515.
34. Shanthaveerappa TR, Bourne GH: Perineural epithelium: A new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science* 1966;154:1464-1467.
35. Barker RA, Cicchetti F. *Neuroanatomy and Neuroscience at a Glance*. *Neuroanatomy and Neuroscience at a Glance*. Vol 85: John Wiley & Sons; 2012: 32-33.
36. Brandt KE, Mackinnon SE. Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 5th edition, eds: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, Lippincott-Raven, Philadelphia (1997). 79-90.
37. Maggi SP., Lowe JB 3rd., Mackinnon SE., Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg.* 2003;30(2):109–26.
38. Millesi H. Bridging defects: autologous nerve grafts. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 100: 37-80.
39. Lundborg G. Nerve regeneration and repair: a review. *Acta Orthop Scand.* 1987; 58: 145–169.
40. Sunderland S, The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve.* 1990; 13(9): 771–84.
41. Mackinnon, SE; Dellon, AL. *Surgery of the peripheral nerve*. Thieme; New York:1988: 33-45.
42. Winograd JM, Mackinnon SE. 181, *Peripheral Nerve injuries Repair and Reconstruction*. In: Mathes SJ, editor. *Plastic surgery*. 2th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. 471–514.

43. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical Focus*. 2004; 16: 1.
44. Dvali L, Mackinnon S, Peripheral nerve repair and transfers. In McCarthy JG, Galiano RD, Boutros SG, editors. *Current therapy in plastic surgery*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. 568-73.
45. Özbayoğlu A. C., Deneysel Sıçan Siyatik Sinirinde Ezilme Tarzı Yaralanma Modelinde Sinir Rejerasyonunda Trombositten Zengin Plazmanın Etkileri. (Uzmanlık tezi), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
46. Teymur H, Sinir Greftiyle Periferik Sinir Rekonstrüksiyonunda Trombositten Zengin Plazmanın (PRP-Platelet Rich Plasma) İyileşmeye Etkisi, Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif Cerrahi ABD. 2013,16.
47. Verfaillie CM. Adult Stem Cells: Assessing The Case For Pluripotency. *Trends in Cell Biology* 2002; 12: 502–508.
48. Wang Q, Xue F, Zhou z, Lu X, Liu Y, Yan M et al. Expressions of Forkhead Class Box O 3a On Crushed Rat Sciatic Nerves And Differentiated Primary Schwann Cells. *Cell Mol Neurobil*. 2011; 31: 509-518.
49. 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.
50. Lundborg G. A 25-Year Perspective of Peripheral Nerve Surgery: Evolving Neuroscientific Concepts and Clinical Significance. *J.Hand Surg* 2000; 25(3):391-414.
51. Sadraie SH, Parivar K, Arabi F, Moattari M, Kaka G, Mansouri K. Study of Transected Sciatic Nerve Repair by Amniotic Membrane with Betamethasone in Adult Albino Wistar Rats. *Arch Iran Med*. 2016 Sep;19(9):612-7.
52. Wang E, Inaba K, Byerly S, Escamilla D, Cho J, Carey J, Stevanovic M, Ghiassi A, Demetriades D. Optimal timing for repair of peripheral nerve injuries. *J Trauma Acute Care Surg* Volume 83, Number 5; 878-881.
53. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle- Nerve* 1990; 13: 785 -800.
54. Miyauchi A., Kanje M., Danielsen N., Dahlin LB. Role of Macrophages in the Stimulation and Regeneration of Sensory Nerves by Transposed Granulation Tissue and Temporal Aspects of the Response. *Scand J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg*. 31: 17-23; 1997.

55. Matsuyama T., Mackay M., Midha R., Peripheral nerve repair and grafting techniques: a review., *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000 Apr;40(4):187-99.
56. Schnell L., Schneider R., Kolbeck R., Barde YA., Schwab ME., Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. *Nature*. 1994;367, 170-3.
57. Yin Q., Kemp GJ., Frostick SP., Neurotrophins, neurones and peripheral nerve regeneration. *J Hand Surg[Br]*. 1998;23(4):433-7.
58. Terenghi G., Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat*. 1999;194 (Pt1) :1-14.
59. Ridley AJ., Davis JB., Stroobant P., Land H., Transforming growth factors-beta 1 and beta 2 are mitogens for rat Schwann cells. *J Cell Biol*. 1989;109 (6 Pt 2):3419-24.
60. Davis GE., Engvall E., Varon S., Manthorpe M. Human Amnion Membrane as a Substratum for Cultured Peripheral and Central Nervous System Neurons. *Brain Res.*, 430:1-10; 1987.
61. Tateshital T, Ueda K, Kajikawa A. End-to-end and end-to-side neurorrhaphy between thick donor nerves and thin recipient nerves: an axon regeneration study in a rat model. *Neural Regen Res* 13(4):699-703.
62. Wilgis EFS., Nerve repair and grafting, *Operative Hand Surgery*, ed: Green DP., Churchill Livingstone, New York, (1982). Pp: 915-38.
63. L. Dvali, S. Mackinnon., Nerve repair, grafting, and nerve transfers. *Clin Plastic Surg*. 2003 Apr;30(2):203-21.
64. Milesi H, Peripheral nerve repair; terminology, questions and facts, *J Reconstr. Microsurg* 2; 21; 1985.
65. Miyamoto Y. Experimental Studies on Repair for Peripheral Nerves. Effects of Tension at Suture Site on Intraneural Circulation. *Hiroshima J Med Sci*. 1979(28);13.
66. Brushart TME. Preferential Reinnervation of Motor Nerves by Regenerating Motor Axons. *J Neurosci* 1988(8);1026-1031.
67. Lloyd BM, Luginbuhl RD, Brenner MJ, Rocque BG, Tung TH, Myckatyn TM, et al. Use of motor nerve material in peripheral nerve repair with conduits. *Microsurgery* 2007; 27: 138-45.
68. Zhu Y. Vascularized versus nonvascularized facial nerve grafts using a new rabbit model. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Feb;135(2):331e-9e.



69. Ulkur E, Karagoz H, Celikoz B, Turan P, Arbak S, Yapar M. Nerve graft prefabrication: Preliminary study. *Journal of reconstructive microsurgery.* 54 2008; 24(02):137-145.
70. Hudson T. W, Evans G. R. D, Schimidt C. E.Engineering strategies for peripheral nerve repair. *Clin. in Plast. Surg.*1999; 26(4): 617–28.
71. Chiu DT, Strauch B. A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3cm or less. *Plast. Reconstr. Surg.* 1990; 86: 928–934.
72. Chiu DT. Autogenous venous nerve conduits. A review. *Hand Clin.* 1999; 15: 667–671.
73. Tang JB. Group fascicular vein grafts with interposition of nerve slices for long ulnar nerve defects: report of three cases. *Microsurgery.* 1993; 14: 404–408.
74. Battiston B, Tos P, Cushway T, Geuna S. Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts. I. Clinical results. *Microsurgery.* 2000; 20: 32–36.
75. Erbenđi T. Arter histoloğisi. Erbenđi T (Ed). *Histoloji Atlası.* İstanbul: Beta Yayınları; 1979: 107-109.
76. Erdoğan D, Hatipoğlu T, Gorgun M, Ilgaz C. Genel Histoloji. Hatipoğlu Yayınları 2008: 5-180.
77. Bayramiçli M. Deneysel mikrocerrahi, Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri. İstanbul: Argos Yayınları 2005: 151-183.
78. De Vries RBM, Hooijmans CR, Langendam MW, van Luijk J, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, et al. A protocol format for the preparation, registration and publication of systematic reviews of animal intervention studies. *Evid Based Preclin Med* 2015; 2(1): 1–9.
79. Geldrey JB, Chopin SF(1977) The vertebral of origin of spinal nerve in the rat. *Anat rec:*188: 45-47.
80. Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T,Variation in rat sciatic nerve anatomy: Implications for a rat model of neuropathic pain, *Journal of the Peripheral Nervous System* 5:19–21 (2000).
81. De medinaceli I, freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks, *exp: neurol* 1982;77:634-43.
82. Hobson MI, Green CJ, Terengi G. VEGF enhances intraneural angiogenesis and improves nerve regeneration after axotomy. *J Anat* 2000; 197: 591-605.

83. Kakinoki R, Nishijima N, Ueba Y, Oka M, Yamamuro T, Nakamura T. Nerve regeneration over a 20-mm gap through a nerve conduit containing blood vessels in rats: The influence of interstump distance on nerve regeneration. *J Neurosurg Sci* 1998; 42:11-21.
84. Yu W., Wang J., Yin J., Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of periferal nerve regeneration after nerve injury. *Int J Neurosci.* 2011 Apr;121(4):176-80.
85. Ayhan S., Yavuzer R., Latifoglu O., Atabay K., Use of the Turnover Epineurial Sheath Tube for Repair of Peripheral Nerve Gaps. *J Reconstr Microsurg.* 2000;16(5), 371-7.
86. Lee, Steve K. MD; Wolfe, Scott W. MD. Peripheral Nerve Injury and Repair. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 8(4):243-252, July/August 2000.
87. Mackinnon SE: *Surgical Management of the Peripheral Nerve Gap.* *Clin Plast Surg* 1989;16:587.
88. M. Eisenmann-Klein · C. Neuhann-Lorenz (Eds.) *Innovations in Plastic and Aesthetic Surgery.* Chapter 10. Nerve Reconstruction by Means of Tubulization:78-81.
89. Lundborg G., Rosen B., Dahlin L., Holmberg J., Rosen I. Tubular Repair of the Median or Ulnar Nerve in the Human Forearm: a 5-year Follow-up. *J Hand Surg [Br]* 2004;29:100–107.
90. Wong BJ, Crumley RL. Nerve Wound Healing. An overview. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;28(5):881–895.
91. Shenaq SM, Rabinovsky ED. Gene Therapy for Plastic and Reconstructive Surgery. *Clin Plast Surg* 1996;23(1):157– 171.
92. Lolley RD., Bose WJ., Bastian F., Bassam B., Meyer FN., Anderson LD. Vein, Silastic, Polyglycolic Acid fine Mesh: A Comparative study in Peripheral Nerve Repair. *Ann Plast Surg* 1995(35);266-271.
93. Smanel J., Jentsch B. Stimulation Of Nerve Regeneration by an Gsolated Nerve Segment. *Annals of Plastic Surgery* 1986; 16: 6–15
94. Tsao SW., Chuah MI. Development of Bone-Like Substance in Cartilaginous Rat Nasal Septum under Experimental Conditions. *The Anatomical Record*,1988 221: 834-40
95. Doolabh VB., Hertl MC., Mackinnon SE., The role of conduits in nerve repair: a review. *Rev Neurosci.* 1996 Jan-Mar;7(1):47-84.

96. Siemionow M., Brzezicki G., Chapter 8: Current Techniques and Concepts in Peripheral Nerve Repair. *Int Rev Neurobiol.* 2009; 87: 141-72.
97. Varejao ASP, Cabrita AM, Meek MF, Cruz JB, Filipe VM, Gabriel RC et al. Ankle kinematics to evaluate functional recovery in crushed rat sciatic nerve. *Muscle Nerve* 2003; 27: 706-714.
98. Varejao AS, Meek MF, Ferraira AJ, Patricio JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking tract analysis. *J Neurosci Methods* 2001; 108: 1-9.
99. Munro CA, Szalai JP, Mackinnon SE, Midha R. Lack of association between outcome measures of nerve regeneration. *Muscle Nerve.* 1998;21(8):1095-7
100. Oh SH, Kim JH, Jeon BH, Yoon JH, Seo TB, Namgung U, Lee IW, Lee JH. Peri-pheral nerve regeneration within an asymmetrically porous PLGA/Pluronic F127 nerve guide conduit. *Biomaterials* 2008;29:1601-1609.
101. Chen X, Wang XD, Chen G, Lin WW, Gu XS. Study of in vivo differentiation of rat bone marrow stromal cells into schwann cell-like cells. *Microsurgery* 2006; 26(2):111-115.
102. Siemionow M, Kwiecien G, Madajka M, et al. Human epineural sheath conduit augmented with human mesenchymal stem cells as a new biologic construct supporting peripheral nerve regeneration: a preliminary report. *Plastic and reconstructive surgery.* 2014;134(4S-1):67-68.
103. Midha R, Munro CA, Dalton PD, Tator CH, Shoichet MS. Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. *Journal of neurosurgery.* 2003;99(3):555-565.
104. Tsuji W, Rubin JP, Marra KG. Adipose-derived stem cells: Implications in tissue regeneration. *World J Stem Cells.* 2014;6(3):312-321.
105. Gomez R., Serra J.M., Bergera J., Anso M., Gorria O., Qiu S.S., Auba C., Hontanilla B. Nerve Regeneration after Local Administration of the Inhibitor Peptide of the TGF- $\beta$ 1 (P144®). *Eur J Plast Surg* (2010) 33: 135-142.
106. Marcoccio I, Ignazio M, Vigasio A, Adolfo V. Muscle-in-vein nerve guide for secondary reconstruction in digital nerve lesions. *J Hand Surg Am.* 2010; 35: 1418-1426.
107. Papalia I, Raimondo S, Ronchi G, Magaouda L, GiacobiniRobecchi MG, Geuna S. Repairing nerve gaps by vein conduits filled with lipoaspirate-derived entire adipose tissue hinders nerve regeneration. *Ann Anat.* 2013; 195: 225-230.
108. Bünigner OV. Über die Degenerations und Regenerations Vorgänge am Nerven nach Verletzungen. *Beitr Pathol Anat* 1891; 10: 321-328.

109. Wang KK. , Costas PD., Bryan DJ., Eby PL., Seckel BR. Inside-out Vein Graft Repair Compared With Nerve Grafting for Nerve Regeneration in Rats. *Microsurgery*. 1995; 16: 65-70.
110. Williams LR., Longo FM., Powell HC., et al. Spatial-Temporal Progress of Peripheral Nerve Regeneration within a Silicone Chamber: Parameters for A Bioassay. *J Comp Neurol*. 1983;218:460–470.
111. Sabongi RG, De Rizzo LA, Fernandes M, et al. Nerve regeneration: is there an alternative to nervous graft? *J Reconstr Microsurg* 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1372477>.
112. Happak W, Neumayer C, Holak G, Kuzbari R, Burggasser G, Gruber H. Morphometric and functional results after CO(2) laser welding of nerve coaptations. *Lasers Surg Med* 2000;27(1):66–72.
113. Karacaoğlu E, Yüksel F, Peker F, Güler MM. Nerve regeneration through an epineurial sheath: its functional aspect compared with nerve and vein grafts. *Microsurgery* 2001;21(5):196–201.
114. Chatdokmaiprai C, Suwansingh W, Worapongpaiboon S. The turnover distal epineurial sheath tube for repair of peripheral nerve gaps. *J Med Assoc Thai* 2006;89(5):663–669.
115. Bozkurt A, Dunda SE, Mon O'Dey D, Brook GA, Suschek CV, Pallua N. Epineurial sheath tube (EST) technique: an experimental peripheral nerve repair model. *Neurol Res* 2011; 33(10): 1010–1015.
116. Dagum AB. Peripheral nerve regeneration, repair and grafting. *J hand ther* 1998 11: 111-117.
117. Rodríguez FJ., Gomez N., Perego G., et al. Highly Permeable Polylactide caprolactone Nerve Guides Enhance Peripheral Nerve Regeneration through Long Gaps. *Biomaterials*. 1999;20:1489 –1500.
118. Martina L, Lucas C, Alessandra D, Jefferson B, Effect of platelet rich plasma and platelet rich fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model 2013 Wiley periodicals, inc. DOI 10.1002/micr.22105.
119. Shapira Y, Tolmasov M, Nissan M, et al. Comparison of results between chitosan hollow tube and autologous nerve graft in reconstruction of peripheral nerve defect: An experimental study. *Microsurgery* 2016;36(8):664- 71.
120. Millesi H. Bridging defects: autologous nerve grafts. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 100: 37–8.

121. Tetik C., Erol B., Çabukoğlu C., Ünsal M. Sıçan Sıyatik Sinir Modelinde Fonksiyonel Değerlendirme Yöntemlerinin Yeni bir Sistemle Karşılaştırılması. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2000; 34: 523-527.
122. Wang P, Zhao J, Jiang B, Zhang Y. Use of Small Gap Anastomosis for the Repair of Peripheral Nerve Injury by Cutting and Sleeve Jointing the Epineurium. *J Reconstr Microsurg* 2015; 31: 268–276.
123. Tucker, H. M. Long-term results of nerve-muscle pedicle reinnervation for laryngeal paralysis. *The Annals of Otolology, Rhinology, and Laryngology* 1989; 98. 674–676.
125. Sakellarides, H. T. , Sorbie, C. , & James, L. Reinnervation of denervated muscles by nerve transplantation. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1972; 83, 195–201.
126. Guth, L. , & Zalewski, A. A. Disposition of cholinesterase following implantation of nerve into innervated and denervated muscle. *Experimental Neurology* 1963; 7, 316–326.
127. Austin L, Bower JJ, Kurek JB, Muldoon CM (1997) Controlled release of leukaemia inhibitory factor (LIF) to tissues. *Growth Factors* 15, 61–68.
128. Brown RE, Erdmann D, Lyons SF, Suchy H (1996) The use of cultured Schwann cells in nerve repair in a rabbit hind-limb model. *J. Reconstr. Microsurg.* 12, 149–152.
129. Martins RS, Siqueira MG, da Silva CF, Plese JP. Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(3B):750–6.