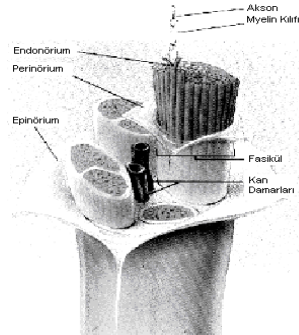


GİRİŞ

Periferik sinirler pek çok sebebe bağılı olarak yaralanabilirler ve yaralanma sebebi ne olursa olsun onarımlarındaki başarısızlık duyu kaybına, kaslarda fonksiyon kaybına ve ağırlı nöropatlilere neden olabilir (1).

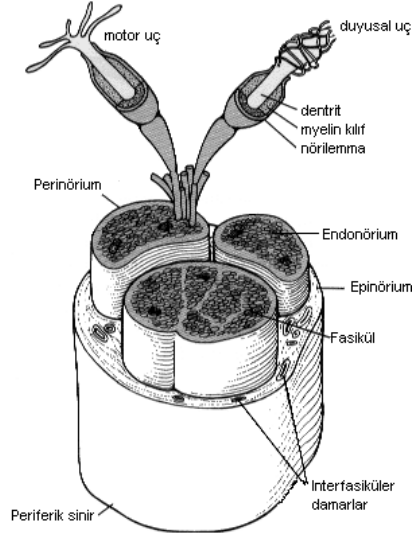
Sinir tamiri ile ilgili ilk belgeler İranlı Rhazes (850–932) ve İbn-i Sina (980–1037) dönemine aittir (2). 1839 yılında Theodore Schwann, kendi adıyla tarif edilen hücreleri tanımlamıştır. Paget 1847 yılında median sinir onarımı yapıp tam bir iyileşme sağlayarak periferik sinir onarımı hakkında bilinen ilk girişimi yapmış ve yayınlamıştır (3). 1850 yılında Gustus Waller, periferik sinir gelişim fizyolojisini ve sinir hasarı sonrası distal uçta oluşan dejeneratif değişiklikleri tanımlayarak sinir yaralanmasının anlaşılmasında dönüm noktasını oluşturmuştur. 1873 yılında Hueter, periferik sinirde epinöral onarım yöntemini tanımlamıştır. 1964’de Smith mikroskop kullanımının periferik sinir onarımındaki önemini vurgulamıştır bununla beraber gelişen mikrocerrahi teknikleri ile sinir onarımında başarı artmıştır (4,5).

A.V. Leewenhoek (1632–1723) periferik sinirin mikroskobik yapısını tarif etmiştir (3). Periferik sinirlerin cerrahi anatomisinin bilinmesi sinir onarımında uygun ve yeterli iyileşmenin sağlanması ve iyi sonuç alınması için gereklidir. Periferik sinirlerin yapısında histolojik temelde epinörium, perinörium ve endonörium olmak üzere 3 tabaka mevcuttur (Şekil—1a) (1).



Şekil—1a: Periferik sinir anatomisi

Periferik sinir sisteminin temel hücresel yapıları nöronlar ve Schwann hücreleridir. Nöron, bir hücre gövdesi ve hedef organa ulaşan aksonal uzantıdan oluşur. Motor nöronun hücresel gövdesi spinal kordun ön boynuzunda lokalize iken, duyuşal nöronlar arka kök ganglionunda bulunurlar. Schwann hücreleri aksonal çıkıntıları sararlar (6) (Şekil-1b).



Şekil-1b: Periferik sinir anatomisi

Epinörrium: İnternal epinörrium sinirleri ve tek tek fasikülleri sarar. Vasküler yapılar sinire bu tabakadan girerler. İnternal epinörrium dış basınçlara karşı yastıklama görevi görür (7,8).

Perinörrium: Fasikülleri sarar. Kollajen ve elastik lifler içerir. Kan-beyin bariyerinin devamı gibi fonksiyon göstererek difüzyonu kısıtlar, intranöral iyonik çevrenin stabilitesini korur, enfeksiyonun yayılmasını engeller (7,9,10).

Endonörrium: Kollajenöz bir doku olup, perinörriumun iç tarafındadır ve aksonları sarar. Bu tabakada elastik lifler yoktur ve fibroblastlar çok az

sayıdadır. Endonöral tüp yapısına katılır. Bu yapıya Schwann hücrelerinin oluşturduğu miyelinli aksonlar da dâhildir (7,6).

Fasikül: Cerrahi olarak girişim yapılabilen en küçük sinir ünitesidir. Endonörium tarafından sarılmış akson gruplarından oluşur. Fasiküller, kendi içinde, sinirin uzun aksı boyunca giden alt birimlere (aksonlara) ayrılamazlar; çünkü aksonlar arası bağlantılarla oluşan intranöral pleksus yapısı mevcuttur (7,6).

Fasikül grubu: Üç-altı fasikülün bir araya gelmesiyle oluşan fasikül gruplarında, fasiküller arasında epinörium bulunmaz. Bu grupların etrafı internal epinöriumla sarılıdır. İnterfasiküler bağlantılara rağmen, fasikül grupları tek tek fasiküllere ayrılabilirler. Modern periferik sinir cerrahisinde, fasikül gruplarının anatomisinin bilinmesi son derece önemlidir (7,6).

Sinir yaralanmaları; 1947 yılında Seddon ve 1951 yılında Sunderland tarafından (11,12) hasarlanan sinir komponentlerine, fonksiyonlarına ve spontan iyileşme olup olmamasına göre sınıflandırılmıştır. Klinikte sinir yaralanması genellikle karışık karakterdedir ve her zaman Seddon sınıflamasına karşılık gelmeyebilir. Buna karşılık yaralanmanın derecesinin bilinmesi tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle Sunderland, Seddon sınıflamasını modifiye ederek, sinirin fasiküler yapısının önemliliğini daha çok vurgulayan ve 5 gruptan oluşan yeni bir sınıflama tarif etmiştir (7) (Tablo-1).

Tablo-1: Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması (1,6)

Seddon Sınıflaması	Sunderland	Patoloji	Prognoz
Nöropraksi	Birinci derece	Miyelin hasarı	Haftalar, aylar içinde mükemmel düzelme
Aksonotmezis		Akson kaybı Değişik derecede bağ doku hasarı	Destek dokuların bütünlüğünün korunmasına ve kasa olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoz
	İkinci derece	Akson kaybı Endonöral tüpler sağlam Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kasa olan mesafeye bağlı olarak iyi prognoz
	Üçüncü derece	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi gerekebilir
	Dördüncü derece	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum hasarlı Epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi sıklıkla gerekir
Nörotmezis	Beşinci derece	Akson kaybı Endonöral tüpler ağır hasarlı Perinöryum ağır hasarlı Epinöryum ağır hasarlı	Spontan iyilik olmaz Cerrahi gereklidir Cerrahiden sonra prognoz belirlenir

Nöropraksi kompresyon hasarı sonrası meydana gelen akut bir demyelinizasyon durumudur. Aksonal devamlılık vardır, ancak ileti yoktur. Bu durum yeni myelin yapımına kadar -ki bu saatler, haftalar sürebilir- klinik yansımalarını korur, daha sonra kendiliğinden düzelir. Tam motor paralizi mevcuttur ancak duyu ve sempatik fonksiyonlar genellikle korunmuştur. Aksonotmezis, endonöral tüplerin sağlam kaldığı ancak aksonal devamlılığın kaybolduğu ve distalde Wallerian dejenerasyonun olduğu daha ciddi bir yaralanma türüdür. Fonksiyonun geri dönmesi için geçmesi gereken süre,

aksonal rejenerasyon hızına ve hedef dokudaki reinnervasyon sürecine bağlıdır (13). Nörotmezis ise, periferik sinir yaralanmasının en şiddetli formudur. Sinirin ve destek dokularının traksiyon ya da laserasyon sonucu tamamen kesilmesidir. Tedavisi için cerrahi onarım gereklidir (6).

Sinir hasarını takiben sinir hücresi yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrar (11). Bu değişiklik hasarın nörona yakınlığı ile yakından ilişkilidir ve çok yakında olursa hücre ölümüne kadar gidebilir (11). Sinir gövdesinin proksimal ve distal aksonu kesiden sonra değişik derecede travmatik dejenerasyona uğrar. Proksimaldeki değişim son Ranvier boğumu ya da bazen nörona kadar uzanır (14). Distal segment ise Wallerian dejenerasyona uğrar. Bu dejenerasyon 48–96 saat içinde Schwann hücreleri ve makrofajların myelin ve aksonal debrisini fagosite etmeleri ile başlar, yaklaşık üç ay sürer (14,15). Yıkım kalsiyuma bağlı proteolitik enzimlerle yapılır, aksonal rejenerasyon için yol hazırlanmış olur. Aksonal dejenerasyon akson yaralanması sonrası rejenerasyonun başlaması için önemli bir evredir (16). Schwann hücreleri periferik sinir hasarını takiben bir yandan da aksonal rejenerasyon ve maturasyonun sağlanması amacıyla “Nerve Growth Factor” (NGF), “İnsulin-like Growth Factor” (IGF-1), “Ciliary Neurotrophic Factor” (CNTF) ve “Brain-derived Neurotrophic Factor” (BDNF) gibi faktörlerin sentez ve salınımında rol alırlar, ayrıca ekstrasellüler proteinleri sentezlerler (17,18). Travmayı takip eden ilk 6 saat içinde proksimal akson distale doğru ilerlemek için çok sayıda kollateral ve terminal tomurcuklar verir. Bu rejenerasyon en distaldeki sağlam Ranvier boğumundan başlar (7). Erken evrede regene olan üniteler distale doğru kök aksonun orijininde kümeleşirler. Aksonların periferik konneksiyonları oluşunca tomurcuk sayısında da azalma olur. Her bir tomurcuğun en distal kısmı 24 saate kadar değişebilen bir sürede büyüme konisi denilen bir çıkıntı yapar, bu yapı internal aktin filamentleri ve myozin içerir ve membranı dışa çıkıntı yapan ameboid tarzda kasılan pek çok filopod içerir (11). Bu büyüme konisi içerdiği proteazlar yardımıyla önündeki matriksi eriterek ilerlemeyi kolaylaştırır, ilave olarak endositotik aktivitesi ile retrograd olarak transfer edilen molekülleri de

içine alır (3,14). Filopod adezyonuna uygun bir yapı (Schwann hücre membranı gibi) algılandığında yapışma oluşur. Membranlar arası geçiş olayı ile internal aktin filamentler kararlı hale gelir ve retraksiyon oluştuğunda büyüme konisi ileri doğru çekilir. Akson ve içerikleri tutunmuş filopoda doğru itilir ve akson aynı doğrultuda uzar. Bir aksondan birçok filopod, sinir fibrilinden distale bu şekilde gelişebilir veya gelişigüzel bir şekilde dallanabilir veya geriye kendine doğru büyüyebilirler. Hedef organla bir filiz bağlantı kurduğunda diğer filizler dejenere olur ve tek bir akson olgunlaşır (11).

Yaralanmış periferik sinirin onarım tekniğinin planlanmasında, sinirin fonksiyonel önemi, duyuşal ve motor liflerinin oranı, fasiküllerin sayısı ve çapı ile epinöral dokunun miktarı, yaralanmanın tipi ve sinirin yaralanma derecesi önemli rol oynar (6,7,8). Periferik sinir onarımında uç-uca onarım, eğer defekt mevcut ise; otojen sinir greftleri ile onarım, vaskülerize sinir greftleri ile onarım, otojen ven grefti kullanımı, sentetik tüplerin kullanımı, uç yan anastomozlar gibi pek çok teknik tanımlanmıştır (6,7,8).

Periferik sinir onarımında, uç-uca onarım ideal standart prosedürdür. Uç-uca periferik sinir onarımı, "epinöral sütün", "grup fasiküler sütün" ya da "tek tek fasiküler sütün" gibi birkaç farklı yöntemle yapılabilir. Epinöral sütün tekniğinde, kesik sinirin proksimal ve distal güdükleri çevre dokulardan serbestleştirilir. Epinöral damarlar ya da uygun çaptaki fasikül grupları gibi devamlılığı olan anatomik yapılar karşılıklı getirilir ve güdüklerin epinöriumları birbirine sütünre edilir. Fasiküler grup tekniğinde, proksimal ve distal güdükteki fasikül grupları intranöral diseksiyonla ortaya çıkarılır. Her iki uçtaki uygun gruplar karşılıklı getirilerek fasikül grubu etrafındaki internal epinöriumlar karşılıklı sütünre edilir. Tek tek fasiküler sütün tekniğinde ise, intranöral diseksiyonla fasiküller ortaya çıkarılır ve fasiküller karşılıklı tek tek sütünre edilir. Bu işlem epinöral sütünrele desteklenebilir (6,7,8).

Uç-uca onarımın mümkün olmadığı, defektli periferik sinir yaralanmalarında en yaygın olarak kullanılan teknik otojen sinir greftleri ile onarımdır (19). Otojen sinir greftinin kullanılmasının amacı, bazal lamina ile birlikte Schwann hücrelerini içeren bir tüp sağlanmasıdır. Böylece proksimal sinir ucundan rejenere olan aksonlar bu tüp aracılığıyla distal güdüğe ulaşırlar. Distal güdüğe ulaştıktan sonra, bunun içinde ilerleyerek hedef organa varırlar. Schwann hücrelerinin sentezlediği nörotrofik faktörlerin de bu rejenerasyona katkısı olduğu düşünülür (1).

Sinirde segmental besleyici damarlar epinöriumda longitudinal bir pleksus oluştururlar. İkinci pleksus, perinöriumdadır. Perinöriumdaki damarlar endonöriuma girmeden önce karakteristik olarak oblik seyrederek. Endonöral vasküler ağı ise kapillerler, arterioller ve venüller oluşturur. Bu ağ fasiküllerin uzunluğu boyunca devam eder ve sinirde yaralanmaya cevap olarak akımın yönü değişebilir. Endonöriumda lenfatik yoktur. Longitudinal vasküler pleksuslar arasındaki bağlantılar sayesinde sinir, beslenmesi bozulmadan yatağında aşırı hareket edebilir. Greftler ilk 2-3 gün çevreden difüzyonla beslenirler, 3.-4. günlerde proksimal ve distal güdükten damarların penetre olmaya başlaması ile beslenirler. Birkaç hafta sonra sinir yatağından beslenme daha dominanttır (1). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, 4-5. günlerde greft revaskülarizasyonunun maksimuma ulaştığı gösterilmiştir (20,21).

Greftin çapı arttıkça perfüzyon ve revaskülarizasyon oranı azalır, greft nekrozu riski artar. Kullanılabilecek maksimum greft uzunluğu ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamasıyla birlikte, 1,5-7 cm olması gerektiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (22, 23,24).

Sinir defektinin büyük ya da alıcı alan kanlanması kötü olduğu durumlarda vaskülarize sinir greftlerinin kullanılması önerilmektedir (25,26). Vaskülarize sinir grefti için önerilen donör sinirler yüzeysel radial sinir (radial arter), ulnar sinir (üst ulnar kollateral arter), sural sinir (yüzeysel sural arter),

yüzeysel peroneal sinir (yüzeysel peroneal arter), safen sinir (safen arter) dir (6,22). Vaskülarize sinir greftlerinin klinik kullanımı oldukça kısıtlıdır; çünkü büyük arterler harcanır ve teknik uygulama güçtür. Literatürde vaskülarize sinir greftlerinin, vaskülarize olmayan greftlere, sinir iyileşmesi açısından, bir üstünlüğü olmadığını belirten yayınlar vardır (1).

Otolog sinir greftlerinin yerine allogreft sinir kullanılması halen deneysel aşamadır. Çünkü rejeksiyonun önlenmesi için immünsupresyon gerekir. Siklosporin ile immünsupresyon sağlandığında Schwann hücreleri yaşar ve mükemmel sinir rejenerasyonu olur. Akson perifere ulaştıktan sonra immünosupresan kesilirse allogreft Schwann hücreleri ölür ve fonksiyon kaybı olur. Sıçanlarda Schwann hücrelerinin artması ile fonksiyon geri döner. Ancak insanlarda Schwann hücrelerinin bölünmesi ve migrasyonu tespit edilememiştir (5). Mackinnon, 12 yaşında bir erkek hastaya trafik kazasına sekonder tibial sinirde 20 cm 'lik defekt nedeni ile kazadan 4 ay sonra 8 kez allogreft uygulamıştır. Dört ay prednizolon ve siklosporin ile immünosupresyon yapılmıştır. Sonuç olarak bir miktar duyuusal reinnervasyonun olduğu, motor reinnervasyonun olmadığı görülmüştür (27).

Proksimal sinir güdüğünün bulunamadığı ya da otojen donör sinir kaynağının yetersiz olduğu durumlarda eğer ven grefti tercih edilmemiş ise kullanılacak bir diğer alternatif yöntem de uç-yan sinir koaptasyonudur (28,81). Yaralanan sinirin distal ucunun komşu sağlam sinire koaptasyonu önerilir. Greft ihtiyacını ve donör saha morbiditesini ortadan kaldırmak ve koaptasyon alanıyla hedef organ arasındaki mesafeyi kısaltmak bu yöntemin en önemli avantajlarıdır. Buna karşılık donör sinir olarak kullanılan intakt sinirde fonksiyon kaybı olup olmadığı tartışma konusu olmuştur. Zhang erken dönemde donör sinirde fonksiyonel kayıp meydana geldiğini, ancak bir yıl sonra fonksiyonun %95'inin geri kazanıldığını söylerken (29–32); Rovak, deneysel çalışmaların kısa süreli ve hedef organlarının yakın olduğunu, bu nedenle klinik çalışmaların sonuçları ile uyumlu olamayacağını belirtmiştir (33).

Son 20 yılda, sinir defektlerinin onarımında sentetik tüplerin kullanıldığı deneysel ve klinik çalışmalar da yapılmıştır. 5 mm 'nin altındaki defektlerde silikon tüp kullanılarak başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (34). Stanec, politetrafloretillen tüp kullanarak başarılı sonuçlar bildirmiş, ancak Pitta inferior alveolar ve lingual sinir defektinin onarımı sonrasında, bu yöntemle iyileşmenin yeterli olmadığını gözlemlemiştir (35,36). Silikon polimer tüp kullanımı sonrası meydana gelebilen yabancı cisim reaksiyonu nedeniyle sentetik materyallerin çok küçük defektlerde kullanılmasını öneren yayınlar da mevcuttur (37).

Sentetik materyellere karşı yabancı cisim reaksiyonlarının görülmesiyle birlikte poliglukolik asitten üretilen emilebilir materyaller kullanılmaya başlanmıştır. Biyolojik olarak resorbe olabilen pek çok madde tüp greft olarak kullanılabilir. Kollajen bazlı sinir yönlendiricileri gibi biyolojik materyaller de diğer alternatiflerdir. Primatlar ve kemirgenlerde sinir defektlerinde bu maddeler kullanıldığında başarılı sonuçlar alınmaktadır (38). Laminin ve fibronektin ile kaplı "biodegradable kollajen" greftler sıçanlarda başarılı olarak kullanılmıştır. Fibronektin greftleri gibi bu tür greftlere NGF (nerve graft factor) gibi büyüme faktörlerinin eklenmesi ile sinir hücre ölümü azalır ve aksonal rejenerasyon artar (5). Ancak sentetik ya da emilebilir tüm sinir tüpü modellerinin temel sorunu biyolojik geçirgenliğin sağlanamamasıdır (39). Bu biyolojik geçirgenlik salınan nörotrofik faktörlerin diffüzyonuna izin verebilmeli ve buna karşılık fibröz dokunun infiltrasyonunu engelleyebilecek kadar da seçici olmalıdır (39).

Sinir bütünlüğünü sağlamak için kullanılan diğer bir otolog doku ise ven greftleridir. Otolog ven greftleri klinik ve deneysel olarak kullanılmıştır. Chiu ve arkadaşları ven grefti ile sinir onarımı yaptıkları 13 vakada iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir (40). Walton ve arkadaşları da, interpozisyonel ven grefti ile 18 vakada dijital sinir defekti onarmışlar ve sonuçlarının iyi olduğunu yayınlamışlardır (41). Ven grefti kullanımının dijital sinir onarımında en uygun yöntem olduğu literatürde belirtilmektedir (42). Daha sonraki deneysel ve klinik

çalışmalarda, uzun ven greftlerinde oluşan kollaps nedeniyle iyi sonuçların ancak 3 cm ve altındaki sinir defektlerinin onarımında elde edilebildiği gösterilmiştir (43). Bazı araştırmacılar ven greftlerindeki kollapsı engellemek amacıyla ven greftinin içini parçalanmış sinir (44,45,46) ya da kas dokusu (47,48) ile doldurarak kullanmışlar ve bu kombine teknikle 3 cm 'nin altındaki defektlerde iyi sonuçlar elde etmişlerdir (44,45,47). Rejenere sinir sonlanmalarından gelen sinir filizlerinin aksonal migrasyonu sağlayacak iskelet yapıyı oluşturabilmesi, ekstrasellüler matriks içeriğine sahip olması ve gereğinde çeşitli büyüme faktörlerinin takviyesi eşliğinde kullanılabilmesi; ven greftinin sinir tüpleri (nerve conduits) modelleri için gerekli tüm şartlara sahip olduğunu gösterir (49). Bu tür sinir defektlerinin onarılmasında kullanılan resorbe olabilen pek çok sinir tüpü modellerinin aksine ven greftleri biyolojik geçirgenliklerinin olması nedeni ile uzun defektlerde sinir greftinin alternatifi olarak kullanılabilir durumdadırlar. Mevcut bu biyolojik geçirgenlik, salınan nörotrofik faktörlerin diffüzyonuna izin vermesi ve buna karşılık fibröz dokunun infiltrasyonunu engelleyebilecek yapıda olması açısından da avantaj sağlar (39). Günümüzde halen sentetik ve resorbe olabilen sinir tüpü modellerinin ve doku mühendislerinin en önemli sorunu biyolojik geçirgenliği sağlayabilme çalışmalarıdır (39). Otojen sinir grefti uygulamalarında mevcut olan donör saha morbiditesi ven grefti uygulamalarında çok daha az ve kabul edilebilirdir. Ancak ven grefti ile sinir defektlerinin onarımındaki en büyük sorun özellikle uzun defektlerde kullanılan ven greftlerinin kollabe olma sorunudur (43).

Bu deneysel çalışmanın amacı; periferik sinir defektleri ven grefti ile onarıldıklarında görülen ven grefti kollapsı sorununu ortadan kaldırmak için uygulanan ven grefti içine kateter yerleştirmek ve bu uygulama ile proksimal rejenerasyonun tam ve etkili bir şekilde distale geçişini sağlamaktır.

Deneysel sinir onarımı modellerinde sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için histoloji, morfometri, elektron mikroskopi, sinir ileti hızı ölçümü, kas kitlesi ölçümü ve elektromiyografi yöntemleri kullanılmaktadır (50).

Fonksiyonel değerlendirme amacıyla da, yürüme analizi sonucu elde edilen siyatik fonksiyonel indeks (SFİ) ve peroneal fonksiyonel indeks (PFİ) kullanılmaktadır (51,52).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (U.Ü.T.F.) Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkez'inde Mart - Haziran 2005 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Bakım ve Kullanım Komitesinin onayını takiben, U.Ü.T.F. Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden elde edilen, 225–300 gr ağırlığında, Sprague-Dawley cinsi 40 adet dişi sıçan kullanıldı ve standart laboratuvar koşulları altında çalışıldı. Sıçanlar her grupta 8 hayvan olacak şekilde randomize olarak 5 gruba ayrıldı.

Tüm sıçanlara, Tiopental sodyum (Pental® Sodyum 0,5 flakon: İ.E. Ulugay, İstanbul) 30 mg/kg intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı. Sıçanlar prone pozisyona getirildi ve tüm ekstremiteleri operasyon masasına tespit edildi. Operasyon sahası povidone iodine (Glividon, Bikar İlaç San, İstanbul) solüsyonu ile temizlendikten sonra girişim yapılacak saha açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Cerrahi girişim loop büyütme altında, mikrocerrahi yöntemleri kullanılarak yapıldı.

Tüm deneklerde sol gluteal bölgeden uyluk posterioruna uzanan 3 cm uzunluğunda longitudinal cilt insizyonu yapıldı. M. gluteus süperficialis ile m. biceps femoris kaslarının bileşke hattı ve çevreleyen fasya üzerinden yapılan künt disseksiyon ile siyatik sinir ortaya çıkarıldı. Siyatik sinir; siyatik foramenden, tibial ve peroneal dalların ayrıldığı noktaya kadar olan bölümünde, üzerindeki membranöz yapılardan ayrıştırılarak çevre dokulardan izole edildi. Siyatik sinirin siyatik foramen çıkışına 7mm ve tibial - peroneal dalların ayrıldığı noktaya 7 mm mesafede olan başlangıç ve bitiş bölümleri sağlam bırakılmak şartıyla, 15 mm 'lik orta kısmı defekt oluşturmak üzere mikromakas ile çıkartıldı. Grup 1 hariç tüm deneklere bu prosedür standart olarak uygulandı. Grup 4 ve Grup 5' deki deneklerin; ek olarak sol boyun bölgesine 3 cm' lik vertikal cilt

insizyonu yapıldıktan sonra dikkatli diseksiyon ile v. jugularis externa 'larına ulaşıldı ve yaklaşık 20 mm' lik ven, greft olarak elde edildi. Daha önceden 8'erli gruplara ayrılmış denekler aşağıdaki işlemlere tabi tutularak deney grupları belirlendi (Şekil-2, 3, 4, 5, 6):

Grup 1: Deney hayvanlarına herhangi bir işlemin uygulanmadığı "pozitif kontrol" grubu (Şekil-2a, 2b),

Grup 2: Siyatik sinirde standart 15 mm 'lik sinir defekti oluşturulan ve sinir onarımı yapılmayan "negatif kontrol" grubu (sinirin her iki ucu komşu kaslar içine gömüldü) (Şekil-3a, 3b),

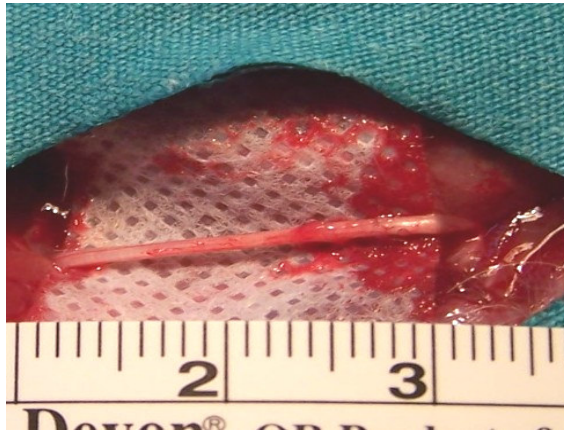
Grup 3: Siyatik sinirde standart 15 mm 'lik sinir defekti oluşturulmasını takiben eksize edilen siyatik sinir segmentinin 180 derece ters çevrilerek aynı yere greft olarak suture edildiği "sinir grefti" grubu (Şekil-4a, 4b),

Grup 4: Siyatik sinirde standart 15 mm 'lik sinir defekti oluşturulmasını takiben aynı taraf v.jugularis externa'dan alınan ven greftinin sinir defektini onarmak için kullanıldığı "ven grefti" grubu (Şekil-5a, 5b),

Grup 5: Siyatik sinirde standart 15 mm 'lik sinir defekti oluşturulmasını takiben aynı taraf v.jugularis externa 'dan alınan ven greftinin sinir defektini onarmak için kullanıldığı ve distal anastomoz hattından ven greftinin içine kateter yerleştirildiği "kateter" grubu (Şekil-6a, 6b).

Yapılan tüm mikrocerrahi işlemler 9/0-10/0 naylon suture (Ethilon 10/0, Ethicon Ltd U.K.) ile gerçekleştirildi. Sinir ve ven grefti uygulamaları 30 derecelik açılar ile epinöral teknikte, toplam 6 suture içerecek şekilde yapıldı. Grup 5 'de kullanılan kateter m. gluteus superficialis insersiyon noktasına yakın mesafede ikinci bir kateter içinden (postoperatif dönemde kontrollü kateter çekebilmeyi sağlamak amacı ile) geçirilerek her iki kateterin proximali, deneklerin cilt altı diseksiyon planından ilerletilmek sureti ile boyun bölgesinden çıkartıldı (Şekil-7a, 7b). İkinci kateterin proksimal ve distalleri cat-gut (Medeks A.Ş./İstanbul) suture ile sabitlendi. Cilt insizyonları 4-0 polypropylene (Prolene, Ethicon, Ltd, Somerville, NJ) ile primer suture edildi. Operasyonu takip eden birinci haftanın

ardından 1 no 'lu kateter 2 no 'lu kateterin içinden proksimal sinir rejenerasyon hızına korele bir şekilde (iki günde bir [ratlarda sinir rejenerasyon hızının ortalama 2,5mm / gün olduğu kabul edilerek(62)]) eter anestezisi eşliğinde her seansta 5 mm. olacak şekilde toplam iki seansta çekildi. Son seansta 1. kateterle birlikte 2. kateter de çıkartıldı.

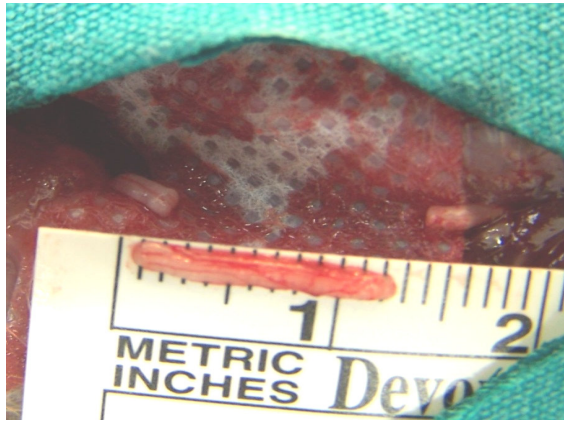


a



b

Şekil-2: Herhangi bir işlem uygulanmayan sağlam siyatik sinir (a) ve şematik gösterimi (b) (P: Proksimal, D: Distal).



a

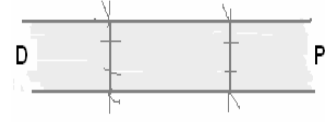


b

Şekil-3: Siyatik sinirde 15 mm lik defekt oluşturulması (a) ve şematik gösterimi (b) (P: Proksimal, D: Distal).

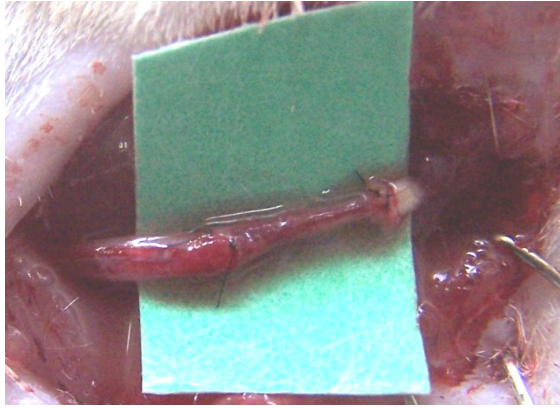


a

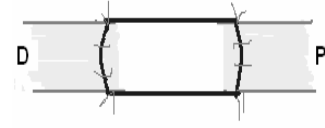


b

Şekil-4: Siyatik sinirde defekt oluşturulmasını takiben eksizye edilen siyatik sinir segmentinin 180 derece ters çevrilerek aynı yere greft olarak suture edilmesi (a) ve şematik gösterimi (b) (P: Proksimal, D: Distal).

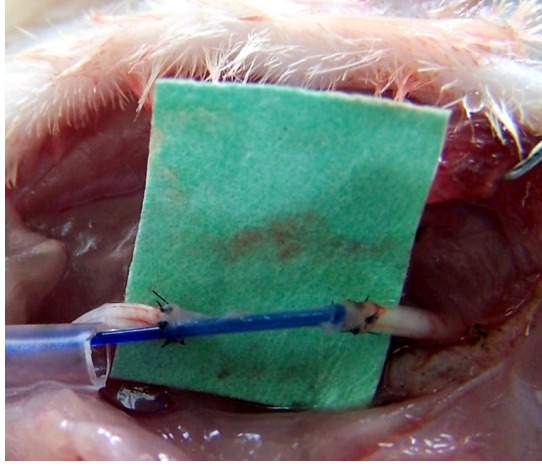


a



b

Şekil-5: Siyatik sinirde defekt oluşturulmasını takiben v.jugularis externa ven grefti ile defekt onarımı (a) ve şematik gösterimi (b) (P: Proksimal, D: Distal).



a

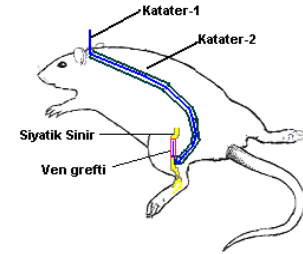


b

Şekil-6: Siyatik sinirde defekt oluşturulmasını takiben v.jugularis externa ven grefti ile defekt onarımını ve ven içine kateter yerleştirilmesi (a), şematik gösterim (b) (P: Proksimal, D: Distal).



a



b

Şekil-7: Ven grefti içine uygulanan kateterin m. gluteus sūperfcialis insersiyο noktasında ikinci bir kateter içinden geçirilmesi ve her iki kateterin proximalinin, deneklerin cilt altı diseksiyon planından ilerletilerek boyun bölgesinden çıkartılması (a), şematik gösterimi (b).

Deneklerin bakımı ve takibi:

Tüm sıçanlar cerrahi girişim öncesi ve sonrası, her bir kafeste bir sıçan yaşayacak şekilde, numaralandırılmış kafeslerde barındırıldı. Cerrahi işlem sonrasında tüm sıçanlar standart sıçan yemi ve su ile beslendi, mobilize olmalarına izin verildi.

Onikinci haftanın sonunda hayvanlar sinir rejenerasyonu ve sinirde fonksiyonel iyileşme açısından değerlendirmeye alındı. Bu amaçla sırasıyla aşağıdaki işlemler yapıldı:

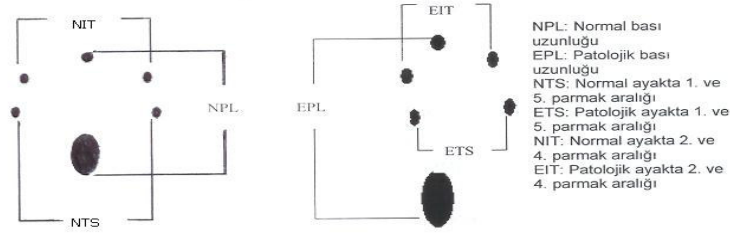
Değerlendirme metodları:

1. Yürüme analizi:

Siyatik fonksiyon indeksi (SFI), fonksiyonel ve klinik iyileşmenin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Sıçanların sinir lezyonuna göre ölçülen (peroneal, tibial, siyatik) güvenilir ve yeniden oluşturulabilir olan bu yöntemde karakteristik yürüme şablonları oluşmaktadır. SFI, diğer değerlendirme testleri ile karşılaştırıldığında, duyu ve kas fonksiyonunun birlikteliğine bağlı bir değerlendirme yöntemi olduğundan fonksiyonun ve klinik durumun değerlendirilmesinde en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir (52–55). Bunun nedeni ise yürümenin kortikal olarak düzenlenmiş, duysal geri besleme gerektiren karışık bir motor ünit reinnervasyonuna ihtiyaç duymasıdır. SFI hesaplanmasında ayak bası uzunluğu, 1. ve 5. parmaklar arası mesafe, 2. ve 4. parmaklar arası mesafe ölçümleri kullanılmaktadır (Şekil- 8) (52–55).

Tüm sıçanlar, her iki arka ayakları mürekkebe batırıldıktan sonra 144×10×10 cm boyutlarında oluşturulmuş bir yürüme koridorunda tabana her hayvan için ayrı emici kâğıt yerleştirildikten sonra yürütüldü. Yürüme işlemi en iyi bası uzunluğu ve parmaklar arası mesafeler görülene dek birkaç defa

tekrarlandı. Cerrahi işlemi takiben 3. ayda her bir sıçanda yürüme analizi yapıldı ve SFI hesaplanarak kaydedildi.



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

Şekil-8: Siyatik fonksiyon indeksi formülü

2. Elektrofizyolojik testler:

Yürüme analizi sonrasında sıçanlar eter inhalasyonuyla uyutuldu ve eski insizyon yerlerinden girilerek sinirler bulundu ve dikkatlice diseke edildi. Sinirlerin ortaya çıkarılmasını takiben “MP100 data acquisition ve analiz sistemi (Biopac Systems Inc., CA, USA)” kullanılarak her bir hayvan için siyatik sinirdeki iletim hızı ölçüldü. Ölçüm amacıyla, uyarıcı elektrodlar siyatik sinirin proksimal sütün veya defekt hattının proksimaline (7 mm uzağına), kayıt edici elektrod ise distal kısmında tibial ve peroneal dalların ayrıldığı distal kısma (7 mm uzağına) yerleştirildi. Sinirleri uyarmak için “MP 100 data acquisition ve analiz sistemi” ne ait stimulator tarafından üretilen supramaksimal stimulus (3 V, 0,5 milisaniye süreli) kullanıldı ve elektrodlar arası mesafe ölçüldü. Mesafenin kaydedilen zamana bölümü ile m/sn olarak sinir ileti hızı hesaplandı.



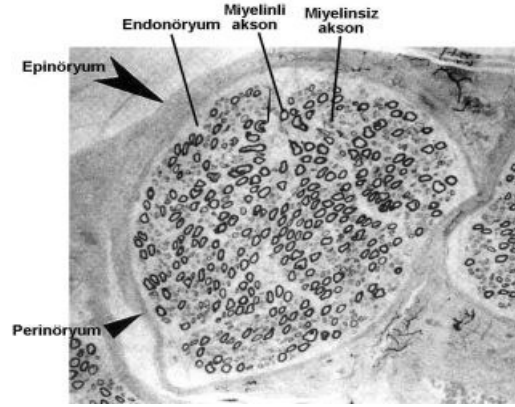
Şekil-9: Sinir ileti hızlarının ölçüldüğü komputerize elektromyografi cihazı

3. Histolojik değerlendirme:

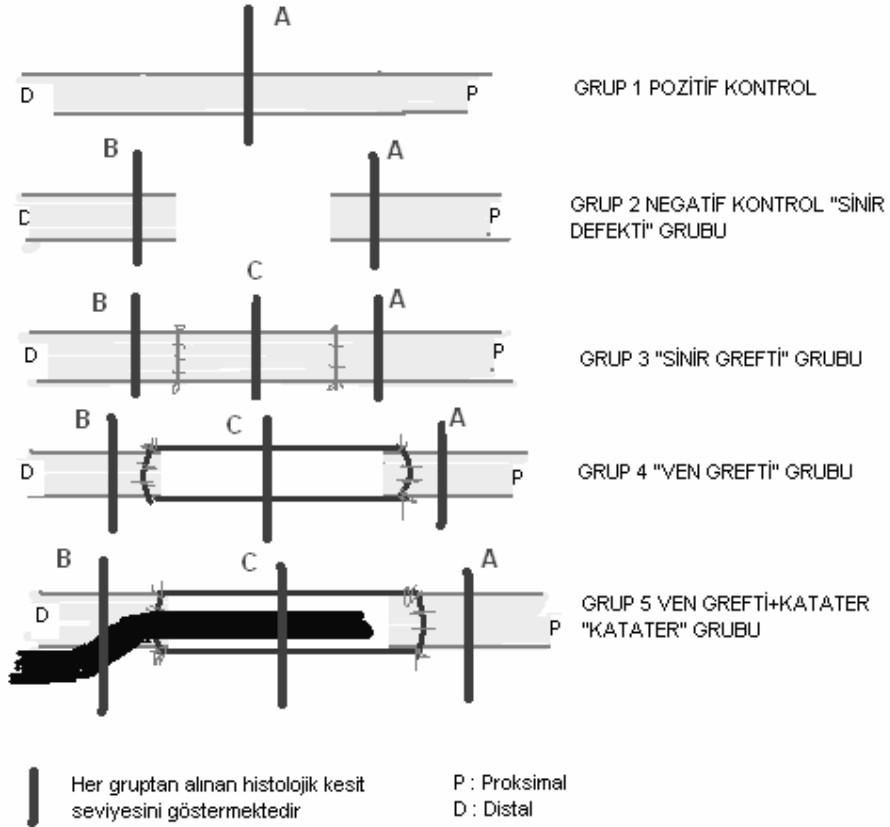
Elektrofizyolojik ölçümleri takiben, hayvanlar yüksek doz anestezi madde ile sakrifiye edildi ve siyatik sinirden, proksimal anastomoz hattının 5 mm proksimalinden, distal anastomoz hattının 5 mm distalinden olacak şekilde kesitler alındı. Grup 1 den tek kesit alınırken grup 2 dışındaki tüm gruplardan proksimal ve distal kesitlere ek olarak greft bölgelerinin tam ortalarından da kesitler alındı (Şekil-11). Alınan dokular %2,5 luk gluteraldehit içinde primer fiksasyon için gece boyu bekletildi. 0,13 molar Sorensen'in fosfat tamponunda iki kez onbeşer dakika yıkandı. Aynı tamponla hazırlanan %1 lik osmium tetroksitte bir saat sekonder fiksasyon için bekletildi. Yine iki kez onbeşer dakika aynı tampon ile yıkandı. Yükselen derecelerde alkollerle dehidrasyon, propilen oksit ile saydamlaştırma, Epon 812 ile bloklama yapıldı. 1 mikrometrelilik yarı ince kesit alındı. Toludin blue ile kesitler boyandı.

Histomorfometrik analiz için Scion-Image programı kullanıldı. Hazırlanan preparatlardan; bu analiz için gerekli görüntüler, Sony-Cybershot DSC-F717 dijital kamera monte edilmiş Nikon 4S-2 Alphaphot ışık mikroskobu kullanılarak elde edildi. Her bir sinir örneği için immersion yağı kullanılarak x40 büyütmede, maksimum yaklaşırmada (zoom) elde edilen görüntülerden, rastgele seçilen 10 alan fotoğraflandı ve bu alanlarda miyelinli akson sayımı yapıldı. x40 büyütmede birim sinir alanı hesaplandı ve birim alandaki akson sayısı, sinir

alanı ve 1 mm² ye oranlanarak; her bir sinirdeki toplam miyelinli akson sayısı ve her sinir örneği için mm² deki miyelinli akson sayısı hesaplandı.



Şekil-10: Periferik sinir histolojik kesiti



Şekil-11: Deney grupları ve alınan histolojik kesitlerin şematik gösterimi

İstatistik Analiz:

Değişkenlerin aldığı değerler, one-sample Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluğu test edilerek, parametrik ya da non-parametrik testlerin seçimi yapılmıştır. Fonksiyonel değerlendirme (SFI) ve elektrofizyolojik değerlendirme sonuçları, akson sayıları, myelin kalınlığı/akson kalınlığı oranı, SPSS 13.0 programı kullanılarak Mann-Whitney U, Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. Gruplar arası değişkenlerin birbirleriyle korelasyonu için Pearson Correlation testi kullanıldı.

Kantitatif sonuçların tümü aritmetik ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi ve istatistiksel analizde $p < 0,05$ sonucu anlamlı olarak kabul edildi.

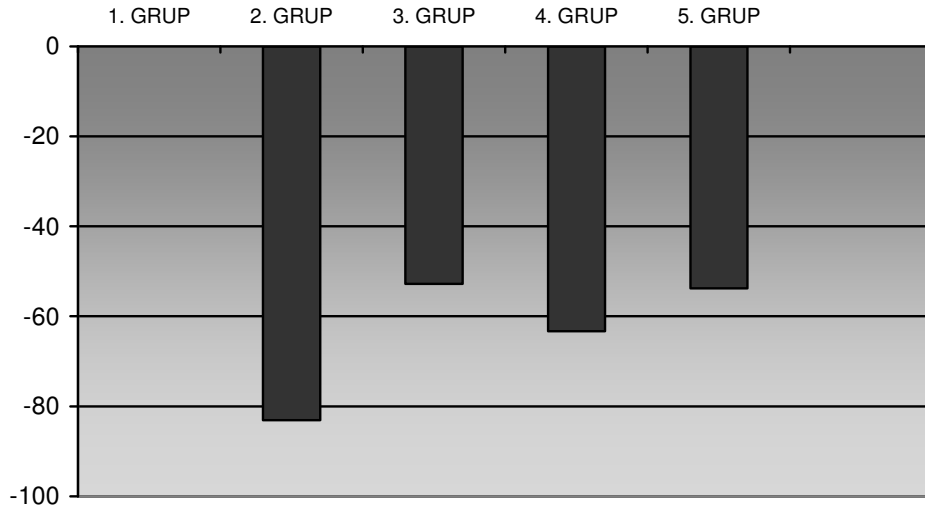
BULGULAR

Yürüme analizi:

Tüm hayvanlara 12. hafta sonunda yürüme analizi yapıldı. Tam fonksiyon kaybını “-100”, normal fonksiyonu ise “0” değerleri göstermekteydi. Ortalama SFI kontrol grubunda (*grup 1*) 0, *grup 2*'de -83,038, *grup 3*'de -52,8, *grup 4*'de -63,33, *grup 5*'de -53,78 olarak bulundu (Tablo-2, Şekil-12).

Tablo- 2: Gruplarda siyatik fonksiyon indeksi (SFI) sonuçları

	I.GRUP	II. GRUP	III. GRUP	IV. GRUP	V.GRUP
1	0	-71,13	-58,9	-56,4	-42,4
2	0	-89,05	-34,9	-55,8	-45,5
3	0	-88	ölçülemedi	-62,4	-44,8
4	0	-81,8	-64,9	-59,24	-94,45
5	0	-92,1	-79,9	-88,56	-27,5
6	0	-77,45	-58,7	-51,3	-72,7
7	0	-79,35	-62,6	-78,9	-49,24
8	0	-85,43	-47,5	-54,1	-53,7
ORTALAMA	0	-83.038±6,93	-52,8±14,10	-63,33±13,26	-53,78±20,70



Şekil-12: SFI gruplar arası karşılaştırma

Gruplar Kruskal Wallis testine göre değerlendirildiğinde $p < 0.01$ bulundu, yani en az bir grup diğerlerinden farklıydı.

Tablo-3: SFI 'in grup değişkenlik analizi(Kruskal Wallis)

	SFI
Ki-kare	26,415
p	,000

Daha sonra gruplar kendi aralarında Mann-Whitney-U testiyle değerlendirildi.

2. grup ile 3. grup arasında ($p < 0.01$) , 2. grup ile 4. grup arasında ($p < 0,05$) ve 2. grup ile 5. grup arasındaki ($p < 0,01$) farklar istatistiksel olarak anlamlı idi. Buna karşılık 3-4, 3-5 ve 4 ile 5. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Her ne kadar 4. grup ile 5. grup arasındaki fark anlamlı bulunmadıysa da ($p > 0,05$) parametrelerde belirgin farklılık vardı ($p = 0,083$) (Tablo-2, 4 ; Şekil-12).

Tablo-4: 4. ve 5. grup SFI sonucu

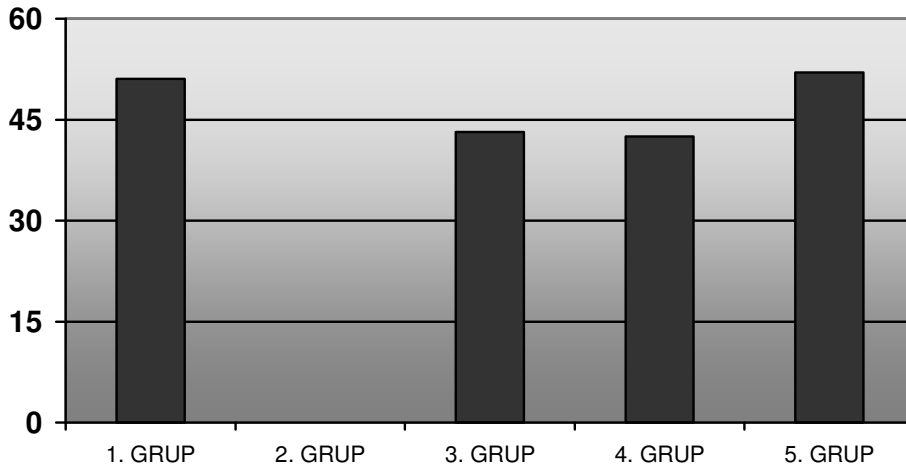
	Yapışıklık
Mann-Whitney U	15,000
Wilcoxon W	51,000
p	0,083

Elektrofizyolojik değerlendirme:

Ortalama sinir iletim hızı (SİH), 1.grupta $51,08 \pm 1,85$, 3.grupta $43,2 \pm 1,87$, 4.grupta $42,54 \pm 2,22$, 5.grupta $50,7 \pm 3,24$ olarak bulundu. 2.grupta sinir iletim hızı ölçülemedi (Tablo-5) (Şekil-13). Grup 1 ile grup 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p < 0,01$), grup 1 ve grup 5 arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Aynı şekilde grup 3 ile grup 4 ve grup 3 ile grup 5 arasındaki fark anlamsızdı ($p > 0,05$). Buna karşılık grup 4 ve grup 5 arasındaki anlamlı fark ($p < 0,01$) dikkat çekiciydi.

Tablo-5: Gruplarda sinir ileti hızı ölçüm sonuçları (m/sn)

	I. GRUP	II. GRUP	III. GRUP	IV. GRUP	V. GRUP
1	51	0	44,6	47	51
2	47,5	0	45,2	41,8	54,6
3	52	0	42	41	53,6
4	49	0	44,6	39,6	45
5	52	0	39,6	43	47
6	52,6	0	42	44	52,3
7	52	0	44	42,3	51,7
8	52,5	0	43,6	41,6	50,4
ORTALAMA	$51,08 \pm 1,85$	0	$43,2 \pm 1,87$	$42,54 \pm 2,22$	$50,7 \pm 3,24$



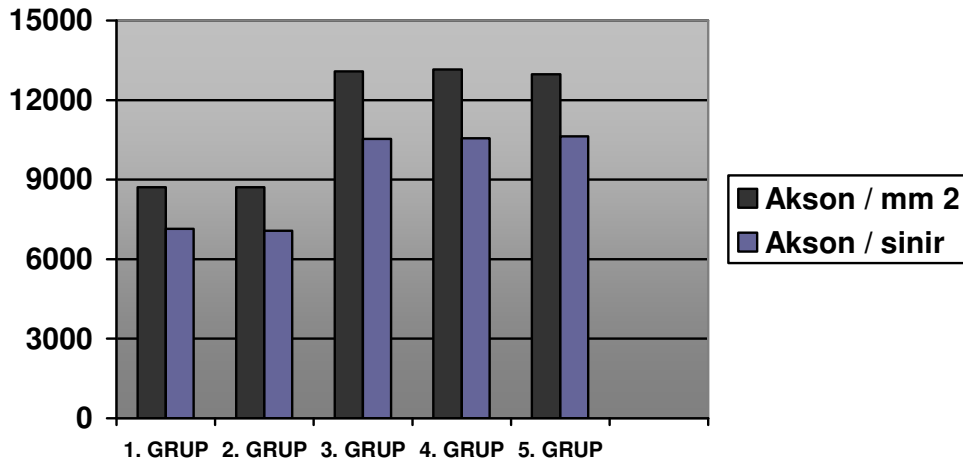
Şekil-13: SİH gruplar arası karşılaştırma.

Histomorfometrik Analiz:

Histomorfometrik çalışmada; şekil-11 de gösterildiği gibi farklı gruplarda farklı seviyelerden kesitler alındı. Proksimal kesitler açısından incelendiğinde 1. grup ve 2. grup 'ta miyelinli akson sayısının ortalama değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanamadı ($p>0,05$). Aynı şekilde 3. - 4. ve 5. grup arasında da anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). 1. ve 2. grup ile 3-4-5. grup arasındaki fark ise anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo-6).

Tablo-6: Siyatik sinir proksimal kesitlerin histomorfometrik inceleme sonuçları

	I.GRUP	II. GRUP	III. GRUP	IV. GRUP	V.GRUP
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
Akson / mm^2	8720,87 ± 1191,86	8715,75 ± 965,13	13082,03 ± 1836,09	13153,13 ± 1182,55	12979,63 ± 861,60
Akson / sinir	7145,12 ± 189,71	7079,5 ± 144,12	10543,25 ± 846,93	10563,75 ± 1417,08	10626,88 ± 1296,12

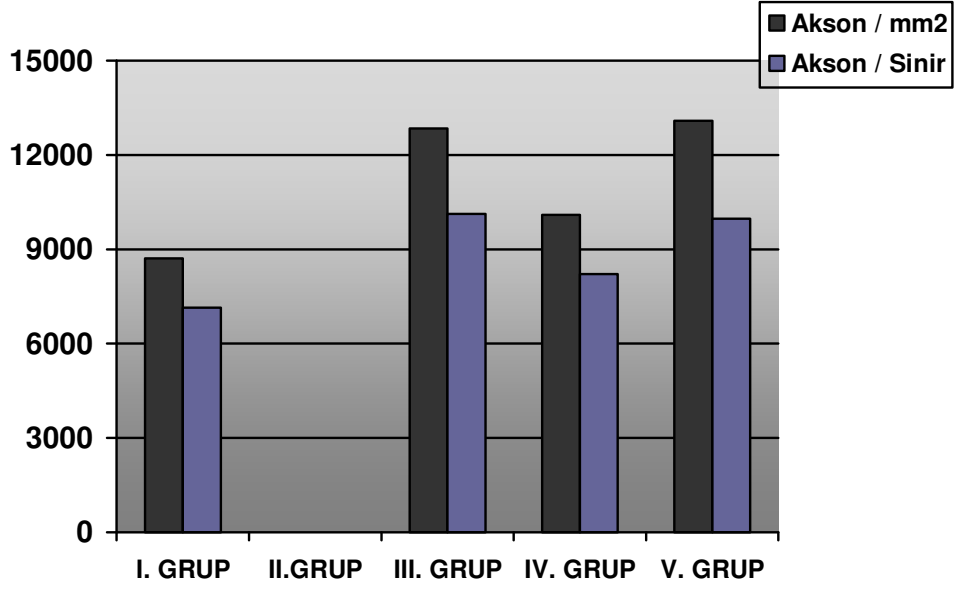


Şekil-14: Proksimal kesit histomorfometrilerinin karşılaştırılması

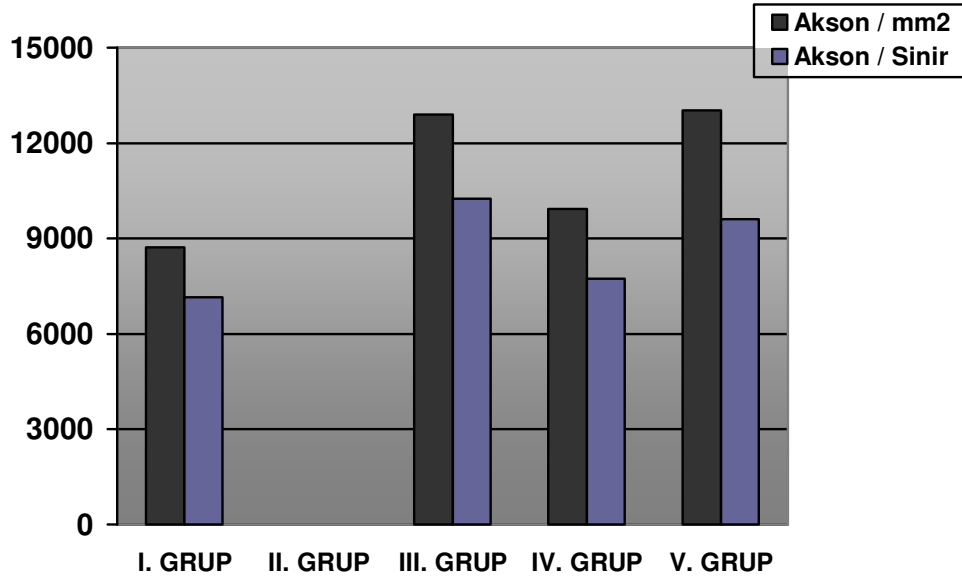
Tablo-7: Siyatik sinir ortasegment ve distal kesitlerin histomorfometrik inceleme sonuçları

	Akson / mm ²		Akson / Sinir	
	Orta kesit	Distal kesit	Orta kesit	Distal kesit
Grup 1 (n=8)	8720,87 ± 1191,86	8720,87 ± 1191,86	7145,12 ± 189,71	7145,12 ± 189,71
Grup 2 (n=8)	–	–	–	–
Grup 3 (n=8)	12850,13 ± 1452,81	12897,88 ± 1389,67	10134,63 ± 1064,27	10257,25 ± 1323,50
Grup 4 (n=8)	10098,25 ± 1691,90	9927,37 ± 1022,15	8215,25 ± 927,91	7735,50 ± 773,66
Grup 5 (n=8)	13090,75 ± 1346,28	13026,62 ± 1176,93	9972,87 ± 847,38	9605,12 ± 802,10
p değeri				

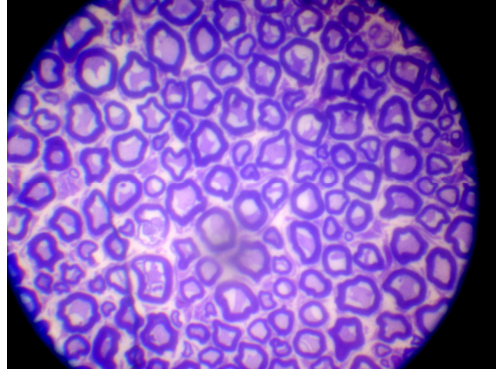
Orta ve distal kesitlerin histomorfometrisinde ise; 3. ve 5. grup 'ta, distal siyatik sinirdeki miyelinli akson sayısının, pozitif kontrol grubuna (1.grup) göre oldukça yüksek olduğu görülürken ($p < 0,001$), 3 ve 5 grup arasında anlamlı fark bulunamadı. 5. grup'ta distal siyatik sinir kesitindeki miyelinli akson sayısı 4. gruba göre oldukça yüksek olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo-7); (Şekil-15, 16). Aynı şekilde 3. grup ile 4. grup arasındaki fark da anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo-7); (Şekil-15, 16). 2. grup, distal siyatik sinir kesitlerinde miyelinli akson saptanamadı ve bu gruba histomorfometrik analiz yapılmadı. 3. ve 5. grubun, distal kesitlerindeki miyelinli akson sayısı fazla olmasına karşın, akson çapları normalden küçüktü. Aynı şekilde orta ve distal kesitlerde mm² ye düşen akson sayısına bakıldığında; grup 3 ve grup 5, grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla akson sayısına sahipti ($p < 0,05$), (Tablo-7), (Şekil-15, 16).



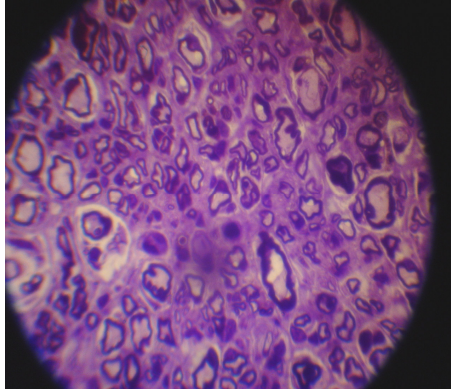
Şekil-15: Ortasegment kesit histomorfometrilerinin karşılaştırılması



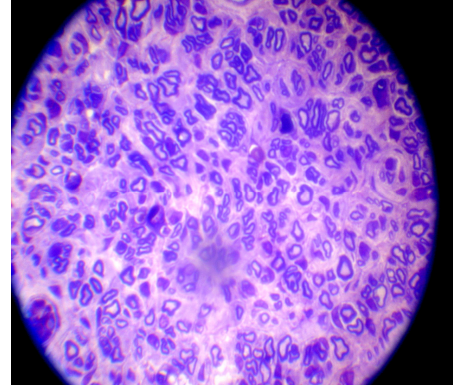
Şekil-16: Distal kesit histomorfometrilerinin karşılaştırılması



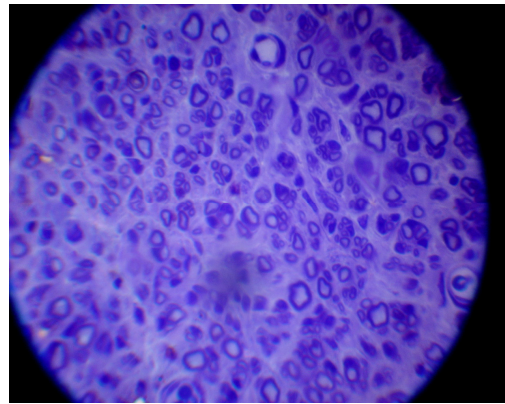
Şekil-16: 1. Grup (Kontrol) histolojik görünümü x40 büyütme, maksimum yaklaştırma. Siyatik sinir orta bölümünden alınan kesit.



a

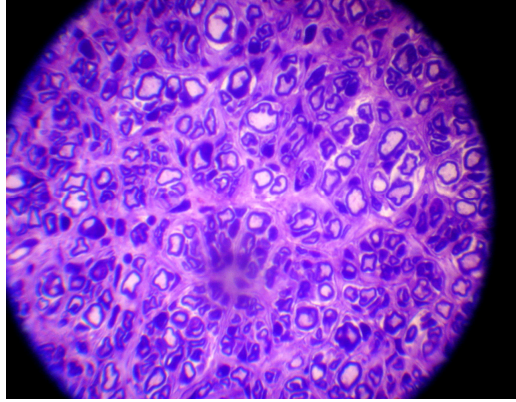


b

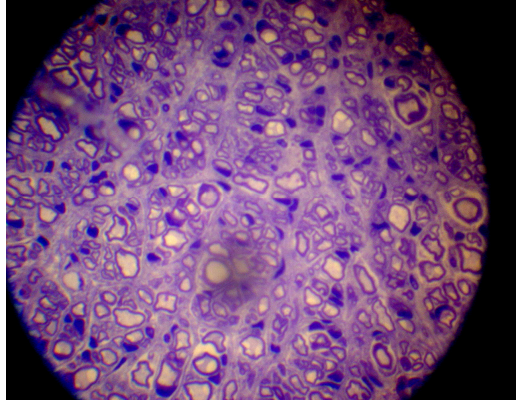


c

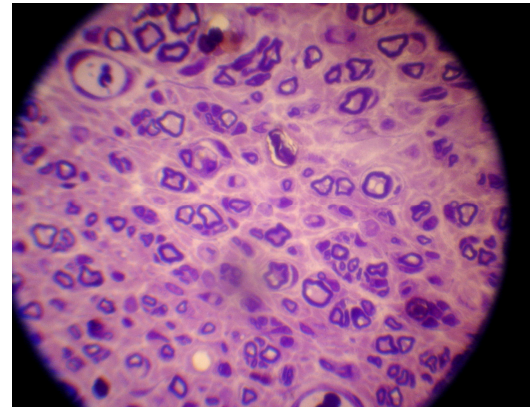
Şekil-17: 3. grup (sinir grefti ile onarım):deneklerin siyatik sinirinden alınan kesitler; sırasıyla proksimal kesit (a), distal kesit (b), orta-segment kesit (c); x40 büyütme maksimum yaklaştırma.



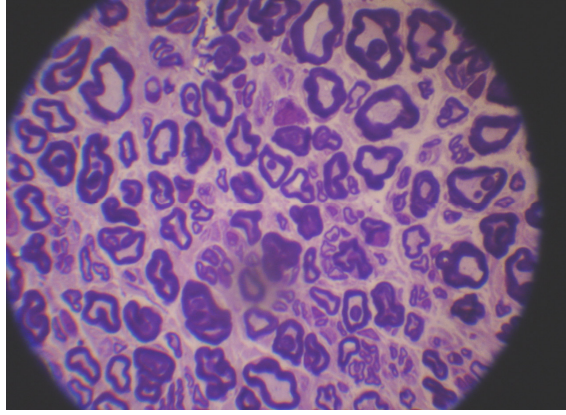
Şekil-18: 4. grup (ven grefti ile onarım): deneğin siyatik sinirinden alınan proksimal kesit; x40 büyütme, maksimum yaklaştırma.



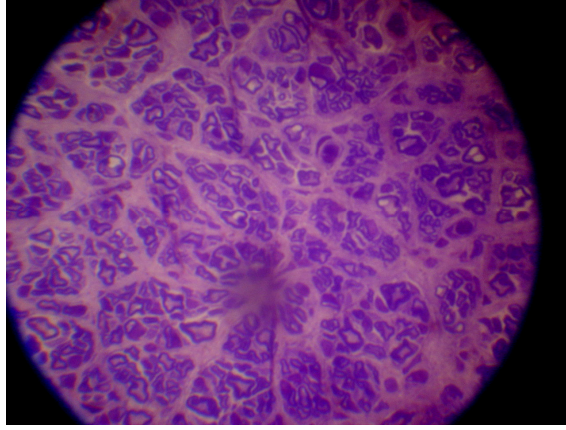
Şekil-19: 4. grup (ven grefti ile onarım): deneğin siyatik sinirinden alınan distal kesit; x40 büyütme, maksimum yaklaştırma.



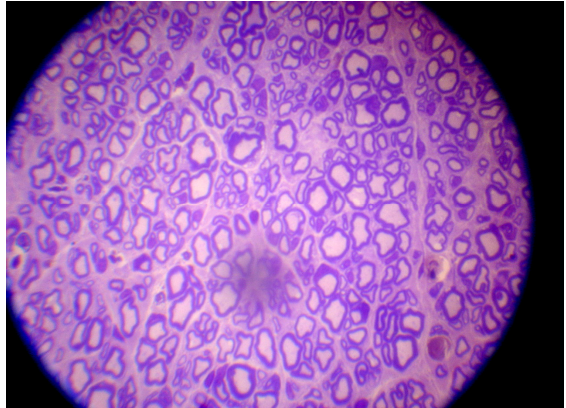
Şekil-20: 4. grup (ven grefti ile onarım): deneğin siyatik sinirinden alınan ortasegmet kesit; x40 büyütme, maksimum yaklaştırma.



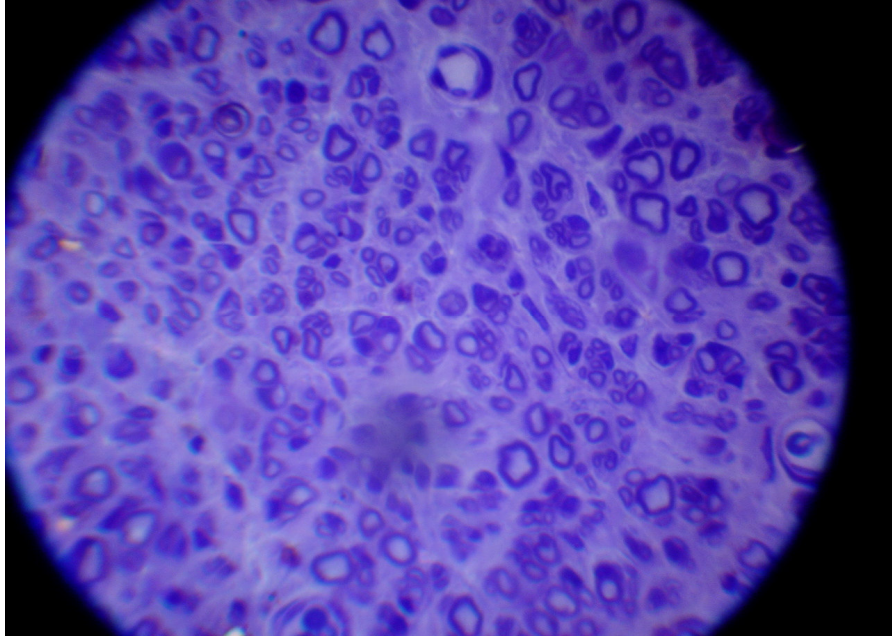
Şekil-21: 5. grup (ven grefti + kateter ile onarım): deneğin siyatik sinirinden alınan kesit; proksimal, x40 büyütme, maksimum yaklaştırma.



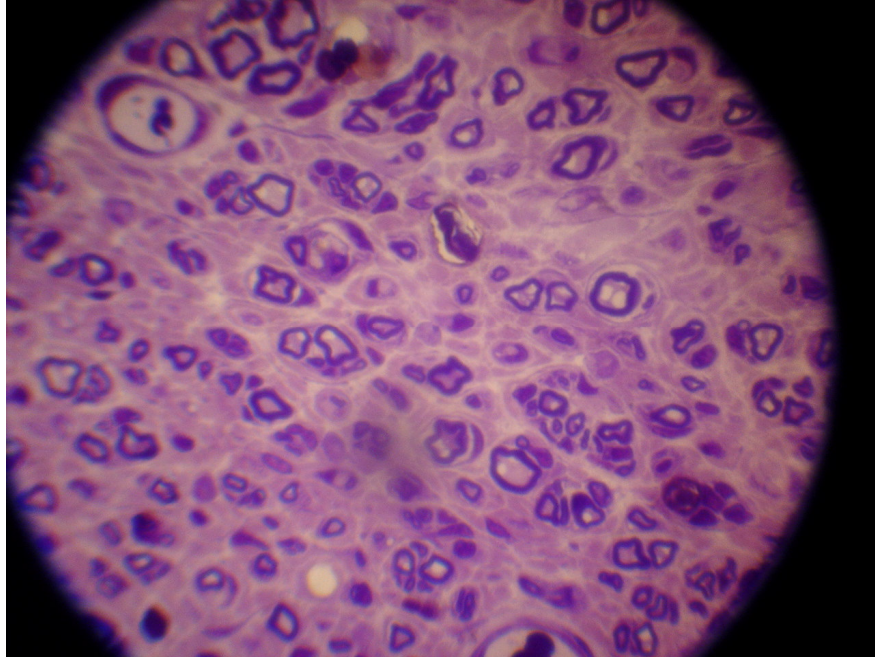
Şekil-22: 5. grup (ven grefti + kateter ile onarım): deneğin siyatik sinirinden alınan distal kesit; x40 büyütme, maksimum yaklaştırma.



Şekil-23: 5. grup (ven grefti + kateter ile onarım): deneğin siyatik sinirinden alınan orta-segment kesit; x40 büyütme, maksimum yaklaştırma.

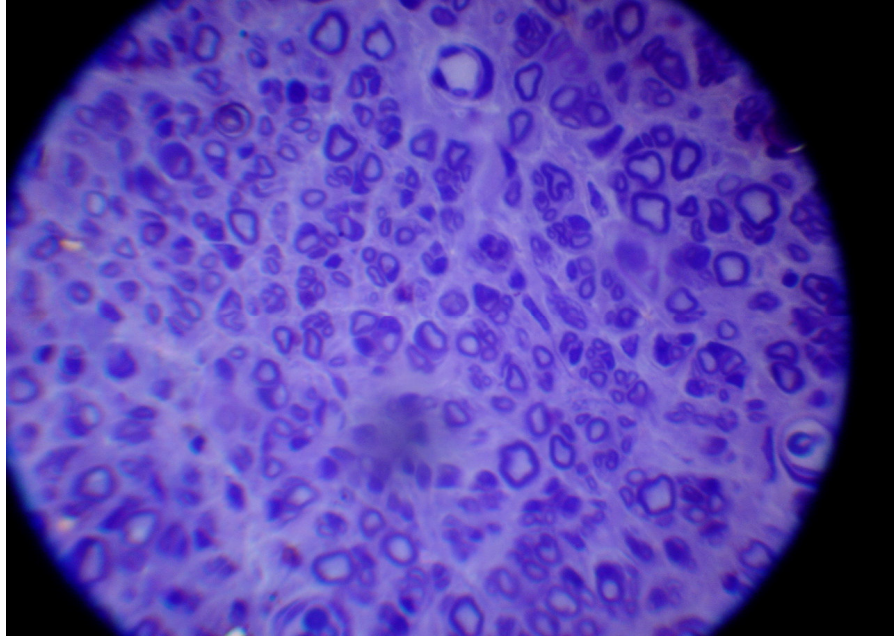


a

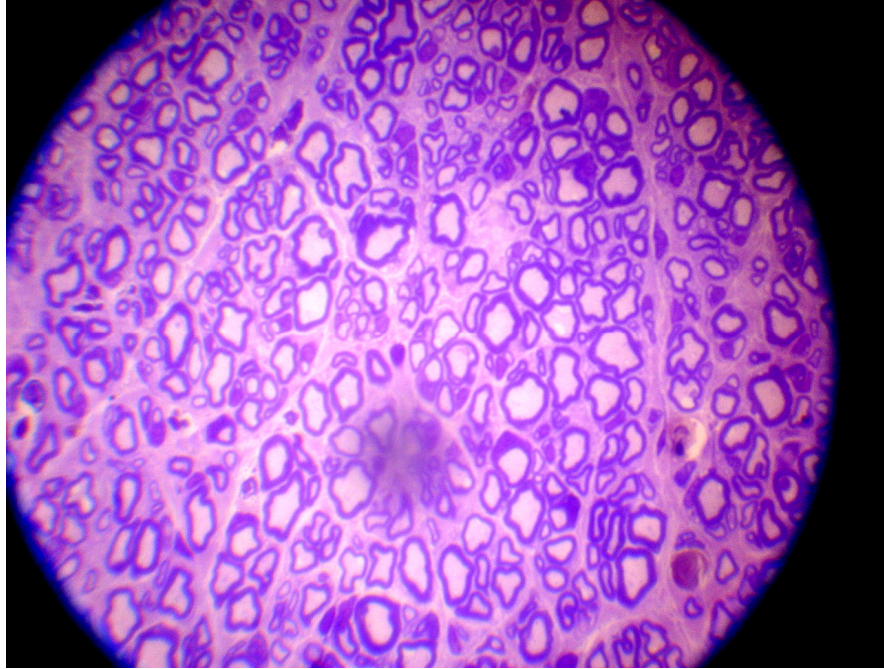


b

Şekil-24: Grup 3 (a) ile grup 4 (b) orta-segment kesit histolojik karşılaştırılması; x40 büyütme, maksimum yaklaştırma.



a



b

Şekil-25: Grup 3 (a) ile grup 5 (b) orta-segment kesit histolojik karşılaştırılması; x40 büyütme, maksimum yaklaştırma.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaralanmış sinirin onarımındaki başarısızlık sinirin innerve ettiği kaslarda fonksiyon kaybına, duyusal kayba ve ağrılı nöropatlere neden olur. Bugün için sinir onarımlarındaki strateji kesik olan sinir uçlarının bir araya getirilerek suture edilmesi ve aksonal rejenerasyon için bir rehber yol sağlanmasıdır (56).

Klinik realite primer onarımın tercih sebebi olduğu şeklindedir (56). Yaralanmadan sonraki ilk 48 içinde yapılan onarıma erken primer onarım, yaralanmadan sonraki ilk 2 hafta içinde yapılan onarıma gecikmiş primer onarım denir. Yaralanmadan sonra 2 aya kadar yapılan onarım erken sekonder onarım, 2 aydan sonra yapılan onarıma geç sekonder onarım adı verilir (57).

Klinik olarak onarım tekniklerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Proksimal ve distal uçların birbirine uygunluğu, dikiş hattının gergin olmaması, atravmatik cerrahi tekniğin kullanılması dikkat edilmesi gereken kurallardır (58). Bu çalışmada tüm deney gruplarında epinöral dikiş tekniği kullanılmış olup, proksimal ve distal uçların birbirine uygunluğuna, dikiş hattının gergin olmamasına ve atravmatik cerrahi tekniğin kullanılmasına dikkat edilmiştir.

Sinir rejenerasyonunun başarısı karmaşık bir sürecin birkaç basamağının tamamlanmasına bağlıdır. Bu basamaklar; aksonal filizlenme, büyüme, uygun hedef hücrelerin yeniden innervasyonu ve rejeneratif liflerin santral sinir sistemi ile entegrasyonudur (59). Eğer uygun sayıda lif uygun hedeflere uygun zamanda ulaşırsa fonksiyonel iyileşme sağlanır (60).

Sinir yaralanması sonucu, aksoplazmik hacimde belirgin bir kayıp olurken hücre gövdesi bu kaybı karşılamak için hazırlık yapar. Hücre şişer, çekirdek çevreye doğru hareket eder ve sitoplazmasında bazofilik materyal kaybı gözlenir. Lezyonun proksimalinde bir veya birkaç internodal segment boyunca, Schwann hücresinin bazal laminası ve endonöral bağ dokusundan oluşan

endonöral tüp boş bir silindir formunda kalacak şekilde aksonal dejenerasyon gözlenir. Lezyonun ciddiyeti ve özelliğine bağlı olarak belli bir gecikme dönemini takiben her proksimal güdük distale doğru ilerleyen terminal ve kollateral dallanmalar yapar. Kollateral dallanma tüp boyunca bazal laminanın iç yüzeyinden ilerler. Nöritlerin en uç kısımlarında bulunan büyüme konisi, sinir güdüklerinin büyümesinin yönü ve oryantasyonunun sağlanmasında rol alır. Etrafa saçılan ve doğru periferik bağlantılar yapan aksonlar olgunlaşırken, diğerleri rezorbe olurlar (11).

Distal parçada ise Wallerian dejenerasyon ile hızla bozulma başlar. Aksoplazmadaki kalsiyum bağımlı enzimler ile mikrotübül ve nörofilamanlar parçalanarak, makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından fagosite edilirler. Belirgin morfolojik değişiklikler ve myelinin yok olması esas olarak ilk hafta içerisinde olur. Schwann hücrelerinin mitotik aktivitesi artar ve hızla proliferer olurlar. Schwann hücreleri 3. günde en yüksek seviyeye ulaşır ve reinnervasyon olmaz ise haftalar içinde azalır. Eğer reinnervasyon olursa Schwann hücre mitozunda yeniden artış gözlenir. Reinnervasyonda Schwann hücreleri rejenere olan aksonlar için yol gösterici olmalarının yanında trofik faktörler salgılayarak da nöron devamlılığı ve akson büyümesini sağlarlar. Ayrıca Schwann hücreleri aksonal rejenerasyon ve maturasyonun sağlanması amacıyla sinir büyüme faktörü, insulin benzeri büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin sentez ve salınımında rol alırlar (61).

Ancak rejenere olan fibriler doku ve son (end) organ seçiciliği gösterirler ki buna "nörotropizm" denir (49). Rejenerasyon ünitesinin distale ilerlemesi kesi alanında geri kalır, buna "skarda gecikme" denir. Bu gecikme sıçanlarda 48 saat, insanda ise birkaç haftaya dek uzayabilir. Bazı rejenere olan aksonlar ise onarım alanını geçemezler ve lokal nöroma oluşur. Aksonların rejenerasyon hızı türlere bağlı olarak değişir. Kemirgenlerde 2–3,5 mm/gün (62) iken insanlarda bu hız 1–2 mm/gündür (7). Ancak rejenerasyon hızı periferik doğru progressif olarak azalır (7).

Eğer şartlar uygun değilse sinir onarımı ertelenebilir. Sekonder onarım, uygun olmayan şartlarda yapılan primer onarımdan daha iyidir. Ancak cerrah sinir uçlarını kabaca birbirine tutturarak, elastik retraksiyonu yenerek, planlanan sekonder operasyona yardımcı olur. Retraksiyon miktarı geçen zamanla artar, ancak 10. günden sonra sabit bir düzeyde kalır. Sekonder onarıma bırakıldığında aksonun rejenerasyon yeteneği artarken son (end) organlar progressif atrofiye gider (7).

Sinirde defekt 3 cm veya daha fazla ise ya da 8/0 numaralı suture materyali ile konan sutürler sinir sonlanmalarını bir arada tutamıyorsa greft ile onarım endikasyonu vardır (63). Dijital sinir onarımında ise metakarpofalangeal eklemi 60 derece fleksiyonda ve interfalangeal eklemleri tam ekstansiyonda iken 10/0 ile atılan sutürler sinir sonlanmalarını bir arada tutamıyorsa defekt olduğu kabul edilir ve greft endikasyonu konur (64). Bu çalışma; klinik olarak defektli kabul edilip greft endikasyonu konulan vakaların onarımında kullanılabilecek yeni bir prosedür tanımlamak amacı ile planlanmıştır.

Periferik sinir defektlerinin rekonstrüksiyonunda fonksiyonların iyileşmesi çok sayıda lokal ve sistemik faktöre bağlıdır (65). Ne yazık ki, cerrahi tekniğe dikkat ederek çok az miktarda önemli negatif faktör minimize edilebilir. Cerrah temelde minimal invaziv ve uygun cerrahi teknikle onarım sürecini desteklemeli sinir dokusunun doğal kimyasal ve hücrel proseslerinin düzenli işlevini sağlamalıdır (34,66).

Sunderland ve Ray ideal sinir grefti şartlarını şöyle belirtmişlerdir (1);

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

Sinir grefti çeşitleri ise; trunkal sinir greftleri, kablo sinir greftleri, pediküllü sinir greftleri, grup fasiküller sinir greftleri, fasiküler sinir greftleri, serbest vaskülarize sinir greftleri şeklinde sınıflandırılabilir (1).

Klinik uygulamada en sık kullanılan otojen sinir grefti sural sinirdir. Longitudinal bir insizyon ya da küçük transvers insizyonlarla 40 cm'ye kadar greft alınabileceği bildirilmiştir (22). Postoperatif dönemde ayak lateralinde hipoestezi ortaya çıkar. Ayrıca sinir donör sahasında oluşan nöroma da sık rastlanan bir morbiditedir (6). Ön-koldaki duysal sinirler de greft materyali olarak kullanılabilirler (24). Medial antebrakial kutanöz sinirden 10 cm, lateral antebrakial kutanöz sinirden 20 cm 'ye kadar sinir grefti elde edilebilir (23,24). Ancak bu sinirlerin greft olarak alınmasından sonra önkol radial ve ulnar tarafında, bazen tenar bölgeye de yayılabilen duyu kaybı ortaya çıkar. Bu durum, özellikle median sinir kesisinin de eşlik ettiği vakalarda istenmeyen bir durumdur. Defektin boyutu ve greftin fasiküler yapısı, kullanılacak greft seçeneklerini kısıtlayabilir. Greftin çapı arttıkça perfüzyon ve revaskülarizasyon oranı azalır, greft nekrozu riski artar (22, 23,24). Greft nekrozu riski ve donör saha morbiditesi, tekniğin kullanımını sınırlayan faktörlerdir.

Sebepler her ne olursa olsun sinir defektlerinin onarımı için yukarıda sayılan ideal greftleme şartları sağlanamazsa, alternatif cerrahi prosedürler ve greft alternatiflerinin kullanımı düşünülmelidir.

Otojen ven greftleri deneysel ve klinik olarak geçerliliği kabul edilmiş, sinir liflerinin rejenerasyonu ve olgunlaşması için destekleyici tünellerdir (40,67). Rejenerasyon sinir sonlanmalarından gelen sinir filizlerinin aksonal migrasyonunu sağlayacak iskelet yapısını oluşturabilmesi, ekstrasellüler matriks içeriğine sahip olması ve gereğinde çeşitli büyüme faktörlerinin takviyesi eşliğinde kullanılabilmesi; ven greftinin sinir tüpleri (nerve conduits) modelleri için gerekli tüm şartlara sahip olduğunu gösterir (7). Giriş bölümünde ayrıntılı bir şekilde belirtildiği gibi Chiu (40) ve Walton (41) bu konuda başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.

Ven grefti defekt bölgesinde bir biyolojik çember oluşturur. Sinir rejenerasyonunun sonuçtaki başarısı iki uç arasındaki bu biyolojik çemberde olan olaylara, aksonal filizlerin kimyasal ve hücrel faktör içeren aksoplazmik sıvıya ne kadar maruz kaldığına bağlıdır (68–69). Rejenerasyon prosesi için lokal mikro çevrenin biyokimyasal içeriği önem taşır (34,70). Nörotrofik faktörler açısından zengin aksoplazmik sıvı kesik sinir ucundan salgılanır ve venin lümeninde birikerek yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bu nörotrofik aktivite 3–6 saat içinde pik yapıp 1–7 gün içinde normale döner (71). Ven duvarı bu nörotrofik faktörleri rejenerasyonun olacağı mikro çevrede saklar. Aksoplazmik sıvının bu mikro çevrede korunarak bulunmasının sinir rejenerasyonu ve iyileşmesi için yararlı etkileri gösterilmiştir (72). Bu nedenle sinir uçlarını bir tünelin içinde resiprokal pozisyona getirmek, nazikçe koaptasyonunu sağlamak başarıda çok etkilidir (73).

Bu tür sinir defektlerinin onarılmasında kullanılan resorbe olabilen pek çok sinir tüpü modellerinin aksine ven greftleri biyolojik geçirgenliklerinin olması nedeni ile uzun defektlerde sinir greftinin alternatifi olarak kullanılabilir

durumdadırlar. Mevcut bu biyolojik geçirgenlik salınan nörotrofik faktörlerin diffüzyonuna izin vermesi ve buna karşılık fibröz dokunun infiltrasyonunu engelleyebilecek yapıda olması açısından da avantaj getirir (39). Günümüzde halen sentetik ve resorbe olabilen sinir tüpü modellerinin ve doku mühendislerinin en önemli sorunu biyolojik geçirgenliği sağlayabilme çalışmalarıdır (39). Venin elastik yapısı adezyon ve skar dokusu oluşumunu engelleyecek ama bu sırada kompresyon oluşturmayacak şekildedir (74).

Ven greftleri non-immünojenik oldukları için daha az inflamatuvar reaksiyon oluştururlar, elde edilmeleri sinirden daha kolaydır bioabsorbabl sinir tüplerinden daha uzun ömürlüdürler ve çap uyumu için pek çok alternatifleri vardır (75). Sinir rejenerasyonundan sonra otojen doku olması sebebi ile venin cerrahi sahadan uzaklaştırılması gerekli değildir (40). Venlerin 3 tabakası da lamininden zengindir ve bu da normal ya da travmatize sinir liflerini çevreleyen bazal lamina ile benzerlik gösterir. Laminin sinir hücrelerinin adezyon mültiplikasyon ve farklılaşmasında rol alır (76). Tüm bu avantajlarına rağmen ven grefti ile sinir defektlerinin onarımındaki en büyük sorun özellikle uzun defektlerde kullanılan ven greftlerinin kollabe olmasıdır (43). Bazı araştırmacılar ven greftlerindeki kollapsı engellemek amacıyla ven greftinin içini parçalanmış sinir (44–46) ya da kas dokusu (47,48) ile doldurarak kullanmışlar; ancak bu kombine teknikle de en iyi sonuçlar sadece 3 cm.'nin altındaki defektlerde elde edilmiştir (44,45,47).

Bu çalışmada kollaps sorununu aşmak amacı ile ven greftinin içine kateter yerleştirilmiştir. Kateterin; distal koaptasyon noktasından sıçanların “skarda gecikme zamanı”, ven greftinin uzunluğu ve sinir rejenerasyon hızı dikkate alınarak bu hıza korele olarak geri çekilmesi ile hem kollaps önlenmiş ve rejenerasyon için gerekli, yeterli sinir tüpü elde edilmiş ve hem de kateterin fazla ve gereksiz süre içinde kalması önlenerek rejenerasyon hızı geciktirilmemiş, daha da önemlisi yabancı cisim reaksiyonu azaltılmaya

alışılmıştır. Skarda gecikme zamanı sıçanlarda 48 saat, sinir rejenerasyon hızı ise 2–3,5 mm / gün 'dür (62).

Aksonal rejenerasyon ve maturasyonun değerlendirilmesi 12. haftanın sonunda yapılmıştır. Bu süre sıçan siyatik sinir modelinde aksonal rejenerasyonun optimal zamanını 12 hafta olarak kabul eden benzer çalışmalar örnek alınarak belirlenmiştir (77,52,78). Onikinci haftanın sonunda, sinir rejenerasyonu SFİ, SİH, ve histomorfometrik analiz ile kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. SFİ uygun rejenerasyonu en iyi gösteren yöntemdir (79,80).

Çalışmamız SFİ açısından değerlendirildiğinde özellikle *grup 3*, *grup 4* ve *grup 5* arasındaki ilişki incelenmiş ve gruplar hem kendi içinde hem de kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. *Grup 2* ile *grup 3–4–5* arasında anlamlı istatistiksel fark elde edilmekle birlikte bu beklenen bir sonuç olarak kabul edilmiştir. *Grup 3–4–5* arasındaki karşılaştırmada her ne kadar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamış olsa da, *grup 4* ile *grup 3* ve *5* arası parametrelerdeki belirgin farklılık çalışmanın daha geniş seriler ile yapılmasının, sonucu *grup 3* ve *5* lehine değiştirebileceğini düşündürmüştür. SFİ, diğer değerlendirme testleri ile karşılaştırıldığında duyu ve kas fonksiyonunun birlikteliğine bağlı olduğu için fonksiyonun ve klinik durumun değerlendirilmesinde en iyi yöntemdir (52,55). SİH ve morfometrik analiz periferik sinir cerrahisinin esas amacı olan fonksiyonel iyileşmeyi yansıtamaz. Çünkü özellikle epinöral sütür tekniği ile onarım yapıldığında, proksimal gdkteki aksonlar rejenere olup distaldeki endonöral tp içine ilerler ve bu durumda elektriksel uyarı verilerek yapılan SİH lm pozitif çıkar. Ancak, distal güdüğe ulaşan rejenere aksonlar uygun hedef organa ulaşamazsa, sinirde elektriksel akım olmasına rağmen uygun fonksiyonel sonuç ortaya çıkmayacaktır (79,80).

Bu durum dikkate alındığında *grup 3* ve *5* 'in *grup 4*'e kıyasla parametrelerinin belirgin farklılığı bile çalışma açısından ümit vericidir.

SİH sonuçları incelendiğinde *grup 1* ile *grup 3* ve *grup 4* arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Kontrol grubunun sinir grefti ve ven grefti grubundan anlamlı derecede iyi olması şaşırtıcı değildi; buna karşın *grup 5* in (kateterli ven grefti grubu) sinir grefti grubuna üstünlüğünün gösterilememiş olması buna karşılık ven grefti grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmesi dikkat çekiciydi. Bu sonuç kateterli ven grefti grubunun onarım bölgesine ve distale ulaşan akson sayısının ven grefti grubundan daha fazla olduğu şeklinde yorumlandı.

Histomorfometrik ölçümlerde de öncelikle proksimal kesitler incelendi. *Grup 1* ve *2* 'nin kendi aralarında anlamlı fark yoktu buna karşılık *grup 3,4,5* ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. *Grup 3,4,5* 'in de kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı farkı tespit edilemedi. Bu bulgular sinir kesilmesi sonrası rejenerasyonu göstermeleri açısından standarttı. *Grup 3,4,5* 'de sinirdeki ve mm^2 deki akson sayısı hasarlı bir sinirin proksimalinde olabilecek rejenerasyon bulgularını ile uyumluydu. Bol miktarda normalden küçük ve kümelenmiş miyelinli ve zaman zaman da miyelinsiz aksonlar mevcuttu ve kontrol grubundan sayıca fazla idiler.

Çalışmamızın sonucu açısından daha önemli ve anlamlı olan distal ve orta kesitler incelendiğinde; sinirdeki ve mm^2 deki akson sayıları açısından, sinir grefti grubuyla (*grup3*) ve ven grefti içine kateter uygulanan grup (*grup5*) arasında anlamlı bir fark bulunamazken hem *grup 3* hem de *grup 5* in *grup 4* 'den (ven grefti grubundan) istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. Sinir grefti (*grup 3*) ile ven grefti (*grup 4*) grubu arasında *grup 3* lehine ortaya çıkan farkın sinir grefti grubu ile kateterli ven grefti grubu (*grup 5*) arasında olmaması kateter uygulamasının olumlu sonucu olarak yorumlandı.

SFİ hariç tüm testlerde sonuç sinir grefti ve kateterli ven grefti lehine idi. Bu çalışma ile ven greftinin bilinen tüm avantajlarına rağmen kollabe olma sorununun kateter kullanımı ile giderilmesi amaçlanmıştır. Ancak literatürde mevcut klinik uygulamalarda, venin kollabe olması sorununun 3 cm.'nin üzerinde uzunluğa sahip greft uygulamalarında ortaya çıktığı düşünüldüğünde, çalışmamız sayısal olarak bu literatür verilerine örnek teşkil edemez. Ancak deney hayvan grubu olarak seçilen sıçanlarda da siyatik sinir toplam uzunluğunun yaklaşık 3 cm. olduğu göz önüne alınırsa ve siyatik sinire uygulanmış ven greftinin çapı düşünüldüğünde bu örnekleme yapılamaması ve sayısal verilerin birbiri ile birebir uyum gösterememesi normaldir. Ne yazık ki maymun ya da köpek gibi daha büyük ölçekteki hayvan modellerinde de sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesinde kullanılacak bilimsel ve deneysel testler standardize edilip tanımlanamamıştır.

Bu çalışmada kullanılan, sinir defektlerinin ven grefti içine kateter yerleştirilerek onarılması modelinin şu avantajları bulunmaktadır:

1. İdeal ve tam anlamıyla kabul edilebilir bir sinir grefti temin etmenin zor olduğu vakalarda ven grefti çok daha kolay elde edilebilen ve teknik uygulaması zor olmayan bir yöntemdir. Çap uyum sorunu yaşanmaz. Non-immünojeniktir. Otojen doku olması sebebi ile sinir rejenerasyondan sonra venin cerrahi sahadan uzaklaştırılması gerekli değildir.
2. Donör saha morbiditesi sinir greftiyle karşılaştırıldığında tercih sebebi oluşturacak kadar azdır.
3. Ven greftinin kollabe olma sorunu ven içine yerleştirilen kateter yardımıyla aşılabılır ve 3 cm. ve daha uzun ven greftleri uygulamalarında kullanılabilir.
4. Ven grefti içinde oluşan biyolojik mikro çevre ve greft bölgesinde biriken aksoplazmik sıvı rejenerasyon için yararlı ve değerlidir.
5. Sentetik sinir tüpü modelleriyle karşılaştırıldığında biyolojik geçirgenliğinin olması gibi büyük bir üstünlüğe sahiptir.

Bu deneysel çalışmayla, siyatik sinir defektinin ven grefti içine kateter yerleştirilerek onarımının yapılması sağlanmış ve bu teknik ile standart ven grefti uygulamasından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu yöntem periferik sinir defekti onarımında sinir grefti kullanım ihtiyacını ve donör sinirde fonksiyon kaybı riskini ortadan kaldıracaktır. Ven grefti ile onarım tercih edilen durumlarda ise ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkan ven greftinin kollabe olması durumu bu teknikle çözülmüştür. Ancak klinik uygulanabilirliği için yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan, ileri deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Avcı G, Akan M, Yıldırım S. Sinir Onarımı ve Greftleme. *T Klin J Med Sci.* 2002; 22: 428–437.
2. Terzis JK, Sun DD, Thanos PK. Historical and Basic science Review: Past, present, and future of nerve repair. *Journal of Reconstructive Microsurgery.* 1997; 3: 13.
3. Terzis JK, Smith KL. Repair and Grafting of the Peripheral nerve, in Mc.Carthy JG (ed). *Plastic Surgery, Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1990; pp 630-697.*
4. Ochs S. The early history of nerve regeneration beginning with Cruikshank's observation in 1776. *Med Hist.* 21: 261–274, 1977.
5. Ochs S. The early history of material transport in nerve. Society for Neuroscience, 8 th annual meeting. UCLA, LA 157, 1979.
6. Payne SH. Nerve repair and grafting in the upper extremity. *J South Orthop Assoc.* 2001; 10(3): 173–189.
7. Thomas MB. Nerve Repair and Grafting. In: Green DP, HotchkissRN, Pederson WC, eds. *Green's Operative Hand Surgery.* Philadelphia Churchill Livingstone, 1999; 1381-1404.
8. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve and nerve injury. *Muscle Nerve.* 1990; 13: 771–784.
9. Frykman KG, Adams J, Bowen WW. Neurolysis. *Orthop Clin North Am.* 1981; 12(2):325–342.
10. Lundborg G, Dahlin JB. Structure and function of peripheral nerve. *Operative nerve repair and reconstruction.* Gelberman RH (ed). Philadelphia, JB Lippincott, 1991, p10.
11. Lundborg G. Nerve regeneration and repair: a review. *Actha Orthop Scand.* 1987; 58: 145–169.
12. Brandt KE, Mackinnon SE. Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. Aston SJ, Beasley RW, Tho CHM, eds. *Grabb and Smith's Plastic Surgery Philadelphia.* Lippincot-Raven, 1997; 79–90.

13. Burnett RK, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus* 2004; 16 (5): E1.
14. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle-Nerve* 1990; 13: 785 -800.
15. Griffin JW, George R, Ho T. Macrophage systems in peripheral nerves. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 553–560.
16. George EB, Glass JD, Griffin JW. Axotomy-induced axonal degeneration is mediated by calcium influx through ion-specific channels. *J Neurosci.* 1995; 15: 6445–6454.
17. Mccallister WV, Tang P, Smith J. Axonal regeneration stimulated by the combination of nerve growth factor and ciliary neurotrophic factor in an end-to-side model. *The Journal of Hand Surgery.* 2001; 26A (3): 478–488.
18. Reimer M, Moller K, Sundler F, et. al. Increased expression, axonal transport and release of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the cultured rat vagus nerve. *Neuroscience* 1999; 88 (1):213–222.
19. Paassen JI, Jansen K, Gramsbergen A, Meek MF. Transsection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. *Biomaterials.* 2004; 25: 1583–1592.
20. Lux P, Breidenbach W, Firrell J. Determination of temporal changes in blood flow in vascularized and nonvascularized nerve grafts in the dog. *J Reconstr Microsurg.* 1988; 82: 133–144.
21. Daly PJ, Wood MB. Endoneural and epineural blood flow evaluation with free vascularized and conventional nerve grafts in the canine. *J Reconstr Microsurg.* 1985; 2: 45–49.
22. Milesi H. Techniques for nerve grafting. *Hand Clin.* 2000; 16(1): 73–91.
23. Tenny JR, Lewis RC: Digital nerve grafting for traumatic defects. use of the lateral antebrachial cutaneous nerve. *J Bone Joint Surg Am.* 1984; 66: 1375–1379.

24. Nunley JA, Ugino MR, Goldner RD, et al: Use of the anterior branch of the medial antebrachial cutaneous nerve as a graft for the repair of defects of the digital nerve. *J Bone Joint Surg Am*, 1989; 71: 563–567.
25. Breidenbach WC, Terzis JK. Vascularized nerve grafts: an experimental and clinical review. *Annals Plast Surg*. 1987; 18(2): 137–146.
26. Breidenbach WC. Vascularized nerve grafts. A practical approach. *Orthop Clin North Am* 1988; 19: 81–9.
27. Mackinnon SE, Nakao Y. Repair and reconstruction of peripheral nerve injuries. *J Orthop Sci* 1997;2: 357–65.
28. Liu K, Chen L-E, Seaber A-V, et al. Motor functional and morphological findings following end-to-side neurorrhaphy in the rat model. *J Orthop Research* 1999; 17: 293–300.
29. Zhang Z, Jinyan B, Soucacos PN, Beris A.E, et al. Long term observations with end-to-side neurorrhaphy to repair the main nerve trunk of the forelimb in the rabbit model. *J Reconstr Microsurg*. 1999; 15: 631.
30. Zhang Z, Soucacos PN, Beris A.E, et al. Long term evaluation of rat peripheral nerve repair with end-to-side neurorrhaphy. *J Reconstr Microsurg*. 2000; 16: 303–311.
31. Zhang Z, Soucacos PN, Jinyan B, et al. What extent of reinnervation can be achieved from end-to-side nerve coaptation in a rat model? (Abstract). *J Reconstr Microsurg*. 1998; 14: 271–272.
32. Zhang Z, Jinyan B, Soucacos PN, et al. End-to-side neurorrhaphy: a short and long term evaluation. *Microsurgery*. 1999; 19: 10–11.
33. Rovak JM, Cederna PS, Kuzon W. Terminolateral neurorrhaphy: A review of the literature. *J Reconstr Microsurg*. 2001; 17(8): 615–623.
34. Dahlin LB, Lundborg G. Use of tubes in peripheral nerve repair. *Neurosurg Clin North Am*. 2001; 12: 341–352.
35. Stanec S, Stanec Z. Reconstruction of upper-extremity peripheral nerve injuries with ePTFE conduits. *J Reconstr Microsurg*. 1998; 14: 227–232.

36. Pitta MC, Wolford LM, Mehra P, Hopkin J. Use of Gore-Tex tubing as a conduit for inferior alveolar and lingual nerve repair: experience with 6 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59: 493–496.
37. Dahlin LB, Anagnostaki L, Lundborg G. Tissue response to silicone tubes used to repair human median and ulnar nerves. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2001; 35: 29–34.
38. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 85: 419–424.
39. 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.
40. Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ. Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery* 1982; 91: 226–231.
41. Walton RL, Brown RE, Matory WE, Borah GL, Dolph JL. Autogenous vein graft repair of digital nerve defects in the finger. A retrospective clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 1989 Dec; 84(6): 944–9; discussion 950–2.
42. 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.
43. Chiu DT. Autogenous venous nerve conduits. A review. *Hand Clin.* 1999; 15: 667–671.
44. 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.
45. Tang JB. vein conduits with interposition of nerve tissue for peripheral nerve defects. *J Reconstr Microsurg .* 1995; 11; 21–26.
46. Keskin M, Akbas H, Uysal OA, Canan S, Ayyıldız M, Agar E, Kaplan S. Enhancement of nerve regeneration and orientation across a gap with a nerve graft within a vein conduit graft: A functional, stereological and electrophysiological study. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 113: 1372–1379.

47. 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.
48. Battiston B, Tos P, Geuna S, Giacobini- Robechi MG, Guglielmone R. Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts. II. Morphological analysis of regeneration. *Microsurgery*. 2000; 20: 37–41.
49. Lundborg G. A 25-Year Perspective of Peripheral Nerve Surgery: Evolving Neuroscientific Concepts and Clinical Significance. *J. Hand Surg* 2000; 25(3): 391–414.
50. Al-Quattan MM. Terminolateral neurorrhaphy: review of experimental and clinical studies. *J Reconstr Microsurg*. 2001; 17(2): 99–108.
51. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA RT. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg*. 1989; 83 (1): 129–136.
52. Varejavo ASP, Meek MF, Ferreira AJA. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *Journal of Neuroscience Methods*. 2001; 108: 1–9.
53. Hare GM, Evans PJ, Mackinnon SE. Walking track analysis: A long term assesment of peripheral nerve recovery. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89(2): 251–258.
54. Brown C, Mackinnon S, Evans P. Self evaluation of walking track measurement using a sciatic function index. *Microsurg* 1989; 10: 226–228.
55. Weber R, Warner M, Verheyden C. Functional evaluation of gap vs. abutment repair of peripheral nerves in the rat. *J Reconstr Microsurg* 1996; 12(3): 159–163.
56. Gregory RDE. Challenges to nerve regeneration. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(3): 312–8
57. Brunelli G, Brunelli F. Strategy and timing of peripheral nerve surgery. *Neurosurg Rev* 1990; 13(2): 95–102.
58. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8(4): 243–252.

59. Stoll G, Müller W. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathol* 1999; 9: 313–325.
60. Saray A, Can B, Akbıyık F. Ischemia reperfusion injury of the peripheral nerve. *Microsurg* 1999; 19: 374–380.
61. Stoll G, Griffin W, Li C. Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: Participation of both schwann cells and macrophages in myelin degradation. *J Neurocyt* 1989; 18: 671–683.
62. Daniel N, Lundborg G, Frizell M. Nerve repair and axonal transport: Outgrowth delay and regeneration rate after transection and repair of rabbit hypoglossal nerve. *Brain Res* 1986; 376:125-32.
63. Hentz VR, Rosen JM, Xiao SJ, McGill KC, Abraham G: The nerve gap dilemma: A comparison of nerves repaired end to end under tension with nerve grafts in a primate model. *J Hand Surg.* 1993; 18A.417–25.
64. Wang WZ, Crain GM, Baylis W, Tsai TM. Outcome of digital nerve injuries in adults. *J Hand Surg* 1996; 21A: 138–43.
65. Amara, B., Medinacelli, L., Lane, G. B., and Merle, M. Functional assessment of misdirected axonal growth after nerve repair in the rat. *J. Reconstr. Microsurg.* 16: 563, 2000.
66. Seckel, B. R., Ryan, S. E., Gagne, R. G., et al. Targetspecific nerve regeneration through a nerve guide in the rat. *Plast. Reconstr. Surg.* 78: 793, 1986.
67. Smahel, J., and Jentsch, B. Stimulation of peripheral nerve regeneration by an isolated nerve segment. *Ann. Plast. Surg.* 16: 494, 1986.
68. Lundborg, G. Nerve regeneration. In G. Lundborg (Ed.), *Nerve Injury and Repair*. New York: Churchill Livingstone, 1988. Pp. 32–63.
69. Lundborg, G., Dahlin, L., Danielsen, N., and Zhao, Q. Trophism, tropism and specificity in nerve regeneration. *J. Reconstr. Microsurg.* 10: 345, 1994.
70. Ayhan, S., Yavuzer, R., Latifog˘lu, O., and Atabey, K. Use of the turnover epineurial sheath tube for repair of peripheral nerve gaps. *J. Reconstr. Microsurg.* 16: 371, 2000.

71. Danielsen, N., and Varon, S. Characterization of neurotrophic activity in silicone-chamber model for nerve regeneration. *J. Reconstr. Microsurg.* 11: 231, 1995.
72. Demirkan, F., Snyder, C. S., Latifoglu, O., and Siemionow, M. A method of enhancing regeneration of conventionally repaired peripheral nerves. *Ann. Plast. Surg.* 34: 67, 1995.
73. Evans, P. J., Bain, J. R., Mackinnon, S. E., Makino, A. P., and Hunter, D. A. Selective reinnervation: A comparison of recovery following microsuture and conduit nerve repair. *Brain Res.* 559: 315, 1991.
74. Ruch, D. S., Spinner, R. M., Koman, L. A., et al. The histologic effect of barrier vein wrapping of peripheral nerves. *J. Reconstr. Microsurg.* 12: 291, 1996.
75. Foidart-Desalle, M., Dubuisson, A., Lejeune, A., et al. Sciatic nerve regeneration through venous or nervous grafts in the rat. *Exp. Neurol.* 148: 236, 1997.
76. Thanos, P. K., Okajima, S., and Terzis, J. K. Ultrastructure and cellular biology of nerve regeneration. *J. Reconstr. Microsurg.* 14: 423, 1998.
77. Rahul Koka and Tessa A. Hadlock¹. Quantification of Functional Recovery Following Rat Sciatic Nerve Transection. *Experimental Neurology.* 2001; 168: 192–195.
78. Dellon AL, Mackinnon SE. Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration. *Ann Plast Surg.* 1989; 23(3):197–202.
79. Giovanoli P, Koller R, Meuli-Simmen, C, et al. Functional and morphometric evaluation of end-to-side neurotaphy for muscle reinnervation. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 383–392.
80. Kanaya F, Firrell J-C, Breidenbach W-C. Sciatic functional index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 1264–1271.
81. Özbek S, Özcan M, Noyan B, Kurt MA, Tirelioğlu S, Bozkurt C, Karaca K, Filiz G. End-to-Side Nerve Coaptation: Is an additional proximal coaptation useful when available? *Ann Plast Surg.* 2005; 55(3): 281–288.

TEŐEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesinde, cerrahi işlemler sırasında yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin tüm çalıőanlarına; histofizyolojik incelemeleri ve katkıları dolayısıyla Histoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. İlkin avuőođlu'na, Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Behzat Noyan'a, Anatomi Anabilim Dalı'ndan Doç Dr. M. Ayberk Kurt'a; çalıőmamın hiç bir aőamasında yardımını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Serhat Özbek'e; uzmanlık eğitimim boyunca aktardıkları tüm bilgiler için baőtta Prof. Dr. Mesut Özcın olmak üzere Prof. Dr. Ramazan Kahveci'ye, Prof. Dr. Selçuk Akın'a, Yrd. Doç. Dr. Yeőtım Özgenel'e ve gösterdiği sonsuz sabır ve anlayıő için eőtıme teőtakkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. M. Alper Bayraktar 22 Temmuz 1976 tarihinde Erzurum'da doğdu. İlkokulu Atatürk İlkokulu'nda, ortaokulu Sabancı Ortaokulu'nda ve lise eğitimini Erzurum Fen Lisesi'nde tamamladı. 1999 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başlayan Dr. M. Alper Bayraktar, İngilizce bilmektedir, evlidir.