

Sinir Onarımı ve Greftleme (Literatürün Gözden Geçirilmesi)

NERVE REPAIR AND GRAFTING (REVIEW OF THE LITERATURE)

Gülden AVCI*, Mithat AKAN*, Serkan YILDIRIM*, Tayfun AKÖZ*

* Dr., Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

Özet

Periferik sinirler mekanik, termal, kimyasal, konjenital ve patolojik etiyolojilere bağlı olarak yaralanırlar. Sinir tamirinde başarısızlık kas fonksiyon kaybına, duyu kaybına ve ağrılı nöropatlere neden olur. Nörotrofik faktörlerin ve "neurite promoting factor"lerin rollerinin anlaşılması ile posttravmatik sinir rejenerasyonu regülasyon mekanizması ile ilgili bilgilerimiz artmıştır, ancak bu yeni moleküller biyolojik bilgilerin klinik kullanımı şu an için çok uzaktır. Yaralanmış sinir uçlarına klinik yaklaşımda optimal şartlara ulaşılmıştır ve sinir tamir sonuçlarının daha iyiye gitmesi için yeni fikirlere ihtiyaç vardır.

Sinirin yapısının, rejenerasyonun ve rejenerasyonu negatif yönde etkileyen faktörlerin anlaşılmasının sinir tamiri başarısını pozitif yönde etkide bulunacağı bir gerçektir. Bugün için periferik sinir yaralanmalarına yaklaşımlarda sürekli değişimler olmaktadır. Teknolojinin, sellüler ve moleküler biyolojinin, elektron mikroskopinin ilerlemesinin sinir yaralanması tedavisinde optimize rekonstrüktif stratejilerin gelişmesini sağlayacaktır. Bu derlemede sinir yaralanmasının, tamirinin ve greftlemenin sellüler, biyokimyasal ve yapısal özellikleri, bugün için geçerli olan rekonstrüktif stratejiler ve tekniklerin mantığı anlatılmaya çalışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sinir rejenerasyonu, Sinir tamiri, Sinir greftlemesi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:428-437

Summary

Peripheral nerve injuries can result from mechanical, thermal, chemical reasons or pathological etiology. Failure to restore these damaged nerves can lead to the loss of muscle function, impaired sensation and painful neuropathies. Our knowledge of biological mechanisms regulating posttraumatic nerve regeneration has increased substantially with respect to the role of neurotrophic and neurite promoting substances, but new molecular biological knowledge has so far gained very limited clinical applications. Techniques for clinical approximation of severed nerve ends have reached an optimal technical refinement and new concepts are needed to further increase the results from nerve repair.

A greater awareness and understanding of the nerve ultrastructure, as well as the underlying mechanisms of the regenerative process and those factors detrimental to nerve regeneration, will assist in the successful repair of nerve injury. Currently, the therapeutic approaches taken toward the patient with peripheral nerve injury change continuously. Sophisticated advanced in technology, cellular and molecular neurobiology and electron microscopy will doubtless optimize reconstructive strategies in treating nerve injury. This paper reviews the cellular, biochemical, and ultrastructural elements of nerve injury, repair and grafting and the rationale for current reconstructive strategies and techniques.

Key Words: Nerve regeneration, Nerve repair, Nerve grafting

T Klin J Med Sci 2002, 22:428-437

Periferik sinirler mekanik, termal, kimyasal, konjenital ve patolojik etiyolojilere bağlı olarak yaralanırlar. Periferik sinir yaralanmalarının tamir edilebileceği son 200 yıldır kabul edilmiştir. 1300-1370 yılları arasında yaşayan Guy de Chauliac genç bir hastada tendon ve sinir kesisi olduğunu ve bunları suture ederek iyileştiklerini iddia etmiştir. Ancak 18. yüzyılın sonlarına dek sinirlerin rejenere olmadığı savunulmuştur. Periferik sinir rejenerasyonu ile ilgili ilk bilimsel çalışma Cruikshank tarafından yapılmıştır ve köpeklerde vagotominin etkileri araştırılmıştır. Simultane bilateral vagotomi sonrası köpeğin öldüğü, 3 hafta ara ile yapılan

vagotomilerden sonra ise hayvanın ölmediği görülmüştür. Bu da vagal sinirin rejenerasyonuna bağlanmıştır (1).

19. yüzyılda distal sinir güdüğündeki aksonun varlığı hakkında keskin tartışmalar başlamıştır. Monogenistik inanışa göre, distal akson proksimal sinir güdüğünün devamıdır. Bu görüş Waller tarafından desteklenmiş ve distal güdükteki "Wallerian" dejenerasyon tanımlanmıştır (1). Bunun tersine "Polijenistik Hipotez"e göre distal akson hala yaşamaktadır ve proksimal uçla birleşmektedir. Bu ikilem, Cajal tarafından gümüş boyama ile aksonun rejenerasyonunun gösterilmesi ile son bulmuştur (2).

Sinir Yaralanması

Sinir yaralanması sınıflandırılması 1947'de Seddon ve 1951'de Sunderland tarafından yapılmıştır. Son zamanlarda 6. kategori de Sunderland sınıflandırmasına katılmıştır (Tablo 1). Yaralanmanın derecesinin bilinmesi tedavinin planlanması açısından önemlidir. Birinci, 2., 3. derece yaralanmalarda geri dönüş olur, cerrahiye gerek yoktur, 4. ve 5. derece yaralanmalarda ise cerrahisiz geri dönüş olmaz. Altıncı derece yaralanmalarda ise geri dönüş değişik derecelerde olabilir (3).

Sinir yaralanmasından sonra distal segment Wallerian dejenerasyona uğrar. Wallerian dejenerasyonda yaralanmanın distalindeki aksoplazma ve myelin temizlenir. Bu işlem kalsiyuma bağlı proteolitik enzimlerle yapılır, akson rejenerasyonu için yol hazırlanır (4). Wallerian dejenerasyon, makrofajların artması ve Schwann hücrelerinin proliferasyonunun tetiklenmesi ile başlar. Bu proliferasyon 3. gün pik yapar, 2 hafta sürer. Artan makrofajlar Schwann hücre tüpü debrislerini temizlerler (5). Aynı zamanda "İnterleukin-1" (IL-1) üreterek rejenerasyon için gerekli olan "Nerve Growth Factor"(NGF), "İnsülin- Like Growth Factor" (ILGF) gibi nörotrofik faktörlerin salınması için stimulus yaratırlar. Prolifere olan Schwann hücreleri bazal membran tarafından sınırlanarak longitudinal kolonlar şeklinde birleşerek "Bunger bandı"ni oluştururlar (2). Bu destek hücreleri olarak da anılan makrofajlar ve Schwann hücreleri, laminin, fibronektin gibi yapısal ve adeziv ekstrasellüler matriks moleküllerini üretirler (6). Aynı zamanda Schwann hücreleri de nörotrofik faktörler salgırlar. Bunger bandı rejenerasyon için akson için kontakt etkileşim yaratır ve aksonun distale doğru ilerlemesini sağlar. Bu arada Schwann hücreleri üzerindeki reseptör sayısı da artar (2). Yapılan deneysel çalışmalarda Mitomisin C uygulanarak destek hücrelerinin proliferasyonu engellendiğinde, sinirlerde rejenerasyonun olmadığı görülmüştür. Schwann hücreleri ve makrofajlar, periferik sinir rejenerasyonu için zorunlu hücreler olup, rejenerasyon sürecinde sayıları artar, biyoaktif moleküller salgırlar ve akson migrasyonu için gerekli olan iskelet yapısını oluştururlar (6).

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

Tablo 1. Sinir yaralanmalarında sınıflandırma

SEDDON	SUNDERLAND	
Nöropraksia	1.derece yaralanma	Segmental demiyelinizasyon, lokalize iletim bloğu
Aksonotmezis	2.derece yaralanma	Aksonal yaralanma, distalde Wallerian dejenerasyon
	3. derece yaralanma	Wallerian dejenerasyon endonöriumda fibrozis ile birlikte
	4. derece yaralanma	İntakt olan tek yapı eksternal epinöriumdur.
Nörotmezis	5. derece yaralanma	Sinir tamamen ayrılmıştır.
	6.derece yaralanma	Tüm yaralanmaların kombinasyonudur.

Tablo 2. Nörotrofik faktörler

Nörotropinler	Nerve Growth Factor (NGF) Brain Derived Neurotrophic Factor (BDGF)
Nöropoetik Cytokinler	Nörotrofin 3 / 4/ 5 /6 İnterleukin -6 (IL - 6) Central Nerve Trophic Factor (CNTF)
Fibroblast Growth Factor(FGF)	Asidic Basic
Diğerleri	İnsulin Like Growth Factor (ILGF) Epidermal Growth Factor (EGF) Leukemia Inhibiting Factor Glial Derived Nörotrophic Factor (GDGF) Platelet Derived Nörotropic Factor (PDGF)

Bu faktörler retrograd olarak aksonda ilerleyerek sinir hücrelerine ulaşırlar ve rejenerasyonu sağlarlar. Nörotrofik faktörler yaralanmadan 3-6 saat sonra pik yapar (2).

Nörotropinler kendilerine ait reseptörlere bağlanırlar. Bu reseptörler hücre yüzeyinde olup tirozinkinaz reseptörlerinin bir alt sınıfına aittirler. Nörotropinlerin yüksek afinite ile bağlandığı tirozinkinaz reseptörleri trk, düşük affiniteli reseptörler ise p75 olarak isimlendirilirler. Nörotrofik faktörler belirli nöronların ölümünü spesifik reseptörlere bağlanarak etkilerler (Tablo 3) (7).

Denervasyon sonrası zamanla kas atrofisi ve bunun fonksiyonel sonuçları insanlarda ve hayvanlarda deneysel olarak çalışılmıştır. Sunderland ve Ray denerve edilen kasın 60 günde ağırlığının %50-60'ını kaybettiğini, kesit alanının ise %70 azaldığını görmüşlerdir. Fibroblastik proliferasyon 89. günde en yüksek düzeye çıkar ve kollajen birikmesi önce perimisyumda daha sonra ise endomisyumda olur (1).

İdeal reinnervasyon, denervasyondan 1-3 ay sonra beklenir, fonksiyonel reinnervasyon 1 yıla dek beklenir, 3

Tablo 3.

NÖROTROPİN	NÖRON	RESEPTÖR
NGF	Embriyonik dorsal ganglion nöronları Sempatik Duyu*	trk A
BDGF	Motor nöron*	trk B trk C trk C
Nörotrofinler 3	Duyu* Parasempatik Motor	trk B
Nörotrofin 4/5	Motor	trk B
Nörotrofin 6	Sempatik Duyu	trk A

(* Nörotrofinlerin primer olarak etkilediği nöronlar)

Tablo 4.

Motor geri dönüş		Duyusal geri dönüş	
M0	Kontraksiyon olmaması	S0	His yok
M1	Proksimal kaslarda hissedilebilir kontraksiyonun gelmesi	S1	Derin kutanöz ağrı duyusu olması
M2	Proksimal ve distal kaslarda kontraksiyon olması	S2	Süperfişiyel kutanöz ağrı duyusu ve dokunma duyusunun kısmen geri dönmesi
M3	Proksimal ve distal kaslarda kontraksiyon olması ve yerçekimine karşı hareket yapabileme	S3	Süperfişiyel kutanöz ağrı duyusu ve dokunma duyusunun geri dönmesi ve aşırı yanıtın yok olması
M4	Tüm sinerjistik ve bağımsız hareketlerin mümkün olması	S3 +	Süperfişiyel kutanöz ağrı duyusu, dokunma duyusu komplekter geri dönmesi ve 2 nokta diskriminasyonunun kısmen geri dönmesi (7-15 mm)
M5	Komplekter geri dönüş	S4	Komplekter geri dönüş

yıldan sonra reinnervasyon beklenmez (1).

Denervasyon sonrası kas atrofisinin azalması veya durdurulması için farmakolojik tedavi, elektriksel stimülasyon, nöron transplantasyonu denemektedir. Sinir tamiri sonrası, nötral proteaz inhibitörü olan "Leupeptin" kullanımı kasların fonksiyonel reinnervasyonuna yardımcı olur (8). Elektriksel stimülasyon, denerve kasın atrofisini geciktirir (9). Yine fonksiyonel elektriksel stimülasyonu sağlayan nöron transplantasyonu kas atrofisini engeller (10).

Bunun yanısıra denervasyon sonrası duyu "end" organları yıllarca yaşayabilir. Duyusal fonksiyonun geri dönmesi sadece yaralanmış aksonun rejenerasyonuna bağlı değildir. Reinnerve olacak alana yakındaki intakt aksonlardan kollateral filizler gider, bu olay NGF tarafından kontrol edilir. Kollateral filizler genelde ağrı-acı aksonlarını içerir, hafif dokunma duyusunu taşımazlar (1).

Kesilmiş olan akson filizleri Bungeer bandı boyunca distale doğru ilerler, periferik son (end) organla ilişki kurup reinnervasyonu sağlarlar. Minimal travma sonrası, rejenerasyon filizleri yaralanmanın proksimal kısmının en distalindeki Ranvier düğümünden başlar. Daha yıkıcı travmalarda ise rejenerasyon filizleri zarar görmüş sinirin birkaç santim proksimalinden başlar. Bir aksondan başlayıp distale uzanan filizlere "rejenerasyon ünitesi" denir (1). Aksonun rejenerasyonu, bulunduğu mikroçevrenin moleküler kompozisyonuna bağlıdır. Laminin, fibronektin gibi glikoproteinler rejenerasyon ünitesinin büyümesine pozitif etkilidir. Bu nedenle bunlara "neurite -promoting faktör" denir (11). Bunun yanında semaforinler, efrinler, nötrinler ise "nörit -repulsif faktör"lerdir (12). Laminin ve fibronektin, Schwann hücrelerinin bazal membranlarında bulunur. Akson rejenerasyonu için distal segmentte Schwann hücre ve bazal membranı esastır (13).

Bir rejenerasyon ünitesinden çıkan kollateraller ayrı ilerleyebilirler ve distal Schwann hücre tüpünde ilerleyerek farklı son (end) organlarda sonlanabilirler. Yani kollateral tek motor aksonlar ayrı kasları reinnerve edebilirler, veya kollateral tek duyu aksonları ayrı duyu alanlarını innerve edebilirler (1).

Ancak rejenere olan fibriller doku ve son (end) organ seçiciliği gösterirler ki buna "nörotropizm" denir (2). Rejenerasyon ünitesinin distale ilerlemesi kesi alanında geri kalır, buna "skarda gecikme" denir. Bu gecikme ratlarda 48 saat, insanda ise birkaç haftaya dek uzayabilir. Bazı rejenere olan aksonlar ise tamir olan alanı geçemezler ve lokal nöroma oluşur. Aksonların rejenerasyon hızı türlere bağlı olarak değişir. Kemirgenlerde 2-3.5mm/gün (14) iken insanlarda bu hız 1-2 mm/gündür (1). Ancak rejenerasyon hızı periferde doğru progressif olarak azalır.

Periferik sinir rejenerasyonu gen terapi modellerinin gelişmesi ile karakteristik genetik markerlar tespit edilmiştir. Sinir yaralanması sonrasında belirli genlerin ekspresyonunda upregülasyon olduğu bilinmektedir. Bu genler primer cevap genleri ("primary response genes", "immediate early genes"(IEG), "early response genes) olarak adlandırılırlar (15). Büyüme faktörleri yaralanma sonrasında verildiğinde İEG ekspresyonu engellenmiş olur. Sheng ve Greenberg İEG ekspresyonu sonrasında intrasellüler Ca⁺² ve CAMP artar. İEG'lerden bazıları şunlardır; c-fos, c-jun ve junB. Sinir yaralanması ve ölümüne eşlik eden genlere diğer örnekler ise SGP-2 ve hsp70tir. Sinir yaralanmasını takiben sinirde ya ölüm ya atrofi ya da geri dönüş olur. Yaralanmış sinirin geri dönüşü büyüme ile ilgili genlerin ekspresyonu (growth related genes) ve çevresel büyüme ve yaşam sinyallerine bağlıdır. Çevresel faktörler nörotrofik faktörleri ve "neurite -promoting faktör" leri içerir. Gen terapi teknikleri ile nörotrofik faktörler ve "neurite -promoting faktör"ler elde

edilerek sinir iyileşmesine pozitif katkıda bulunur. Genetik mühendisliğin ilerlemesi ile, gen terapisinin post-travmatik nörorafide özel bir yer alacağı gerçektir (16).

Sinir Tamiri

Periferel sinirlerin cerrahi anatomisi ve yaralanmaya yanıtının detaylı olarak bilinmesi sinir onarımı ve rekonstrüksiyonunda optimal planlama yapılabilmesi için gereklidir.

Periferel sinirlerin konnektif doku stroması, lokalizasyona da bağlı olarak, 3 tabakadan oluşur; epinörüm, perinörüm, endonörüm (17).

Epinörüm: İnternal epinörüm sinirleri ve bireysel olarak fasikülleri sarar. Eksternal epinörüm ise fasikülleri grup olarak sarar. Damarlar sinire bu tabakadan girer. İnternal epinörüm dış basınçlara karşı yastıklama görevi görür. Eksternal epinörüm ise, longitudinal ve lateral hareketlere izin verir. Bu iki tabaka longitudinal stresleri absorbe eder (1). Histolojik kesitlerde epinörümün kalınlığı sinir boyunca, sinirden sinire ve bireyden bireye farklılık gösterir. Bu farklılık bazen aşırı olabilir ve sinir %30 den %75ine kadar değişen oranlarda epinörüm içerebilir (18). Epinörümün fazla olduğu yerler genelde eklem gibi fazla yastıklama gerektiren yerlerdir. Epinörümde fibroblastlar bulunmaktadır ve inflamasyona cevap vererek epinörümü kalınlaştırır (1).

Perinörüm: Fasikülleri sarar. Kollajen ve elastin lifleri içerir. Konsantrik lamellerden oluşur. Fonksiyonları; kan-beyin bariyerinin devamı gibidir (18). Difüzyonu kısıtlayarak intranöröl iyonik çevrenin stabilitesini korur, enfeksiyonun yayılmasını engeller, pozitif interfasiküller basıncının devamını sağlar.

Endonörüm: Kollajenöz bir doku olan endonörüm, perinörümün içinde aksonları sarar. Elastin lifler yoktur. Fibroblastlar çok seyrek. Endonörüm, endonöröl tüp (Schwann cell tüp) yapısına katılır. Bu endonöröl tüp Schwann hücrelerinin oluşturduğu myelinli aksonlardır. Schwann hücreleri aksonun kompleks hemostatik dengesinde rol alır (19).

Yaralanmış sinirin onarımındaki başarısızlık sinirin innerve ettiği kaslarda fonksiyon kaybına, duyu 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 iskelet sağlanmasıdır. Uçlar arasında defekt mevcut ise otojen sinir grefti kullanılır. Bu yaklaşım altın standart olarak kabul edilmesine rağmen otojen sinir greftine alternatif olarak kullanılacak maddeler üretilmeye çalışılmaktadır. Burada önemli olan aksonal proliferasyonun sağlanması, iskelet yapı oluşturulması, destek hücrelerin ve indükte eden faktörlerin varlığı ve

ekstrasellüler makriksin olmasıdır (6).

***Erken primer onarım;** yaralanmadan sonraki ilk 48 saat içinde yapılan onarımdır.

***Gecikmiş primer onarım** ise yaralanmadan sonraki ilk 2 hafta içinde yapılan onarımdır.

* **Erken sekonder onarım,** 2 aya kadar yapılan onarımdır.

* **Geç sekonder onarım** ise 2 aydan daha sonra yapılan onarımdır (20).

Primer Sinir Onarımının Tercih Edildiği Durumlar

- 1) Keskin sinir kesileri
- 2) Yaralanmaların minimal kontaminasyonu
- 3) Sinir yatağının kanlanması iyi olması
- 4) Eşlik eden başka yaralanma olmaması
- 5) Hastanın cerrahiye gidecek metabolik ve emosyonel durumunun uygun olması
- 6) Cerrahiye yapacak ekip ve aletlerin yeterli olması

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 yaparak 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 (1).

Hastanın yaşı, sinir için efektör organın ne olduğu, onarım zamanı, yaralanma düzeyi sinir onarımı sonuçları üzerine etkili olan faktörlerdir (2).

Yapılan deneysel çalışmalarda NGF, Nörotrofin 3, IL-3 lokal veya intratekal uygulanmasının sinir ölümünü azalttığı görülmüştür. NGF, Parkinson, Alzheimer hastalığında nöron ölümünü azaltır (22). CNTF ise amiyotrofik lateral sklerozda tavsiye edilir (23). Ancak sinir yaralanmalarında henüz kullanılmamaktadırlar.

Deneysel çalışmalarda ekstrasellüler olarak uygulanan NGF, ILGF, FGF, BDGF, CNTF, PDGF aksonal rejenerasyonu artırır. ILGF'e karşı oluşan antikolarlar in vivo ortamda akson rejenerasyonunu inhibe ederler (2).

Nörotrofik faktörlerin lokal veya sistemik uygulanması nöron ölümünü azalttığı gibi aksonal büyümeyi artırır. Ancak bu faktörlerin toksisitesi, karsinojenik, teratojenik etkileri, uygulama dozları ve uygun uygulama yöntemi kesin olarak henüz bilinmediğinden kullanılmamaktadır.

Bununla birlikte son on yılda sinir rejenerasyonunu artıran gangliosidler, hormonlar, elektromagnetik alan

üzerinde çalışılmıştır (24). Elektromagnetik alanın NGF sentezini arttırdığı görülmüştür (25). Hayvan modellerinde hiperbarik oksijen tedavisinin sinir rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (26).

Yapılan çalışmalarda klinik olarak kullanılması en uygun kabul edilen bir immünoşüpresan olan FK506 (tacrolimus)'dır. Bu ilaç aksonal ilerlemeyi artırır. Allogreftlerde özellikle kullanılabilir (27).

Fonksiyonel lokalizasyon, duyu ve motor fibrillerinin karışımı, fasiküllerin sayı ve hacmi, epinöral dokunun yüzdesi tamir tekniğine etkileyen faktörlerdir (1).

Tüm durumlar için en iyi teknik yoktur, ancak şartlara uygun olan teknik seçilir. Amaç proksimal ve distal sinir segmentindeki fasiküllerin uygun dizilimini sağlamaktır, aynı zamanda sütür hattında gerilim olmamalıdır. Mikrocerrahi, atravmatik teknik kullanılmalıdır. Kullanılacak sütür materyali en az irritasyona neden olmalıdır (2). Bu amaçla fibrin glue (28), lazer (29) kullanılmıştır.

Klinik olarak yapılan randomize çalışmalarda tekniklerin birbirine üstünlükleri tespit edilmemiştir. Topografik olarak düzenlenmesi bulunmayan duyu ve motor fasikülleri içeren sinirler, mikroskop altında uygun koaptasyon olacak şekilde perinöral teknikle dikilirler. Topografik düzenlenim var ise fasiküler veya grup fasiküler teknik daha avantajlıdır (1).

Normal sinir, çaprazladığı eklem hareketleri sonucunda, sinirin yapısında bulunan elastisite ve sinirin yatağında kayabilme özelliğine bağlı olarak ekskürsiyona uğrar. Bu durumda ekstremite hareketleri ile periferik sinirin boyu değişir. Böylece bölgesel gerilimler sinirin tümü boyunca yayılır. Nöral rekonstrüksiyon planlanırken sinir ekskürsiyonu ve seyri bilinmelidir. Nöroma sonucunda sinir yatağında yapışıklıklar oluşur, böylece stresler uzunlamasına dağıtılamaz, yapışma yerinde maksimuma ulaşır, ve sonuçta semptomlara neden olur. Sinirin diffüz kayma özelliğinin restorasyonu tedavinin amacıdır (1).

Eklemlerin fleksiyona getirilerek sinirin gerilim altında sütüre edilerek sinir uçları arasındaki mesafenin kapatılması olasıdır. Ama bu manevralar sinirin ekskürsiyonunu engeller. Eklemlerin hareketi sinirde gerilim yaratarak rejenerasyonu bozar veya sinirde yaralanmaya sebep olur. Bu problemin çözümü için rölatif sinir uzunluğunun ya sinir grefti ile ya da sinir yatağının değiştirilmesi ile artırılması gerekir (30).

Perioperatif Duyu/ Motor Sinir Ayırımı

Fasiküller, cerrahi olarak manipüle edilebilen en küçük sinir birimidir. Sinirlerdeki fasikül sayısı, sinir boyunca ve bireysel olarak farklılık gösterir. Fasiküller, sinir uzunluğu boyunca birbirine paralel uzanan kablolar

gibi değildirler, sayısız bağlantıları nedeni ile intranöral pleksus oluştururlar. Bu bağlantılar ekstremitenin proksimalinde çoktur (1).

Yapılan çalışmalara göre Sunderland ekstremitte proksimalinde fonksiyonel olarak ilgili aksonların ayrı bir lokalizasyonu olmadığını belirledi. Distale doğru fibriller fonksiyonlarına göre düzenlenir, sonuçta grup fasikülleri oluşur, bunlar da belirli bir dal olarak sinirden ayrılır (6). Ancak Jabalay ve arkadaşlarını son dönemlerde yaptıkları çalışmalara göre, spesifik fonksiyonlu fibrillerin sinirin proksimalinden itibaren ayrı grup olarak ilerlediğini ve sinir içindeki pozisyonunu yılanvari tarzda değiştirdiğini gördüler (31).

Yaralanmış sinirin proksimal ve distal uçlarındaki uygun fasikülleri bulmak için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Ancak bu yöntemlerin hepsi sadece kısmi bilgi verir ve sinirin distalinin intranöral disseksiyonu ya da intranöral haritalama ile katkıda bulunulması gerekir.

*Proksimal ve distal segmentin direkt mikroskop ile bakılması ile longitüdüal damarların lokalizasyonu anahtar nokta olarak fasiküller belirlenebilir (2).

*1968'de Hakstian intaroperatif elektrostimülasyonu önermiştir. Ancak bu yaralanmadan sonraki ilk 72 saatte uygulanabilir (1).

*Diğer bir teknik ise boyama metotlarıdır. Histokimyasal tanımlamada Gruber ve Zenker 1973 de asetilkolinesterazı motor aksonların tanımlanması için tarif etmişlerdir. Orijinalinde bu yöntem 24 saat inkübasyon süresi gerektirirken bu süre 1-2 saate inmiştir.

Riley ve Long 1984 de duyu nöronlarına spesifik olan karbonik anhidraz enzimini bulmuşlardır (2).

Sekonder onarımda genelde epinöral teknik kullanılır. Çünkü fibrozis artmıştır, elastik retraksiyon oluşmuştur, sinir defekti mevcuttur. Grup fasiküler veya fasiküler sütür konamaz. Sekonder onarıma bırakılan sinirlerde operasyona alındığında nöroma var ise eksize edilir, fasiküller görülünceye dek sinir uçları tazelenir. Sinirde defekt mevcuttur, bu nedenle eklemler fleksiyona getirilir, sinir grefti konur, sinir transpozisyonu yapılır veya ekstremitte kısaltılır. Bir sinir anatomik ve fizyolojik bütünlüğü bozulmadan %6 sına dek gerilebilir. Replantasyonda sinir defekti mevcut ise ekstremitte kısaltılabilir. Zachery'nin yaptığı çalışmalara göre N.medianus transpozisyonu ile 7-9 cm, N.ulnaris 13 cm uzayabilir. Ancak aşırı transpozisyon sinirin beslenmesini bozabilir (1). Sinirde defekt 3 cm veya daha fazla ise ya da 8/0 ile konan sütürler sinir sonlanmalarını bir arada tutamıyorsa greft endikasyonu vardır (32). Dijital sinir onarımında ise MCP eklemi 60 derece fleksiyonda ve IP eklemleri tam ekstansiyonda iken 10/0 ile atılan sütürler sinir sonlanmalarını bir arada tutamıyorsa greft

endikasyonu konur (33).

Sinirin Greftlemesi

İlk olarak Philipeaux ve Vulpian tarafından köpekte hypoglossal sinirdeki 2 cm'lik defekt lingual sinirden alınan greft ile onarıldı. Klinikte ise 1888de Mayo-Robinson ilk kez sinir greftlemesini kullanmışlardır.

Seddon sepsisteki vakalarda, beslenmesi bozuk sinirlerin onarımında daha sonra sinir greftlerini kullanmıştır. 1920'de 21 deney, 279 klinik çalışma sonucunda otolog sinir greftlerinin, homo/heterogreftlere üstün olduğunu, büyük sinirlerin kutanöz sinir segmentleri tarafından kablo greft olarak greftlenmesi gerektiğini gösterilmiştir. Balance ve Duel primatlar ve insanlarda fasial siniri greftleyerek fonksiyonların geri geldiğini görmüşlerdir. Bunnel 1927de digital sinir, 1939de önkol ve elde 32 vakada başarılı şekilde otolog sinir grefti kullanmıştır. İkinci Dünya Savaşında da bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Seddon 67 hasta üzerinde çalışmış ve %68 yararlı etki görmüş ve sinir greftlemenin yararlı ve reel bir tedavi olduğunu belirtmiştir (1).

Sunderland ve Ray ideal sinir grefti şartlarını şöyle belirtmişlerdir;

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

Sinir greft çeşitleri ise şunlardır;

- * Trunkal sinir greftleri,
- * Kablo sinir greftleri,
- * Pediküllü sinir greftleri,
- * Grup fasiküller sinir greftleri,
- * Fasiküler sinir greftleri,
- * Serbest vaskülarize sinir greftleri,

Sinir greftinin kanlanması;

Sinirde segmental besleyici damarlar epinöriumda longitudinal bir pleksus oluştururlar. İkinci pleksus, perinöriumdadır. Perinöriumdaki damarlar endonöriuma girmeden önce karakteristik olarak oblik seyredeler. 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 sinirin, beslenmesi bozulmadan yatağında aşırı hareket edebilir (1).

Greftler ilk 2-3 gün çevreden diffüzyonla, 3.-4. günlerde proksimal ve distal güdükten damarların penetre olması ile, 6-8. günlerde ise çevre dokudan beslenirler. Birkaç hafta sonra sinir yatağından beslenme daha dominanttır (1).

Wood ve arkadaşları köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada sinir greftlemesi sonrası safen vene mikrosfer enjekte etmişler ve greftleme sonrası 4. günde epinöriumda, 6. günde endonöriumda dolaşımın olduğunu tespit etmişlerdir (34).

Otolog sinir grefti kullanılmasının amacı, bazal lamina ile beraber Schwann hücreleri içeren bir oluk sağlamasıdır. Schwann hücrelerini içeren taze sinir greftleri sadece bazal lamina içeren greftlerden aksonal rejenerasyon açısından daha başarılıdır. Schwann hücrelerinin nörotrofik faktörleri sentezleme yeteneği ile bu sonuç sürpriz değildir. Sinir greftlerindeki laminin ve fibronektinin bazal laminadaki varlığı pek çok araştırmacı tarafından önemle vurgulanmıştır (35).

Sinir greftlenmesinde önemli olan faktör greftin kalınlığıdır. Neovaskülarizasyon oluncaya dek Schwann hücrelerinin diffüzyonla besleneceği yüzey alanına sahip olması gerekir. Bu nedenle trunkal greftlerde santral nekroz görülebilir. Sinir grefti uzunluğu daima defektin %15 oranında uzun olmalıdır.

Kutanöz sinirlerin greft donor alanı olarak kullanılması en idealdir, çünkü çap yüzey oranları en uygun olan sinirler bunlardır. Kutanöz sinir greft donör alanları; sural sinir, safen sinir, lateral femoral kutanöz sinir, medial antebrakial kutanöz sinir, medial brakial kutanöz sinir, lateral antebrakial kutanöz sinir, dorsal antebrakial kutanöz sinir, süperfisiyel radial sinir, servikal pleksusun kutanöz dalları, interkostal sinirlerdir (36).

Sinirdeki defekt büyük ise ya da kötü vaskülarize alıcı yatağa greft konması gerekiyorsa vaskülarize sinir greftleri tercih edilir. Vaskülarize ulnar sinir ve vaskülarize sural sinir greftleri en popüler olanlardır (37). Vaskülarize sinir greftleri tek bir trunkal greft gibi kullanılabileceği gibi yine aynı pedikülden beslenen 2 ya da 3 paralel kablo greft gibi uygulanabilir. Vaskülarize sinir greftlerinin, rutin kullanılan sinir greftlerine sinir iyileşmesi açısından bir üstünlüğü olduğunu belirten yayın literatürde mevcut değildir. Ama sinir defektinin büyük olduğu durumlarda, masif deri defektlerinde ve alıcı alanın vaskülarizasyonu kötü olduğunda ise vaskülarize sinir grefti kullanımı gerekmektedir (38).

Allogreftler

Otolog sinir greftlerinin yerine allogreft sinir kullanılması halen deneysel aşamadır. Çünkü rejeksiyonun önlenmesi için immüno-supresyon gerekir. Siklosporin ile immüno-supresyon sağlandığında Schwann hücreleri yaşar ve mükemmel sinir rejenerasyonu olur. Akson periferi ulaştıktan sonra immüno-supresan kesilirse allogreft Schwann hücreleri ölür ve fonksiyon kaybı olur. Ratlarda Schwann hücrelerinin artması ile fonksiyon geri döner. Ancak insanlarda Schwann hücrelerinin bölünmesi ve migrasyonu tespit edilememiştir (2).

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 immüno-supresyon yapılmıştır. Sonuç olarak bazı duyuusal reinnervasyonun olduğu, motor reinnervasyonun olmadığıdır (39).

El transplantasyonuna paralel olarak allogreftte ilgi artmıştır. FK506 (tacrolimus), güçlü bir immüno-supresan olup deneysel olarak aksonal büyümeyi artırır (29, 40).

Alternatif Greftler

Sinir defektlerinin kapatılması için pek çok madde kullanılmıştır. Sinir rekonstrüksiyonu için kullanılacak maddelerde 4 ana komponent bulunmalıdır; 1) Aksonal migrasyonu sağlayacak iskelet yapı 2) Destek hücreleri (Schwann hücreleri, makrofajlar) 3) Growth faktörler 4) Ekstrasellüler matriks. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda uygun kombinasyon ve etkileşim sağlayacak etkin bir alternatif bilinmemektedir (2).

Doku mühendisliğinin, periferik sinir sistemiyle ilgili amacı sinir defektlerinin tamirinde otolog sinir greftine alternatif olarak doğal veya sentetik materyallerden sinir tüpleri (nerve conduits) oluşturmaktır. Bu sinir tüpleri, rejenerasyonun sonlanmalarından gelen sinir filizlerinin ilerlemesini sağlarken yaralanmış olan sinir sonlanmalarından salınan nörotrofik faktörlerin diffüzyonuna izin vermeli ancak fibröz dokunun filtrasyonunu engellemelidir. Bu fiziksel karakterlere ek olarak araştırmacılar, rejenerasyonu stimüle eden biyolojik faktörler ve biyomateryalleri de bu tüplere eklemeyi amaçlarlar. Bu stimüle eden faktörler ve biyomateryaller de doku mühendisliği ile elde edilmeye çalışılmaktadır (41).

On beş yıl kadar önce Ide ve arkadaşları bazal lamina tüplerinin büyüyen aksonlar için uygun olduğunu işaret etmişlerdir. Bazal lamina içeren herhangi bir biyolojik doku sinir rejenerasyonunda defektlerde köprü greft için adaydır. Bu prensiple dondurulmuş kas greftleri sinir defektlerinde bridging greft olarak kullanılır. Rejenerasyon olan aksonlar laminin ve fibronektin içeren içi boş bazal lamina silindirleninde ilerlerler (2). Greft Schwann hücrelerinin

migrasyonu esastır. Bu tür greftlerde greftin uzunluğu önemlidir. Buna rağmen kas greftlerinin ortasına Schwann hücrelerinin depolanması ile oluşturulan "sandwich" greftlerde rejenerasyon potansiyeli artar. Ancak kas greftlerinin klinik kullanımı 15-25 mm'lik greft uzunluğu ile sınırlıdır. Bunun nedeni hücre migrasyonunun ve revaskülarizasyonun yetersizliği olabilir. Teorik olarak bu tür greftlere nörotrofik faktör veya otolog Schwann hücrelerinin uygulanması kas greftlerinin kullanımını artırır (42).

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 (43). Walton ve arkadaşları da, interpozisyonel ven grefti ile 18 vakada dijital sinir defekt onarımları ve sonuçlarının iyi olduğunu yayınlamışlardır (44). Ven grefti kullanımının nonesansiyel dijital sinir onarımında en uygun olduğu literatürde belirtilmektedir (45). Özek ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ise sinirin çapına uygun ven greft ile epinöral onarım yapılabileceği, sinirin çapından daha küçük çaplı ven greftleri kullanılacak ise de fasiküller onarım tekniğinin kullanılmasının uygun olduğu belirtilmiştir (46).

Biyolojik olarak resorbe edilebilen pek çok madde sinir grefti olarak kullanılabilir. Geçirgen olmaması nedeni ile uzun defektlerde sinir greftinin alternatifi olarak kullanılamazlar. Bununla birlikte bu tüpler çeşitli faktörler, hücreler ve materyaller uygulanarak rejenerasyon için geliştirilebilirler. Deneysel çalışmalarda hayvan modellerinde lümenine çok sayıda longitudinal sentetik filament uygulanan silikon tüpler büyük sinir defektlerinde başarılı olarak kullanılmıştır. Klinik olarak silikon tüpler primer suture alternatif olarak çok küçük defektlerde kullanılabilir. Beş milimetrenin altındaki sinir defektlerinde bu tüpler alternatiftir (2, 11).

Kollajen bazlı sinir yönlendiricileri gibi biyolojik materyaller diğer alternatiflerdir. Primatlar ve kemirgenlerde sinir defektlerinde bu maddeler kullanıldığında başarılı sonuçlar alınmaktadır. Laminin ve fibronektin ile kaplı "biodegradable kollajen" greftler ratlarda başarılı olarak kullanılmıştır. Fibronektin greftleri gibi bu tür greftlere NGF eklenmesi ile sinir hücre ölümü azalır ve aksonal rejenerasyon artar (2). Poliglikolik asit ile kaplanmış greftler kedi siyatik sinirindeki 15 mm'lik defektin onarımında kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (11). Mackinnon ve Dellon tarafından 15 hasta üzerinde yapılan çalışmada 0.5-3 cm'lik dijital sinir defektlerinde poliglikolik asitten elde edilmiş absorbe edilebilen tüp kullanılmış, ortalama 22.4 aylık postoperatif takip sonrasında ve %33 mükemmel, %53 iyi duyuusal geri dönüş sağlandığını rapor etmişlerdir (47). Stanec tarafından

yapılan bir başka çalışmada ise 43 hastadaki ulnar veya median sinirdeki 1.5-6 cm'lik defektler politetrafloroetilen tüpü ile onarılmış ve %78.6 fonksiyonel ve motor geri dönüş tespit edilmiştir (48). Sinir rejenerasyonunu sağlamak için tüp oluşturma konsepti ile ilgili rejenerasyonu arttırmak amaçlı pek çok modifikasyon denenmiştir. Tüpün diyaliz edilmiş plazma, laminin, testesteron, gangliozid, kollajen ya da hyalurin ile doldurulması denenmiştir. Kültürde üretilmiş Schwann hücreleri tüplere ekilmiştir, ve bunların rejene-rasyona pozitif etkili oldukları görülmüştür (2).

Uç-Yan, Yan-Yan Koaptasyon

Uç-yan (end to side) koaptasyon yaralanma sonrası proksimal segmenti olmayan sinirler için klinikte uygulanması önerilir. Yaralanmış sinirin distal segmenti komşu olan intakt sinirin laterale uç-yan koaptasyon edilir (49). Cajal'ın çalışmalarından bu yana rejenerasyon için fibrilleri için dejenere olan distal sinir segmentinin çekici gücü olduğu biliniyor; bu kavram sağlıklı sinirden gelen kollateral filizler için nörotropizm kavramına dayanmaktadır. Bu yolla donör sinirden gelen kollateral filizlerin, yaralanmış sinirin distal segmentini innerve ettiği inanılır (2).

1992'de Viterbo ve arkadaşları uç-yan koaptasyonu konu edinmişlerdir; daha önceleri hayvan modellerinde bu teknik çalışılmıştır. Yapısal ve fonksiyonel değerlendirme teknikleri ile alıcı sinirin distal segmentinde büyüyen aksonlar gösterilmiştir. Pekçok çalışmada duyu fibrilleri ile sadece minimal motor fibrillerinin ilerlediği gözlemlenmiştir; diğer çalışmalarda ise iyi motor reinnervasyon gözlemlenmiştir (49).

Kollateral filizlerin intakt aksondan ilerlemesi deneysel olarak iyi kontrol altında olabilir. Bu fenomenin fizyolojik temeli yeterince analiz edilememiştir. Epinöriumun ve belki de perinöriumun rezeksiyonu ile rejenerasyon filizlerin donör sinirden orijin alması sağlanır. Dahası intakt fibrillerden gelen kollateral filizler, uzun dönemde 2 dalın l'inde retraksiyon ve "down-regülasyon"a neden olur. Duyu ve motor fibrillerden aynı kapsamda kollateral filizlerin çıkmayışı henüz açıklanamamaktadır. Bu tekniğin gelecekte onarım konusunda potansiyel olduğu düşünülmektedir (50).

Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise uç-yan onarım ile, devamlılığı bozulmamış sinir lezyonlarında sinir grefti kullanarak lezyona by-pass uygulanmıştır. Böylece fonksiyonel olan sinir liflerine zarar vermeden ve bunların çevresinde skar oluşmasına neden olacak internal nöroliz yapmadan yaralanmış olan aksonların rejenerasyonu sağlanmıştır (51).

1999'da Yüksel ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada yan-yan (side to side)

koaptasyonun memnuniyet verici olduğunu belirtmiş, morfolojik ve fonksiyonel olarak anlamlı farklılıklar tespit etmişlerdir. Yan-yan koaptasyon sonrasında aksonal geçiş görülmüş ve fonksiyonel sonuç uç-yan koaptasyona üstün bulunmuştur. Tümör rezeksiyonu sonrası ya da sinir grefti alınacağına belirli sinir segmenti kaybı öncesinde yan-yan koaptasyon uygulanabilir (52).

Postoperatif Bakım

Genelde sinir tamiri sonrası 3 hafta immobilizasyon uygulanır. Bu immobilizasyonda eklemlere hafif fleksiyon verilir, böylece koaptasyon sağlanırken hareket başladığında ekstansiyon ile sinir yaralanması olmaz. Üç hafta immobilizasyondan sonra, 1-2 haftada eklemlerin hiperekstansiyonunu engelleyecek splint kullanılır, sekonder sinir hasarı önlenir. Daha sonra eklem sertliğini önleyecek eklem hareketlerine başlanmalıdır. Elevasyon, masaj, hareket ile ekstremitte ödemi azaltılır ve atel kontraktürü minimale indirilir (1).

Sinir iyileşmesi takibinde kullanılan Tinel işareti, sinir yaralanması yada sinir onarımı yapılan bölgenin üzerine parmak ucu veya refleks çekici ile vurmada periferde elektriklenme duyulmasıdır. Sinir rejenerasyonunun başlangıcından 4-6 hafta sonra alınmaya başlanan Tinel işaretinde, distalden proksimale doğru perküsyonla kontrolde elektriklenme duyulan bölge aksonun uzandığı yerin sınırını gösterir (1).

Duyusal Yeniden Öğrenim

Duyu siniri tamirinin sonucu, sadece tamir sırasındaki fasiküllerin düzenlenmesine bağlı değildir. İdeal olan, kesik sinir fibrilleri tamirden sonra kesi alanını geçip orijinal duyu son (end) organına ulaşmasıdır. Ancak birçok fibril yaralanma öncesine göre farklı duyu son (end) organında sonlanır. Örneğin, yapılan bir çalışmada görülmüştür ki N. medianus'un bilek seviyesindeki kesisi onarıldığında ikinci parmak distal falanks radial kısmının vibrasyon duyusunu taşıyan lifler üçüncü parmak distal falanks ulnar kısmındaki "Paciniain corpuskülleri"ne ulaşmıştır.

Beyin hızla ilerleyen fibrillerden gelen yeni uyarıları alır ve topografik çevreye göre anlamlandırır. Bu olaya "duyusal yeniden öğrenim-sensory reeducation" denir. Bu olay uygun terapi ile geliştirilir ve hızlandırılır. Çeşitli stimuluslar vizüel uyarılarla birleştirilerek yeni duyu algılama öğrenilir (1, 2, 53).

Sinir Tamiri Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sinir onarımı sonuçlarını değerlendirmek için Highet tarafından geliştirilip Dellon ve arkadaşlarını modifiye ettiği skala mevcuttur (1). Böylece sonuçlar değerlendirilirken standardizasyon sağlanır (Tablo 4).

Sonuç

Yapılan tüm çalışmalara rağmen sinir rejenerasyonu ile ilgili bilinmeyen pek çok şey vardır. Gelecekte yaralanmış sinirin rejenerasyonu için gerekli optimal şartların nasıl değiştirilebileceği ve doku kültürlerinde ideal sinir grefti alternatifinin nasıl oluşturulabileceğinin bulunacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Thomas MB. Nerve Repair and Grafting. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, eds. Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999;1381-404.
2. Lundborg G. A 25-Year Perspective of Peripheral Nerve Surgery: Evolving Neuroscientific Concepts and Clinical Significance. *J Hand Surg* 2000;25(3):391-414.
3. Brandt KE, Mackinnon SE. Microsurgical Repair of Peripheral Nerves and Nerve Grafts. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, eds. Grabb and Smith's Plastic Surgery Philadelphia. Lippincott-Raven, 1997;79-90.
4. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand*. 1987; 58:145-69.
5. 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.
6. Gregory RDE. Challenges to nerve regeneration. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(3):312-8.
7. Frostick SP, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery* 1998; 18:397-405.
8. Badalamente MA, Hurst LC, Paul SB, Stracher A. Enhancement of neuromuscular recovery after nerve repair in primates. *J Hand Surg* 1987; 12B:211-7.
9. Nemoto K, Williams HB, Lough J, Chiu RCJ. The effects of electrical stimulation on denervated muscle using implantable electrodes. *J Reconstr Microsurg* 1988;4:251-5.
10. Ochi M, Kwong WH, Kimori K, Takemoto S, Chow SP, Ikuta Y. Delay of the denervation process in skeletal muscle by sensory ganglion graft and its clinical application. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 577-86.
11. Davis GE, Manthope M, Williams LR, Varon S. Characterization of a laminin-containing neurite-promoting factor and a neurotrophic factor from peripheral nerve related sources. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 486:194-205.
12. Chen H, He Z, Tessier-Laigne M. Axon guidance mechanisms: semaphorins as simultaneous repellent and anti-repellents. *Nature Neurosci* 1998;4:36-9.
13. Oppenheim RW, Yin QW, Prevette D, Yan Q. Brain-derived neurotrophic factor rescues developing avian motoneurons from cell death. *Nature* 1992;360:755-7.
14. 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.
15. Thanos PK, Okajima S, Terzis J. K. Ultrastructure and cellular biology of nerve regeneration. *J Reconstr. Microsurg* 1998;14(6):423-36.
16. Terzis J. K, Sun D. D, Thanos P. K. Historical and basic science review: Past, present, and future of nerve repair. *J Reconstr. Microsurg*. 1997;13(3):215-25.
17. Snell SR. Nerve Fiber and peripheral nerves. Clinical neuroanatomy for medical students. Boston. Little, Brown and Company 1992;91-123. Anatomy
18. Frykman KG, Adams J, Bowen WW. Neurolysis. *Orthop Clin North Am*. 1981;12(2): 325-42.
19. Erdoğan D. Sinir Dokusu. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. İstanbul. Barış/Appleton-Lange 1993;196-231
20. Seddon HJ. Peripheral nerve injuries. Medical Research Council Special Report Series No. 282. Her Majesty's Stationery Office, London, 1954.
21. Merve M, Amend P, Cour C, Foucher G, Michon J. Microsurgical repair of peripheral nerve lesions. *1986;2:17-26*.
22. Olson L, Backman L, Ebendal T, et al. Role of growth factors in degeneration and regeneration in the central nervous system; clinical experiences with NGF and Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neurol* 1994;242:12-5.
23. Penn RD, Kroin JS, York MM, Cedarbaum JM. Intrathecal ciliary neurotrophic factor delivery for treatment of amyotrophic lateral sclerosis (phase I trial). *Neurosurgery* 197;40:99-100.
24. Lundborg G. Nerve injury and repair. Edinburg: Churchill Livingstone, 1988:1-22.
25. Longo FM, Yang T, Hamilton S, et al. Electromagnetic fields influence NGF activity and levels following sciatic nerve transection. *J Neurosci Res* 1999;55:230-7.
26. Haapaniemi T, Nylander G, Kanje M, Dahlin L. Hyperbaric oxygen treatment enhances regeneration of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 1998; 149:433-8.
27. Gold BG, Katoh K, Storn-Dickerson T. The immunosuppressant FK506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *J Neurosci* 1995;15:7509-16.
28. Birch R, Bonney G, Wynn Parry CB. Surgical disorders of the peripheral nerves. Edinburg: Churchill Livingstone, 1998.
29. Neblett CR, Morris JR, Thomsen S. Laser-assisted microsurgical anastomosis. *Neurosurgery* 1986; 19:914-34.
30. Millesi H. Peripheral nerve repair: Terminology, questions, and facts. *J Reconstr Microsurg*. 1985, 2:21-31.
31. Jabalay ME, Wallance WH, Heckler FR. Internal topography of major nerves of the forearm and hand. *J Hand Surg* 1980;5A:1-18.
32. 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.
33. Wang WZ, Crain GM, Baylis W, Tsai TM. Outcome of digital nerve injuries in adults. *J Hand Surg* 1996;21A:138-43.
34. Daly PJ, Wood MB. Endoneural and epineural blood flow evaluation with free vascularized and conventional nerve grafts in the canine. *J Reconstr Microsurg* 1985; 2:45-9.
35. Gulati AK. Evaluation of acellular and cellular nerve grafts in repair of rat peripheral nerve. *J Neurosurg* 1988;69:117-23.
36. Millesi H. Basic principles of nerve grafting. Georgiade S. G, Riefkohl R, Levin L. S. Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Baltimore: Williams&Wilkins. 1997:65-73.
37. Breidenbach WC. Vascularized nerve grafts. A practical approach. *Orthop Clin North Am* 1988,19:81-9.
38. Terzis JK, Breidenbach WC. The anatomy of free vascularized nerve grafts. In: Terzis JK, ed. Microreconstruction of nerve injuries. Philadelphia: WB Saunders, 1987:101-16.
39. Mackinnon SE, Nakao Y. Repair and reconstruction of peripheral nerve injuries. *J Orthop Sci* 1997;2:357-65.
40. Hebebrand D, Zohman G, Jones NF. Nerve xenograft transplantation: immunosuppression with FK-506 and RS-61443. *J Hand Surg* 1997;22B:304-7.
41. Hudson T. W, Evans G. R. D, Schmidt C. E. Engineering strategies for peripheral nerve repair. *Clin in Plast*

- Surg.1999;26(4):617-28.
42. Enver MK, Hall SM. Are Schwann cells essential for axonal regeneration into muscle autografts? *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994;20:587-98.
43. Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ. Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery* 1982;91:226,231.
44. 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*
45. Chiu DTW, Strauch B. Aprospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:928-34.
46. Özek C, Çelik N, Bilkay U, Zhang F, Lineaweaver WC, Newlin L, Buncke HJ. Ratlardaki siyatik sinir defektlerinde kullanılabilir ven greftleri çaplarının araştırılması. *Türk Plast Rekons ve Est Cerr Derg* 2001;9(3):194-7.
47. Mackinnon S.E, Deloon L. D. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polygluolic acid tube. *Plast. Reconstr. Surg.* 1990;85(3):419-24.
48. Stanec S, Stanec Z. Reconstruction Of Upper Extremity Peripheral Nerve Injuries With EPTFE Conduits. *J.Reconstr.Microsurg.* 1998;14(4):227-32.
49. Al-Qattan MM, Al-Thunyan A. Variables affecting axonal regeneration following end-to- side neurorrhaphy. *J Plast Surg (Br)* 1998;51(3): 238-42.
50. Frey M, Giovanoli P, Girsch W. Clinical application of end-to side nerve coaptation for sensory or motor reinnervation. *J Hand Surg* 1999;246:9.
51. Öztürk S, Işık S, Kütükçü Y. Parsiyel sinir lezyonlarının tedavisinde otojen by-pass sinir greft kullanılması: köpeklerde deneysel çalışma. *Türk Plast Rekons ve Est Cerr Derg.* 2000; 8(3):208-14.
52. Yuksel F, Karacaoglu E, Guler MM. Nerve regeneration through side to side neurorrhaphy sites in a rat model: a new concept in peripheral nerve surgery. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(7): 2092-9.
53. Callahan AD. Methods of compensation and reeducation for sensory dysfunction. In: Hunter JM, Mackin EJ, Callahan AD, eds. *Rehabilitation of the hand.* St Louis: CV Mosby, 1995:701-4.

Geliş Tarihi: 26.10.2001

Yazışma Adresi: Dr.Gülden AVCI
Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği,
İSTANBUL
drguldenavci@hotmail.com