

# PERİFERİK SİNİR ONARIMLARINDA KONDUİT UYGULAMALARI, TEMEL VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

\*Mehmet BOZKURT, \*Emin KAPI, \*\*Yalçın KÜLAHÇI

\*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği ve Yanık Merkezi, Diyarbakır

\*\*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Servisi ve Yanık Merkezi, İstanbul

## ÖZET

Günümüzde, periferik sinir yaralanmaları önemli bir morbidite nedenidir ve bu durum cerrahlar için her zaman bir klinik problem oluşturmıştır. Periferik sinir hasarlarından sonra aksonal fonksiyonu tekrar oluşturacak etkili ve yararlı teknikler çeşitlilik göstermektedir. Gelişmiş mikrocerrahi uygulamaları, sinir rejenerasyonunun moleküler biyolojisinin anlaşılması, sinir hücre kültürü uygulamaları, genetik tekniklerde gelişmeler ve cerrahların teknik becerileri ile erken dönemde sinir onarımlarında büyük kolaylıklar sağlanmıştır. Başarılı bir rejenerasyon, fonksiyonel açıdan sinirin tam olarak işlev görmesi anlamına gelir. Bu sonucu sağlayacak standart yöntem, tansiyon oluşturmayan interfasküler primer nörorafidir. Primer onarımın mümkün olmadığı büyük defektlerde ise mikrocerrahi yöntemlerle sinir otogreftleri ile interfasküler onarım, standart tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte otogreftlerin; donör alan morbiditesi nedeniyle bazı dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle periferik sinir onarımlarında kan damarı, kas dokusu, tüp membran ve diğer doğal biyolojik aktif materyal kullanımı gibi alternatif yöntem arayışlarına gidilmiştir.

Alternatif donör sinir dokusu elde etme ve sinir rejenerasyonunu artırma yöntemleri doku mühendisliği, skafold oluşturulması, indüksiyon faktörleri ve ekstrasellüler matriks bileşenleri uygulamalarını içerir. Doku mühendisliği uygulamalarının günümüzde oldukça gelişmekte olmasına karşın özellikle uzun sinir defektlerinde otojen sinir greftlerinin yerini tutacak ideal bir yöntem halen bulunamamıştır. Skafoldlar, konduit içerisine implante edilen ve aksonal uzamayı arttıran anahtar elementlerden biridir. Sinir iyileşmesini rejenerasyon fazında etkileyen birçok büyüme faktörü tanımlanmıştır. Matriks modifikasyonları ise farmakolojik ya da eksojen ajanlar kullanılarak yapılmaktadır. Sinir rejenerasyonu ve fonksiyonunun ideal olarak geri dönmesini sağlayan konduit ve bileşenleri üzerine gelecekteki çalışmalar umut vaat edicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Periferik sinir onarımları; konduit; skafold; doku mühendisliği

## USAGE OF CONDUITS IN PERIPHERAL NERVE REPAIRMENT, CURRENT AND ESSENTIAL MANAGERMENTS: REVIEW OF THE LITERATURE

### ABSTRACT

Peripheral nerve injury is an important cause of patient morbidity today and these injuries continue to be among the most challenging problems faced by surgeons. Important advances in microsurgery, understanding of the details of the biology and chemistry of nerve cell culture, genetic techniques, provides optimism for the improved surgical treatment of peripheral nerve injuries. Primary interfascicular neurography is the most desirable approach for peripheral nerve injuries. If the defects has been, for those defects with significant gaps precluding primary repair, nerve autografting with microsurgical technique is considered standart care. Autografting, however, can be limited due to donor site morbidity. In this respect, included are investigations utilizing different and alternative biologic active materials and the few clinical applications of the blood vessel, muscle tissue and tubularized membrane.

One possible alternative to autogenous tissue replacement is the development of engineered constructs to replace those elements necessary for nerve regeneration, including a scaffold, support cells, induction factors and extracellular matrices. Despite advances in the field of tissue engineering, results to date with nerve conduits have failed to equal the nerve regeneration achieved with autogenous grafts for large distances. Scaffolds is a key element and it is useful as it promotes axonal elongation and it was implanted for intraluminal field of conduits. Many growth factors was described for affecting in the regeneration phase for nerve regeneration. Modification of matrices was building for used are pharmacologic or exogen agents. Additional development of the nerve conduit may lead to further improvements in outcome.

**Keywords:** Repair of peripheral nerves; conduit; scaffold; tissue engineering

## Giriş

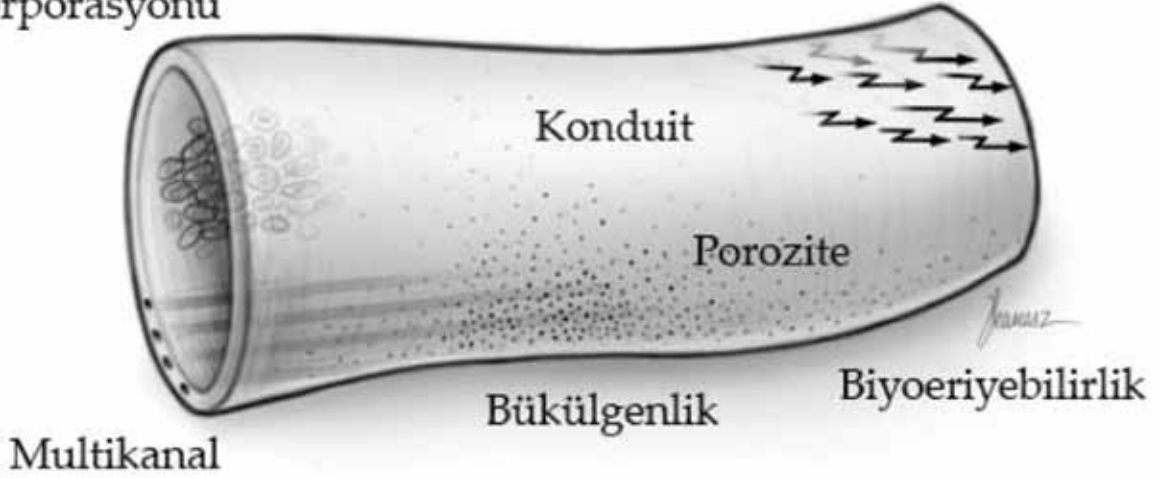
Günümüzde, periferik sinir yaralanmaları, önemli bir morbidite nedenidir.<sup>1</sup> Ortalama olarak tüm travma olguların içerisinde % 2.8 oranında periferik sinir yaralanması ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup> Özellikle el yaralanmalarında periferik sinir kesileri sık karşılaşılan durumlardır.<sup>3-5</sup> 2002 yılında Amerika Birleşik

Devletleri'nde (ABD) 250.000'in üzerinde travmatik periferik sinir hasarı olduğu bildirilmektedir.

Periferik sinir kesilerinde istenen onarım yöntemi, erken primer onarımdır. Ancak bazı durumlarda, olgularda bulunan ek problemler, sinir dokusunda kayıp gibi nedenlerle erken primer onarım gerçekleştirilemeyebilir.<sup>3</sup> Geniş sinir defekti bulunan olgularda eğer mümkün

Destek hücre  
incorporasyonu

Elektrokondüktive



Şekil 1: İdeal periferik sinir konduitinin şematik görünümü

ise tansiyon oluşturmayacak şekilde yerleştirilen otojen sinir grefti uygulamaları altın standart yöntemdir.<sup>6-14</sup> Sinir otogreftleme yönteminde vücudun sağlam başka bir bölümündeki donör sinirden (sıklıkla büyük auriküler ya da sural sinir) greft alınarak defekt onarılır.<sup>10,15-17</sup> Otogreftleme yöntemi, bu nedenle donör alan morbiditesine yol açar.<sup>3,7,12,18,19</sup> Donör alanda nöroma oluşumu, skar gelişimi, anestezi ve ameliyat odasında geçen sürenin artması ve alınan greftin innerve ettiği sahada fonksiyon kaybı oluşması, istenmeyen sonuçlardır.<sup>3,11,12,18,19</sup> Donör alan morbiditesini ortadan kaldırmak amacıyla, sinir konduitleri üzerinde deneysel çalışmalara yoğunlaşmış ve uzun sinir defektlerinde kullanılabilecek alternatifler araştırılmaya başlanmıştır.<sup>6,12,20</sup> Bu çalışmada, herhangi bir nedenle ortaya çıkan sinir defektlerinin onarımında kullanılan konduit bileşenleri ve bu alandaki güncel tedavi yaklaşımları sunulmaktadır.

#### Periferik Sinir Onarımları

Periferik sinir hasarlarında primer onarım istenen ideal rekonstrüksiyon yöntemidir ve uzun dönem sonunda iyi bir fonksiyonel sonuç sağlar.<sup>2,21,22</sup> Fibrin glue ile direkt primer sütür işlemi, sinir onarımında en basit yöntemlerden biridir.<sup>6,15,23</sup> Ancak primer onarım sadece küçük defektlerde ve gerilim olmadan primer onarıma imkan tanıyan durumlarda uygulanabildiği için bu yöntem genellikle sınırlı sayıda vakada kullanılabilir.<sup>2,6,15</sup> Sinir dokusunun kaybı, operasyonun herhangi bir nedenle gecikmesi, birlikte bulunan hasarlar erken primer onarımı olumsuz etkileyen faktörlerdir.<sup>4,21</sup> Sinir hasarından sonra günler geçmesinin ardından onarımda genellikle sinir greftleri gerekmektedir.<sup>2</sup> Primer onarım mümkün olmadığı büyük defektlerde mikrocerrahi yöntemlerle sinir otogreftleri ile onarım, standart tedavi yaklaşımıdır.<sup>2,4,12,19,21</sup>

İnterpozisyonel sinir greftleri ve konduitlerinin kullanımı oldukça rağbet gören uygulamalardan biridir.<sup>6,8,15,23</sup> Donör sinir greftinin çapı, yoğunluğu alıcı sahadaki sinirle özdeşlik gösteriyorsa mükemmel fonksiyonel sonuçlar elde edilmesi neredeyse kaçınılmazdır.<sup>19</sup> Bununla

birlikte otogreftlerin; donör alan morbiditesi nedeniyle bazı dezavantajları mevcuttur.<sup>2,7,8,11</sup> Skar oluşumu, multipl cerrahi gereksinimi, fonksiyon kaybı ve nöroma formasyonu, greft elde edilmesinde güçlük, var olan hastalığın yayılımını artırması riski, sekonder deformite oluşumu, doku yapısı ve boyutunda farklılıklar ya da ekstremitenin distal ucunda soğuk intoleransı gelişmesi gibi dezavantajlar nedeniyle pek tercih edilmezler.<sup>12,19,24</sup> Bu nedenle periferik sinir onarımlarında kan damarı, kas dokusu, tüp membran ve diğer doğal biyolojik aktif materyaller kullanılmaya başlanmıştır.<sup>4,8,25</sup>

#### Sinir Rejenerasyonunda Konduitlerin Yeri

Periferik sinir onarımlarında kullanılan sinir otogrefti, ven, arter grefti gibi otojen kaynaklı greft uygulamalarının tümünde belli oranda donör alan morbiditesi ortaya çıkar.<sup>1,7,8</sup> Bu nedenle, primer onarıma imkan tanıyan ve tansiyon oluşturmayan, aynı zamanda donör alan morbiditesinin olmadığı alternatif yöntem arayışlarına gidilmiştir.<sup>3,7,10,23,24</sup> Sinir konduitleri otogreftlerin donör alan morbiditesi nedeniyle ortaya çıkan sınırlamalarını ortadan kaldıran materyallerdir.<sup>2,12-14,25,26</sup> Konduitler aynı zamanda, kısa sinir greftlerinin kullanım ihtiyacını da ortadan kaldırmaktadır.<sup>11,12,14</sup> Konduitler, rejenerasyon olan aksonların çevre mikroortamından izole edilip aksonal yenilenmeyi hızlandıran materyallerdir.<sup>1,10,13,26</sup> Konduitler, lümen ile çevre doku arasında makromoleküllerin serbest difüzyonunu sınırlayıcı özelliklere sahiptirler.<sup>3,14,26</sup> Konduitlerin sinir rejenerasyonunu etkileme dereceleri birkaç farklı özelliğe bağlıdır. Bu özelliklerden birkaçı konduit boyutu, duvar geçirgenliği, lümenal kompartmanın yüzey özelliği ve elektriksel içerikleridir.<sup>26</sup> Konduit materyalleri içi boş şekilde kullanılabildiği gibi, içerisine büyüme faktörü, hücre ya da fiberler yerleştirilerek de kullanılabilir.<sup>7</sup> Konduit uygulamalarında "entübülasyon" denilen uygulama oldukça etkili sonuçlar sağlamaktadır.<sup>6,8,13,17</sup> Tübülasyon, sinir konduitlerinde son yıllarda en çok ilgi çeken ve literatürde en üzerinde çok durulan konduit uygulamasıdır.<sup>7,8,23,27</sup> Bu uygulama,

ARAŞTIRMACILAR	YIL	MATERYAL	ARAŞTIRMACILAR	YIL	MATERYAL
Lundborg ve ark.	1982	10 Mezotelyal konduit	Rozen ve ark.	1992	Kollajen-glikolid trimetilen karbonat (GTMC)
Martin ve Gilchrist	1983	Aljinat örtü materyali	Brunelli	1993	Ven-kas konduiti
Mohlander ve ark.	1983	Poliglaktin	Wang	1993	Ven-kollajen konduiti
Seckel ve ark.	1984	Polyester tüp	Walter ve ark.	1993	Rekombinant aFGF
Longo ve ark.	1984	Fibronektin	Brunelli	1994	Aljinat konduiti
Heney ve ark.	1985	Polyester tüp	Kiyotani ve ark.	1995	PGA+ kollajen
Madison ve ark.	1985	Laminin	Langon ve ark.	1995	Polifosfazin
Madison ve ark.	1985	PGA	Brown ve ark.	1996	PGA, jelatin+schwann hücre
Jeny ve Coggeshal	1985	Silikon mikropor	Ellis ve ark.	1996	Kollajen-glikozaminoglikan kopolimeri
Danielsen ve ark.	1986	L-tiroksin	Ide ve ark.	1998	bFGF
Williams ve ark.	1987	Fibrin matriks	Dubey ve ark.	1999	Magnetic alan
Bora ve ark.	1987	Polyester	Suzuki ve ark.	1999	Aljinat konduiti+PGA
Madison	1988	Kollajen	Fansa ve ark.	1999	Asellüler grasilis kası içine schwann hücre
Mackinnon ve Dellon	1988	Biyoyeriyeblen PGA tüp	Hadlock ve ark.	1999	Growth Promoting Substance
Danielsen ve ark.	1988	Nitrosellüloz	Aria ve ark.	2000	Sentetik longitudinal matriks
Merle ve ark.	1989	Silicon konduit	Li ve Cao's	2000	bFGF
Rich ve ark.	1989	NGF	Matsumoto ve ark.	2000	PGA+laminin
Rozen ve ark.	1990	Kollajen-PGA konduit	Hobson ve ark.	2000	Matrijel
Landborg ve Dahlin	1990	Silicon tüp	Zhang ve ark.	2001	Ven grefti içine schwann hücre
Hoppen ve ark.	1990	L-laktid-kaprolakton kopolimeri	Lee ve ark.	2003	NGF+heparin
Henz ve ark.	1991	PGA	Zhang ve ark.	2005	Kemik iliği stromal hücre
Ochi	1992	Izogeneik, allogeneik, denatüre aortik konduit	Wang ve ark.	2005	PGA-chitosan

**Tablo 1:** Periferik sinir onarımlarında kullanılan biyomateryal ve teorilerin tarihsel gelişimi

sinir rejenerasyonunda tüp oluşumunu sağlayarak aksonal rejenerasyonun bir doğrultuda ilerlemesine katkı sağlar, aynı zamanda fibröz doku oluşumunu artırıcı infiltrasyonu azaltır.<sup>7,8,14,26</sup>

### Büyük Boyutlu Sinir Defektleri

Büyük boyuttaki sinir defektlerinin onarımı cerrahlar için her zaman için klinik problem oluşturmuştur.<sup>6,10,28</sup> Defektin uzun olduğu sinir hasarları, konduitletlerin kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden biridir.<sup>12,26,28</sup> 1986 yılında Smahel ve Jentsch 14 mm.'lik sinir defektinde konduitin orta kısmına 2 mm.'lik sinir segmenti yerleştirmişlerdir.<sup>6</sup> Bu uygulamadan hareketle çok sayıda kısa sinir segmentinin kullanımına ait denemeler başlamıştır. Ancak çoklu sinir segmenti uygulaması yine de tek bir uzun sinir greftinin sonuçlarının yerini tutamamaktadır.<sup>6,8</sup>

### İdeal Sinir Konduiti

İdeal bir konduit bükülebilir olmalı, rejenerasyonu olumsuz yönde etkileyecek bir içeriğe sahip olmamalı, uygulama esnasında ya da sonrasında kollapsa uğramamalıdır. İnflamatuar cevabı az olmalı, doku

uyumu olmalı, immünoreaksiyon ya da sitotoksik etkili olmamalıdır.<sup>3,14,15</sup> İnsan hücreleri ile yeterli teması sağlamalı, destekleyici hücrelerin içine inkorpore olabilmeli, schwann hücre migrasyonunu ve akson rejenerasyonunu arttırmalı, kolaylıkla sterilize edilebilmeli ve enfeksiyon oluşum riskini arttırmamalıdır.<sup>3,4,14,15</sup> Poröz kanallar içermeli, biyoaktif moleküllerin geçişine izin vermeli, elektriksel aktiviteyi ileten özelliğe sahip olmalıdır.<sup>14,15,23</sup> (Şekil 1)

Konduit uygulamalarında alternatif yöntemler üzerine yapılan çalışmalar son zamanlarda oldukça ilgi çekici hale gelmiştir.<sup>3,8,29</sup> (Tablo 1) Doğal ya da biyolojik materyaller kullanarak toksik etkilerin azaltılması, vücut tarafından kabul edilebilir, schwann hücrelerinin rejenerasyon ve migrasyonunu artırıcı ve aksonal ilerlemeyi hızlandırıcı yöntemler üzerine yoğunlaşmıştır.<sup>3,4</sup>

### Çok Lümenli Konduitletler

Konduit yapısal içeriğine uygulanan manipülasyonlar sonucunda yüzey içeriği, geçirgenlik, biyoyeriyeblirlik ve optimal rejenerasyon kapasitesi gibi özellikler kontrol edilebilmektedir.<sup>4,19,30</sup> Polimer teknolojileri ile konduitletlerin çeşitli farklı özelliklerinde modifikasyonlar

KONDUİT BİLEŞENİ	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Kas	Elde edilme kolaylığı, tüp içinde direnç az, istenen çap ve boyutta hazırlanabilir	Donör alan morbiditesi
Arter	Kullanışlı	Donör alan morbiditesi
Ven	Kısa sinir defektinde kullanışlı, kolay elde edilebilme	Kıvrılma, kollaps, fibrotik reaksiyon
Tendon	Donör alan morbiditesi az	Uzun sinir defektlerinde kullanışsız
Silikon	Kısa sinir defektlerinde kullanışlı	Geçirgen değil, fibrotik kapsül, inflamatuvar cevap, ikinci cerrahi riski, irritasyon, kronik sinir basısı
Kollajen	Sensöryel aksonal rejenerasyonu artırır	Motor liflerde etkisi az
Jelatin	Ucuz, antijenik değil, kolay elde edilir, doku uyumu iyi	Uzun sinir defektlerinde kullanışlı değil
Poliglikolik asit	Eriyen, bükülgen, ooperasyon süresi kısa	5 cm'den büyük defektlerde etkisi tartışılmalı, pahalı
PLGA	Poröz	Isı ve kimyasallara dayanıksız
Hyaluronik Asit	Skar oluşumunu azaltır, sitotoksitesi az, emilebilir oröz	Uzun defektlerde etkisi tartışılmalı
Polyester ve kopolyester	Erime, doku uyumu	10 mm'den büyük defektlerde kullanışsız
Aljinat	Biyoabsorbsiyon	Uzun defektlerde etkisi tartışılmalı

Tablo II: Farklı türde konduit bileşenlerinin avantaj ve dezavantajları

uygulanabilmektedir.<sup>19,31</sup> Tek lümenli konduitlerde nörotrofinlerin daha hızlı salındığının gözlenmesine rağmen, çok kanallı konduitlerde daha uzun süreli ve daha yavaş bir nörotrofin salınımı gözlenmiştir. Yavaş ve uzun süreli salınım, sinir büyümesini daha kontrollü hale getirmektedir. Çok kanallı konduitlerin bir diğer avantajı da schwann hücre yapışması için daha geniş bir yüzeye sahip olmalarıdır.<sup>19</sup> Çok lümenli konduitlerin sinir iyileşmesinde tek lümenli olanlara kıyasla daha yararlı olduğunu bildiren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.<sup>25</sup>

### Konduit Materyalleri

Periferik sinir rejenerasyonu çalışmaları sürecinde farklı türde konduit materyalleri üzerine yapılan çalışmalar da çeşitlilik göstermiştir.<sup>6,15,32</sup> Konduit aracılığıyla sinir defekti alanında köprü oluşturmak amacıyla birçok farklı yöntem denenmiştir.<sup>10,18,33</sup> Konduit'ler biyolojik materyallerden elde edilebildiği gibi (örneğin venler, iskelet kasları veya kas-ven, laminin, fibronektin, dekalsifiye kemik kanalları); sentetik materyallerden de elde edilebilir (örneğin kollajen veya dekalsifiye silikon tüp, kemik tüp, jelatin, agar, naylon fiber tüp, metal, poliüretan tüp).<sup>2,8,9,19,32,34</sup> Doğal materyaller doku uyumu bulunan, toksik etkileri olmayan, schwann hücreleri gibi destekleyici hücrelerin artışı sağlayan moleküllerdir. Biyolojik olmayan materyaller vücut içerisinde yıkıma uğramazlar. Bu nedenle vücutta yabancı cisim reaksiyonu oluşturma riskleri bulunmaktadır. Otojen materyaller ise vücut dokularıyla iyi bir uyum gösterirler, bununla birlikte tübüler kollaps, kötü rejenerasyon, skar dokusu oluşumu ve iskemi sonrası adezyon oluşumu gibi potansiyel problemler içermektedirler (Tablo II).<sup>18</sup>

### Biyolojik materyaller

#### Kas

Otojen sinirlerin sakrifiye edilip greft şeklinde kullanılması bir dezavantaj olarak ortaya çıktığı için yeterli çap ve uzunlukta kas segmentlerinin konduit olarak kullanımı fikri gelişmiş ve donör alan morbiditesini önleyecek alternatif bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>25,35,36</sup> Bu konduitlerin avantajları arasında elde edilebilme kolaylığı, istenen çap ve boyutta hazırlanabilmeleri, akson büyümesinde tüp içerisinde çok küçük bir direnç meydana getirmeleridir. Literatür verilerinde 3 cm.'den küçük sinir defektlerinde, laboratuvar hayvan çalışmalarında kas konduiti kullanımı ile fonksiyonel açıdan olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar, kas konduitlerinin sinir onarımlarında etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir. Kas konduitinin rejenerasyon kapasitesi, otojen taze sinir greftinin sonuçları ile karşılaştırılabilir düzeydedir.<sup>6</sup>

#### Arter

1992 yılında Ochi ve ark. ise izogeneik, allogeneik ve kimyasal olarak denatüre edilmiş aortik konduit kullanmışlardır. Kullanışlı bir greft seçeneği olmasının yanı sıra, donör alan morbiditesi nedeniyle dezavantaj içermektedir.<sup>6</sup>

#### Ven

Araştırmacılar ven konduitinin periferik sinir rejenerasyonunda etkili bir materyal olduğunu savunmaktadırlar.<sup>6,15,37</sup> Ven greftinin en sık gözlenen dezavantajı kıvrılma ve kollaps riski içermesi ve fibrotik

kontraksiyona uğramasıdır.<sup>6,11,38</sup> Kollaps, dejenerasyon ve ven fibrozisi gelişmesi durumunda sinir iyileşmesi bloke olacaktır.<sup>6,15,39</sup> Bu nedenle ven konduitlelerinin içerisinde stent amacıyla intralüminal materyallerin kullanımı denenmiştir.<sup>6,15</sup> 1993 yılında Brunelli, ven konduiti içerisinde kas segmenti yerleştirerek kollaps riskinin azaltılabileceğini öne sürmüştür. 1993 yılında Wang ve ark., ven konduiti içerisinde kollajenden zengin adventisya yerleştirmiş ve erken rejenerasyon ile vaskülarite artışı saptamıştır, miyelinizasyonun da standart ven konduitlelerine nazaran daha fazla olduğunu gözlemiştir.<sup>6,11,15</sup> Tüm bu çalışmalar, kısa sinir defektlerinde ven konduitlelerinin kullanışlı olduğunu düşündürmektedir.<sup>6,40</sup> Yine 1994 yılında Benito-Ruiz ve ark., venlerin valv mekanizması içermesi nedeniyle aksonal uzamayı engelleyebildiklerini belirtmişlerdir. Aynı çalışmacı 6 aylık bir çalışmada elde ettiği histolojik ve elektromiyografik verilere dayanarak invajine ya da standart ven konduitlelerinin arasında anlamlı bir fark saptamamıştır.<sup>6</sup>

Ven konduitleleri kısa sinir defektlerinde kullanıldığında duyuşal fonksiyonda kabul edilebilir düzelmeye sağlanmaktadır.<sup>26,41,42</sup> Ven otogreftleri kolaylıkla elde edilebilen materyallerdir, sinir greftlerine oranla daha az donör alan morbiditesi yaratırlar.<sup>15,43,44</sup> Sinir defektinin 2-4.5 cm. arasında olduğu durumlarda kullanışlı bir seçenektir.<sup>15</sup>

### Tendon

Deneyel çalışmalarda tendonun greft materyali olarak kullanılabileceği, rat sıyatık sinirinde 10 mm.'lik defekt oluşturularak yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Yine aynı şekilde tendon greftlerinin sinir greftlerine oranla daha az donör alan morbiditesine yol açtıkları belirtilmektedir.<sup>45</sup>

Chitosan adıyla kullanılan materyal yengeç tendonundan, kalsiyum fosfat ve proteinlerden ayrıştırıldıktan sonra elde edilmektedir.<sup>1,4</sup> Chitosan bir skafolddur.<sup>4</sup> Biyoeriyeblen ve doku uyumu iyi olan bir maddedir. Chitosan, bazal membran ve ekstrasellüler matriksteki glikozaminoglikanlara moleküler açıdan benzerlik gösterir. Chitosan'ın sinir rejenerasyonunda oldukça olumlu etkileri bulunmaktadır. Chitosan tavşan fasiyal sinir 10 mm.'lik defektlerinde kullanıldığında iyi sonuçlar sağlamıştır.<sup>1,4</sup>

### Diğer Materyaller

Efektif konduiti materyali arayışları, araştırmacıları farklı intrinsik biyolojik materyalleri deneme yoluna itmiştir.<sup>6</sup> Bu maddeler mezotelyum, amnion ve psödosinovyal kılıfı içermektedir.<sup>6,12</sup> Mackinnon ve ark., ulnar sinir defektinde vaskülarize psödosinovyal kılıf ile kanal oluşturmuş ve 3 cm.'lik defekte olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Benzer sonuçlar, Özcan ve ark.'larının vaskülarize insan amnion dokusunu kullanarak yaptığı konduiti çalışmalarında da elde edilmiştir. Hayvan deneyi çalışmalarında psödosinovyal kılıf kullanılarak 3 cm.'ye kadar olan sinir defektlerinde olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.<sup>6</sup>

### Erimeyen Materyaller

Erimeyen sentetik materyaller bir bariyer görevi

görürler ve çevre dokudan konduiti içerisine mikromolekül akışını azaltırlar. Ancak buna rağmen kullanışlı birtakım yönleri mevcuttur.<sup>15,26</sup> Bunlar istenen durumlarda poröz özellik kazandırılabilen, mekanik gerginliği ve erime oranı da değiştirilebilen özelliklere sahip olduğundan, istenen optimal konduiti haline modifikasyon şansını tanımaktadır.<sup>4,26</sup> Erimeyen materyaller genel olarak skar dokusu formasyonu ve yabancı cisim reaksiyonu riski taşırlar.<sup>12,17,46</sup> Bükülgen değıillerdir ve stabiliteyi de tartışmalıdır.<sup>11,15,46</sup> Uzun dönem sonunda kronik inflamatuvar reaksiyon ve kompresyon gibi istenmeyen birtakım etkilere yol açabilir ve ikinci bir operasyonla çıkarılmaları gerekebilir.<sup>1</sup> Polietilen, elastomer hidrojel ve poröz paslanmaz çelikten üretilebilirler.<sup>4</sup> Erimeyen akrilik polimer gibi yeni ürünlerin konduiti amacıyla kullanımına dair çalışmalar devam etmektedir.<sup>1</sup>

### Silikon

Silikon tüp, sinir rejenerasyonunda sıklıkla kullanılan inert bir materyaldir.<sup>17,23,25</sup> Erimeyen, rijit yapıda, büyük moleküllere karşı geçirgen olmayan bir maddedir.<sup>12,17,23</sup> İnert sentetik silikon tüp genelde 3-5 mm. gibi kısa sinir defektlerinde kullanıma elverişlidir.<sup>11,12,15</sup> Bu materyalin 10 mm.'lik sıyan sıyatık sinir defektinde kullanıldığında % 60 oranında rejenerasyon sağladığı gözlenmiştir.<sup>18,26</sup> Uzun defektlerde kullanılmamasının nedeni de çevre dokudan eksojen büyüme faktörlerinin geçişine izin vermemesidir.<sup>4,12,26</sup>

İnflamatuvar cevap oluşturması nedeniyle silikon tüp etrafında fibrotik kapsül oluşma riski mevcuttur.<sup>4,46,47</sup> Bir dezavantajı da uzun süreli sinir basısı riski oluşturmasıdır.<sup>3,11,12</sup> Diğer dezavantajları arasında inflamasyon ve fibrotik reaksiyon gelişimi ile nöral fonksiyonun hasar görmesi ve oksijen ile diğer besleyici maddelere karşı geçirgen olmaması olarak sıralanabilir.<sup>3,6</sup> Psödosinovyal kılıf ile silikon konduitin yüzeyinin sarılması ile kısa sinir defektlerinde olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir.<sup>11,18</sup> Silikon tüpler uzun dönem sonunda irritasyon oluşumu nedeniyle ikinci bir cerrahi girişimle tekrar çıkarılma riski taşırlar.<sup>12,48</sup>

### Eriyen Sentetik Materyaller

Erimeyen materyallerin vücutta yabancı cisim reaksiyonu oluşturması gibi problemler nedeniyle eriyen konduitlelerin kullanımı bir arayış haline gelmiştir.<sup>1,25,26</sup> Son 20 yılda yapılan karşılaştırmalı çalışmalar rejenerasyonu arttırıcı ve geniş sinir defektlerinde kullanışlı konduiti bileşenleri üzerinde yoğunlaşmıştır.<sup>3,12,29</sup> Biyolojik açıdan uygun eriyen materyallerin birtakım avantajları mevcuttur.<sup>1,12</sup> Örneğin schwann hücre ve biyoaktif molekülleri bağlayabilirler. Biyolojik eriyebilen materyaller bükülgen bir yapıya sahiptirler, poröz bir yapıdadırlar ve mekanik gerilmelere dayanıklıdırlar.<sup>4</sup> Biyoeriyeblen materyaller, örneğin poliglukolik asit, hiyaluronik asit ve polyesterler, mekanik devamlılık özelliği bulunan materyallerdir.<sup>6</sup> Eriyen sinir konduitleleri, erimeyen konduitlelerin ikinci bir cerrahi ile çıkarılması ihtiyacını ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır.<sup>7,12</sup>

### Kollajen

Kollajen genç domuz derisinden pepsin ile enzimatik reaksiyona tabi tutularak elde edilir, % 70-80'i tip 1 ve

% 20-30'u da tip 3 kollajen içermektedir.<sup>20,24</sup> Enzimatik reaksiyonlara tabi tutularak telopeptidleri elimine edilmiş ve böylelikle antijeniteleri minimize edilmiştir.<sup>4,20,24</sup> Oksijen ve besleyici maddelerin geçişine imkan tanır. Tam olarak 6 ayda hidrolize uğrar.<sup>9</sup> Kollajen molekülü aynı zamanda hücre kültürü uygulamaları için iyi bir substrattır.<sup>24,49</sup> Aynı zamanda iyi bir skafolddur ve doku mühendisliği uygulamalarında da önemli bir yeri bulunmaktadır.<sup>10,24</sup> Kollajen geçirgen bir özelliğe sahiptir ve 100.000 Dalton boyutlu moleküllerin difüzyonuna izin verir.<sup>4,50</sup> Az miktarda antijenik özelliğe sahiptir ve helikal bir yapısı vardır. Kollajen içerikli sinir konduitleri aksonal rejenerasyonu artırıcı etki göstermektedir.<sup>13,24,26</sup>

### Jelatin

Jelatin, kollajenin fiziksel ve kimyasal yolla termal olarak denatüre edilmesiyle elde edilir. Jelatin antijenik olmayan ve kollajenden daha ucuz ve kolay elde edilen bir maddedir. Doku uyumu mükemmel olan eriyen bir polimerdir, yapışma özelliği bulunmaktadır. Jelatin, biyoeriyebilen moleküller içerisinde sinir konduiti olarak ilk denenilen ajandır.<sup>4</sup>

### Poliglolikolik Asit

Poliglolikolik asit, doku mühendisliği uygulamaları ile elde edilen, üç boyutlu kompozisyona sahip bir skafolddur. 1. Poliglolikolik asit (PGA), cerrahide 1960'lı yıllardan bu yana Dexon adıyla cilt altı sütürü olarak kullanılan alifatik polyester ailesinde yer alan, eriyen sentetik polimer yapıda bir materyaldir.<sup>11,24,26</sup> İç organ yaralanmalarında mesh olarak da kullanılabilir.<sup>11,26,51</sup> Vücut içerisinde 90 günde erime özelliğine sahiptir.<sup>11,52,53</sup> Bu materyal 2 mm. çaplı ve 4 cm. uzunluğunda tüpler halinde sinir konduiti olarak kullanılmaktadır.<sup>11,12,54</sup> Fibroblast çoğalmasına olanak tanır ve çevre dokudan oksijen difüzyonuna izin verir.<sup>11,13,17</sup>

Dual komponentli konduit uygulamaları çalışmalarında dış katman chitosan ve iç katman PGA olacak şekilde dizayn edilen konduitlerle çalışmalar yapılmıştır.<sup>1,55</sup> Yine benzer şekilde laminin kaplı poliglolikolik asit kollajen tüp (PGA), olumlu sonuçlar sağlayan bir seçenektir.<sup>10,20,25</sup> Chitosan ile kombine edilen PGA konduitlerinde chitosan içeriğinin, besleyici molekülleri lümen içerisine akışını sağladığı ve PGA'nın da schwann hücrelerin istenen doğrultuda büyümelerinin sağlanmasını arttırdığı saptanmıştır.<sup>1,4</sup>

### Poli-L-Laktid Glikolik Asit (PLGA)

Poliglaktin veya 10:90 PLGA içeren vicryl mesh, ilk kullanılan sentetik eriyen konduit bileşenlerindedir.<sup>7,26,52</sup> Yapılan çalışmalarda PLGA'nın sinir rejenerasyonunda minör düzeyde iritan etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>1,25,26</sup> Aynı zamanda diğer solid polimerik tüplere göre birçok avantajı olduğuna dair literatür verileri mevcuttur. Oldukça bükülgen bir yapıya sahiptir, 180° kıvrılma sonrasında dahi orijinal yapısına geri dönebilir. Fibroz dokusu proksimal ve distal sinir ucuna suture edilmesini kolaylaştıran bir özelliktir. Poröz bir yapıda olduğu için çevre dokudan besinsel maddeleri geçirgen özelliği vardır. Her boyut ve şekilde üretilebildiği için istenen her biçimde hazırlanabilir. Ancak bu materyal ısı ve kimyasal maddelere karşı stabil değildir.<sup>7</sup>

### Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit ekstrasellüler matriksin bileşenlerindedir, skar oluşumunu azaltıcı ve fibrin matriks oluşumunu artırıcı etkisi vardır. Hyaluronik asit fibrin matriks oluşum fazını organize eder. Rejenere aksonların migrasyonunu artırır. Hyaluronan bazlı tübüler konduitler, miyeline olmuş rejenere sinir liflerinin sayısını artırır. Sitotoksikite riski azdır ve emilebilir özelliğindedir.<sup>15</sup> Seckel ve ark., konduit içerisine hyaluronik asit uygulamışlar ve sinir ileti hızının arttığını, yüksek akson sayısı ve erken miyelinizasyon oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışma grubu bu maddenin fibrin matriks proliferasyonunu arttırdığını ve skar formasyonunu azalttığını ileri sürmüşlerdir. Mohammed ve ark., tavşan modelinde hyaluronik asit kullanımıyla sinir büyüme faktörü (NGF) düzeyinin miyelinli aksonlarda kontrol grubuna kıyasla % 45 arttığını gözlemlemişlerdir.<sup>2</sup>

### Polyester ve Kopolyesterler

Alifatik polyesterler ve kopolyesterlerin sinir rejenerasyonunda kullanışlı olduğu rapor edilmiştir.<sup>4</sup> Örneğin poli-L-laktik asit (PLLA), poli laktik asit- kaprolakton, poli-L-laktid-ko-glikolid, poli 1,3-trimetilenkarbonat- kaprolakton (TMC), poliesterüretan (PU) ve polikaprolakton (PCL) örnek olarak sayılabilir.<sup>4,56,57</sup> Kopolymerler eriyen özellikte, mekanik açıdan doku uyumuna elverişli materyallerdir.<sup>4</sup> Klinik olarak sinir rejenerasyonunda kopolymerlerin kullanımı ile 1 yıl sonra sinir iyileşmesinin ve matürasyonunun tamamlandığı gözlenmiştir. Polyester konduit bileşenleri 10 mm.'den daha kısa sinir defektlerinde kullanışlı bir seçenektir. Poröz yapıya sahiptirler, ancak bununla birlikte kollaps riski de taşımaktadırlar. Bunu önlemek amacıyla bu materyalin poli etilen oksit (PEO) ile karışımı, poröz kollapsı önleyen bir yöntem olarak geliştirilmiştir.<sup>18</sup>

### Aljinat

Aljinat, kahverengi deniz yosunundan elde edilen bir kopolymerdir.<sup>8,58</sup> Diş hekimliğinde kullanılan bir materyaldir. Kondrosit kültürü uygulamalarında taşıyıcı bir rolü vardır. Beta-d-mannuronik asit ve alfa-l-glukuronik asitten oluşur. Yüksek doku uyumu gösteren bir materyaldir. Dokuya implante edildikten birkaç ay sonra absorbe olma özelliği taşır. Suzuki ve ark.'larının 1999 yılında yaptığı çalışmalar sonrasında aljinatın sinir rejenerasyonunda etkili bir ajan olduğu bildirilmiştir. Biyoabsorpsiyon, aljinatın sinir rejenerasyonu çalışmalarında kullanılmasındaki ilk avantajıdır.<sup>8</sup>

### Intralüminal Konduit Bileşenleri / Skafoldlar

Konduit lümen ortamı yakın zamana kadar tam olarak anlaşılammıştır.<sup>6,59</sup> Konduit lümenlerinin içerisine nörotrofik ve nörotropik mediatörlerin yerleştirilerek sinir rejenerasyonunun daha da artırılması fikri, birçok yeni araştırmanın ilgi odağı haline gelmesine yol açmıştır.<sup>8,26,60</sup> Sinir defektlerinde birçok lüminal bileşen uygulanmış ve sinir rejenerasyonunda farklı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>25</sup> Konduit lümeninde yer alan substratlar ve ekstrasellüler matriks komponentleri, sinir iyileşmesinde oldukça etkili moleküllerdir.<sup>6,61</sup>

### Schwann Hücreleri

İleri düzey çalışmalarda schwann hücreleri (singeneik, allojeneik, otolog), rat siyatik sinir defektlerinde köprü oluşturmak amacıyla intralüminal olarak kullanılmış ve sinir rejenerasyonunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Ancak operasyon öncesi dönemde otolog schwann hücre elde etmek zor ve kültüre edilmesi ile izolasyonu güç bir uygulamadır.<sup>13,26</sup>

1999 yılında Fansa ve ark., rat siyatik sinir defektinde asellüler grasilis kası içerisine schwann hücreleri yerleştirerek grasilis kasını köprü oluşturmak amacıyla kullanmış ve kontrol grubuna kıyasla akson sayısında artış gözlemişlerdir. 2001 yılında Zhang ve ark., tavşan tibial 4 cm. sinir defektinde schwann hücrelerini otojen ven greftinin içerisine yerleştirerek kullanmışlardır.<sup>2</sup> Silikon tüp içerisine yerleştirilen schwann hücreleri kombinasyonu ile rejenerasyonda benzer şekilde artış saptanmıştır.<sup>13</sup> Yine aynı şekilde schwann hücreleri içeren kas-ven konduitle de başarılı sonuçlar sağlamaktadır. İleri çalışmalarda düşük yoğunluklu ultrason stimülasyonu ve ginkgo biloba uygulaması yapılan schwann hücre konduitleri üzerine yoğunlaşmaktadır.<sup>2</sup> Schwann hücreleri biyolojik konduitler içerisindeki başarısını kanıtlamıştır.<sup>4,62</sup>

### Kemik İliği Stromal Hücreleri

Schwann hücreleri lümen içerisine göreceli olarak zor uygulanan bir yöntemdir. Güncel gelişmelere rağmen, schwann hücre kaynağı vücutta az miktarda ekstrakt elde edilmesine izin vermektedir. Alternatif olarak kullanılan kemik iliği stromal hücreleri, schwann hücrelerine fenotipik olarak benzeyen hücrelere farklılaşabilmektedir. Kemik iliği aspirasyonu ile yeterli miktarda ekstrakt elde edilmesi mümkündür. 2005 yılında Zhang ve ark., rat siyatik sinir modelinde schwann hücre ve kemik iliği stromal hücrelerinin her ikisini birden içeren biyoeriyebilen konduit kullanmışlardır. 6 hafta sonunda, kültüre hücrelerin aksonlarda yüksek miktarda gözlemlendiğini, remiyeline akson sayısında artış olduğunu saptamışlardır. İleri çalışmalarda kemik iliği stromal hücrelerinin schwann hücre benzerlerine dönüşüm göstermesi üzerine yoğunlaşılması ve bunun sinir rejenerasyonuna etkisi araştırılmalıdır. Son zamanlarda kök hücre ve sinir iyileşmesi üzerine çalışmalar ağırlık kazanmaktadır.<sup>2</sup>

### Fibroblastlar

Fibroblastlar insan vücudunda çok çeşitli dokularda bağ dokusu hücrelerinin formasyonunda görevli önemli elemanlardan biridir. Sinir kesisinden sonraki ilk haftada, sinir ucundaki sıvı salınımının primer komponentleri fibroblast ve makrofajlardır.<sup>1</sup> 5 mm.'lik rat siyatik sinir defektinde konduitin içerisine yerleştirilen fibroblastların, nöral rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir.<sup>2</sup>

### Ekstrasellüler Yapısal Matriks Komponentleri

Sinirin yapısal bileşenlerine yönelik olarak geliştirilen manipülasyonlar, ekstrasellüler matriks bileşenleri ve büyüme faktörleri ile diğer moleküler reseptörlere yöneliktir. Bu manipülasyonlar ile rejenerasyon spesifitesi artırılmaya çalışılmaktadır.<sup>6</sup> Doğal yapısal komponentlerin ana bileşeni fibrin matrikstir.<sup>2</sup> Laminin, fibronektin ve kollajen bileşenleri, silikon konduiti ile

karşılaştırıldığında sinir rejenerasyonunda daha olumlu sonuçlar alınan seçeneklerdir.<sup>18,25,26</sup> Bu bileşenlerin intralüminal kullanımlarında literatürde elde edilen sonuçlara dair çok çeşitli verilere rastlanmaktadır.<sup>18,25</sup>

### Laminin

Laminin içeren jel kullanımı ile siyatik sinirdeki 4 mm.'lik defekte aksonal ilerlemenin hızlandığı gösterilmiştir.<sup>6,13</sup> Laminin emdirilmiş kollajen süngerin, sentetik konduitler içerisine yerleştirilip köpek peroneal sinirinde 80 mm.'lik defektlerde kullanıldığında, 12 ay sonunda normal yürüme paternini sağladığı gösterilmiştir.<sup>2,10</sup> Labrador ve ark., kollajenin 4 mm.'lik defekte, laminin'in ise 6 mm.'lik gap'te çok etkili olduğu gözlenmiştir.<sup>2,4</sup> Farklı çalışmalarda da laminin ve kollajen jel içeren.<sup>1</sup> 5-2 cm.'lik defekte sahip konduitlerde, içi boş konduitlere kıyasla aksonal iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir.<sup>6,10</sup> Laminin, fibronektin ve kollajenin bazı formları gibi erimeyen ekstrasellüler matriks molekülleri, aksonal uzmayı başlatır ve konduit lümeniyle çok iyi bir şekilde bütünleşirler.<sup>4,26,63</sup>

### Fibronektin

Bazal membran glikoproteinleri olan fibronektin en önemli skafoldlardandır.<sup>4,6</sup> Fibronektin, hücre adezyonunda etkili ve L-arjinin, L-aspartik asit, L-serin bileşenlerinden oluşan bir moleküldür. Bu bileşen sırası ve tekrarlarından oluşan dizilimi, tipik olarak kollajen ve laminin ve gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinde de benzerdir. Fibronektin aksonal büyüme ve hücre migrasyonunda rolü bulunan bir moleküldür.<sup>4</sup> 1984 yılında Longo ve ark., bu glikoproteini sıçan siyatik sinir modelinde 10 mm.'lik defekte kullanmışlar ve fibronektinin miyelini aksonlara uzandığı gözlemlenmişlerdir. Bu skafoldların sinir iyileşmesi üzerine katkılarına dair konduit modelleri çalışmaları devam etmektedir.<sup>6</sup>

### Nörotrofik Komponentler / Büyüme Faktörleri

Nörotrofik faktörler sinir iyileşmesi ve farklılaşmasında önemli bir yere sahiptir. Bu faktörler periferik sinir kesilerinde sinir son uçlarından salınan maddelerdir.<sup>2</sup> Eriyen nörotrofik ve nörotrofik faktörler direkt olarak konduit lümeni içerisine yerleştirilerek kullanılabilirler.<sup>11,18,20</sup> İn vivo ortamda sinir büyümesini düzenleyen ajanların optimizasyonu, halen devam eden gelişmiş çalışmaların amaçlarından biridir.<sup>13</sup>

### Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

FGFs 23'ten fazla sitokin ailesinin bir üyesidir ve hücre büyüme ve rejenerasyonunda rolü olan, hasarlanmış sinir ucundan salınan bir maddedir. Sinir onarımında FGF'nin kullanımına dair ilk veriler 1992 yılında rat kavernoöz sinir defektinde kullanılarak erektil disfonksiyonun düzeltilmesine aittir. Li ve Cao's 2000 yılında yaptıkları çalışmada ven greft konduiti içerisine bFGF solüsyonu kullanarak aksonal rejenerasyonun kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde arttığını gözlemlenmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda FGF'nin diğer yapısal komponentlerle kombinasyonu üzerine çalışılmıştır. Midha ve ark., 10 µg./ml. FGF-1 ve kollajen matriks eklenmiş sentetik tüp köprü materyalini 10 mm.'lik sinir defektinde kullanmış ve sadece kollajen

matriks kullanılan gruba kıyasla rejenerasyonda artış saptamışlardır.<sup>2</sup>

### Nöron Büyüme Faktörü (NGF)

NGFs nörotrofin ailesinin bir üyesidir ve sinir iyileşmesi doğal sürecinde ve rejenerasyonda önemli bir role sahiptir.<sup>2</sup> Aksotomi sonrasında, distal sinir segmentindeki schwann hücrelerinde NGF reseptör yoğunluğu artış göstermektedir.<sup>6,18</sup> 1989 yılında Rich ve ark., NGF'nin silikon tüp içerisine enjeksiyonunun ardından miyeline akson sayısının yaklaşık 2 kat arttığını, miyelin kılıfın kalınlığının % 58 oranında arttığını saptamışlardır. 2003 yılında Lee ve ark. ise NGF ve heparin kullanarak rat siyatik sinirindeki 13 mm.'lik defekte izogreftle elde edilene yakın sonuçlar elde etmişlerdir.<sup>2</sup>

### Gial Büyüme Faktörü (GGF)

GGF nörondan üretilen ve schwann hücre proliferasyonunu uyaran bir maddedir.<sup>2</sup> Periferik sinir iyileşmesinde nöronal ve glial hücreler arasındaki etkileşimde rolü bulunmaktadır.<sup>6</sup> GGF tavşan peroneal sinirinde 2-4 cm. defekt bulunan defektlerde konduit içerisine uygulandığında yeni oluşan schwann hücrelerinin sayısında artış ve aksonal rejenerasyonda önemli derecede artış oluşturmuş, kontrol grubuna kıyasla kas kitlesi kaybında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.<sup>2</sup>

### Siliyer Nörotrofik Faktör (CNTF)

CNTF sinir rejenerasyonunda önemli bir trofik faktördür.<sup>2</sup> Siliyer nörotrofik faktör (CNTF) miyeline schwann hücrelerinin sitoplazmalarında bulunur.<sup>6</sup> Nöron çevresinden direkt olarak salınır. CNTF 10 mm.'lik rat siyatik sinir defektinde silikon konduit içerisine kullanılmış ve akson çapı ile sayısında artış oluşturmuştur. Miyelinizasyonu arttırmış, motor sinir iletim hızını arttırmış ve anterior tibial kas incelemesinde kas aksiyon potansiyel amplitüdünde kontrol grubuna oranla artış oluşturmuştur.<sup>2</sup>

### Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, primer olarak vasküler dokuda role sahiptir, ancak sinir rejenerasyonunda da olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. 2000 yılında Hobson ve ark., rat siyatik sinirinde 1 cm. defekt oluşturulan modelde silikon konduit içerisine laminin bazlı jel (matrigel) ile VEGF (500-700 ng./ml.) uygulamışlardır. VEGF uygulamasıyla sinir hücresi etrafına kan damarı penetrasyonunun arttığını, aksonal rejenerasyon ve schwann hücresi migrasyonunun arttığını gözlemlemişlerdir.<sup>2</sup>

### Doku Mühendisliği

Doku mühendisleri sinir rejenerasyonu ile ilgili oldukça hızlı ve giderek ilerleme kaydeden biyomateryal çalışmalarına imza atmaktadırlar.<sup>1,15,26</sup> Doku mühendisliği çalışmaları skafold oluşturulması, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks bileşenleri ve hücresel çalışmalar olarak 4 alt grup şeklinde sınıflandırılır.<sup>15,64,65</sup> Skafoldlar aksonal büyümeyi arttıran bileşenlerdir. Skafoldların antijenitelerinin düşük olması, vaskülarizasyonu desteklemesi, oksijen difüzyonunu sağlaması açısından

poröz yapıda olması ve uzun süreli sinir basısına neden olmaması gerekir.<sup>15</sup> Doğal ya da sentetik materyallerden skafold elde edilebilir.<sup>15,66,67</sup>

Çok komponentli sinir konduiteri, doku mühendisliğinin periferik sinir rejenerasyonu alanında geliştirdiği kompleks moleküllerden biridir ve bu moleküller "doku mühendisliği sinir greftleri" adıyla da anılmaktadır. 1. Doku mühendisliği yöntemleri ile doğal biyolojik dokulardan elde edilen polimerlerin doku uyumu mükemmeldir ve toksik etki oluşturma riski minimaldir. Laminin, fibronektin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks bileşenleri, doğal polimer olarak en sık kullanılan bileşenlerdir.<sup>4</sup> Güncel doku mühendisliği çalışmalarında 20 mm.'den uzun sinir defektlerinde üç boyutlu skafold ve rejenerasyonu arttırıcı bileşenlerin geliştirilmesi üzerinde çalışılmaktadır.<sup>15</sup>

### SONUÇ

Sinir iyileşme ve rejenerasyonunun anlaşılması, biyoteknoloji ve biyomateryal alanındaki gelişmelere paralel olarak artmıştır, bu artış moleküler biyolojinin anlaşılması ile paralellik göstermektedir.<sup>3</sup> Birçok yazar özellikle uzun sinir defektlerinde otogreft donör alan morbiditesinin önlenmesi açısından çeşitli tübülize konduiterin üzerine yoğunlaşmıştır.<sup>2,7,11</sup> Bu amaçla yapılan doku mühendisliği uygulamalarıyla elde edilen tüpler ile deneysel çalışmalarda 4 cm.'den daha uzun sinir defektlerinde olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu nedenle tübülizasyon otojen sinir greftlerine bir alternatif olarak yerini almaya başlamıştır.<sup>2</sup>

Konduiter ile ilgili sürdürülen çalışmaların ortak amaçlarından biri de konduiterin sinir rejenerasyonu açısından optimize edilmesidir.<sup>25</sup> Konduit ve skafoldlar üzerine doku mühendisliği uygulamalarının gelişmesine paralel olarak çok sayıda farklı fabrikasyon teknikleri üzerinde çalışılmaktadır.<sup>14</sup>

YRD. DOÇ. DR. MEHMET BOZKURT  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE  
ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI  
VE YANIK MERKEZİ 21280 DİYARBAKIR  
Tel: 0 532 276 02 09  
Fax: 0 412 228 44 77  
e-mail: drmbzkurt@yahoo.com

### KAYNAKLAR

1. Wang X, Hu W, Cao Y et al. Dog sciatic nerve regeneration across a 30-mm defect bridged by a chitosan/PGA artificial nerve graft, Brain 2005;128:1897-1910.
2. Michael C, Feng Z, Lineaweaver WC. Luminal fillers in nerve conduits for peripheral nerve repair. Ann Plast Surg 2006;57(4):462-471.
3. Taras JS, Nanavati V, Steelma P. Nerve conduits. J Hand Ther 2005;18(2):191-98.
4. Ciardelli G, Chiono V. Materials for peripheral nerve regeneration. Macromol Biosci 2006;6:13-26.
5. Lee SK, Wolfe W. Peripheral nerve injury and repair. J Am Acad Orthop Surg 2000; 8:243-52.
6. Vaishali B, Doolabh M, Hertl C et al. The role of conduits in nerve repair: a review. Rev Neurosci 1996;7:47-84.



7. Bini TB, Gao S, Xu X et al. Peripheral nerve regeneration by microbraided poly (l-lactide-co-glycolide) biodegradable polymer fibers. *J Biomed Mater Res* 2004;68:286-95.
8. Sufan W, Suzuki Y, Tanihara M et al. Sciatic nerve regeneration through alginate with tubulation or nontubulation repair in cat. *J Neurotrauma* 2001;18(3):329-8.
9. Navissano M, Malan F, Carnino R et al. Neurotube for facial nerve repair. *Microsurg* 2005;25:268-271.
10. Matsumoto K, Ohnishi K, Kiyotani T et al. Peripheral nerve regeneration across an 80-mm gap bridged by a polyglycolic acid (PGA)-collagen tube filled with laminin-coated collagen fibers: a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. *Brain Research* 2000;868:315-328.
11. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE et al. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1036-45.
12. Dellon AL, Mackinnon SE. An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *1988;82(5):849-56.*
13. Nakamura T, Inada Y, Fukuda S et al. Experimental study on the regeneration of peripheral nerve gaps through a polyglycolic acid-collagen (PGA-collagen) tube. *Brain Research* 2004;1027:18-29.
14. Huang YC, Huang YY. Biomaterials and strategies for nerve regeneration. *Artif Organs* 2006;30(7):51-22.
15. Mahesh, C.D. Gradients of Molecules Enhance Nerve Regeneration. In: VDM Verlag Dr. Muller (Ed.) *Tissue Engineered Scaffolds for Nerve Regeneration*. Tennessee: Georgia Institute of Technology, 1-30:2000.
16. Bora FW, Bedner JM, Osterman AL et al. Prosthetic nerve grafts: a resorbable tube as an alternative to autogenous nerve grafting. *J Hand Surg* 1987;12:685-92.
17. Danielsson PA, Adolfsson L, Dahlin LB. Different effect on axonal outgrowth of application of non-absorbable or absorbable tubes around a nerve repair *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 2001;35:347-53.
18. Evans GR. Challenges to nerve regeneration, *Semin Surg Oncol* 2000;19(3):312-8.
19. Tessa H, Elisseff J, Langer R et al. A tissue-engineered conduit for peripheral nerve repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:1081-6.
20. Matsumoto K, Ohnishi K, Sekine T et al. Use of a newly developed artificial nerve conduit to assist peripheral nerve regeneration across a long gap in dogs. *ASAIO J* 2000;46:415-20.
21. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1990;13: 785-800.
22. Krarup C, Archibald SJ, Madison RD. Factors that influence peripheral nerve regeneration: an electrophysiological study of the monkey median nerve. *Ann Neurol* 2002;51:69-81.
23. Kim SM, Lee SK, Lee JH. Peripheral nerve regeneration using a three dimensionally cultured schwann cell conduit. *J Craniofac Surg* 2007;18(3):475-88.
24. Yuji I, Morimoto S, Takakura Y et al. Regeneration of peripheral nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube. *Neurosurgery* 2004;55(3):640-8.
25. Hadlock T, Sundback C, Hunter D et al. A polymer foam conduit seeded with schwann cells promotes guided peripheral nerve regeneration. *Tissue Eng* 2000;6(2):119-27.
26. Hudson T, Gregory RDE, Christine ES. Engineering strategies for peripheral nerve repair. *Orthopedic Clin North Am* 2000;31(3):485-98.
27. Lundborg G, Rosen B, Abrahamson SO et al. Tubular repair of the median nerve in the human forearm. Preliminary findings. *J Hand Surg* 1994;19(3):273 -6.
28. Atchabahian A, Genden EM, Mackinnon SE et al. Regeneration through long nerve grafts in swine model. *Microsurgery* 1998;18:379-82.
29. Ide C. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res* 1996;25:101-121.
30. Den Dunnen WF, VanDer LB, Schakenraad JM et al. Long term evaluation of the nerve regeneration in biodegradable nerve guide. *Microsurgery* 1993;14:508-15.
31. Bender MD, Bennett JM, Waddell RL et al. Multi-channeled biodegradable polymer/CultiSpher composite nerve guides. *Biomaterials* 2004;25:1269 -78.
32. Strasberg SR, Mackinnon SE, Genden EM et al. Long segment nerve allograft regeneration in sheep model: Experimental study and review of the literature. *J Reconstr Microsurg* 1996;12:529-37.
33. Yannas IV, Hill BJ. Selection of biomaterials for peripheral nerve regeneration using data from the nerve chamber model. *Biomaterials* 2004; 25:1593-600.
34. Brunnelli GA, Vigasio A, Brunelli GR. Different conduits in peripheral nerve surgery. *Microsurgery* 1994;15(3):176-8.
35. Meek MF, Varejae AS, Geuna S. Use of skeletal muscle tissue in peripheral nerve repair: review of the literature. *Tissue Eng* 2004;10(7-8):1027-36.
36. Glasby MA, Gschmeisser SE, Hitchcock RJ et al. Regeneration of sciatic nerve in rats. The effect of muscle basement membrane. *J Bone Joint Surg* 1986;68:829-33.
37. Chiu DTW, Janecka I, Krizec TJ et al. Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery* 1982;91:226-33.
38. Suematsu N, Atsuta Y, Hirayama T. Vein graft for repair of peripheral nerve gap. *J Reconstr Microsurg* 1988;4:313-8.
39. Chiu DTW, Strauch B. A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:928-34.
40. Chiu DTW, Strauch B. A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory defects of 3 cm or less. *Plast Reconstr Surg* 1990;86: 928-34. 34.

41. Guda CMH, Pieter JK, Richard PD. Vein graft conduits versus conventional suturing in peripheral nerve reconstructions. *Microsurgery* 1993;14:584-8.
42. Tang JB. Vein conduits with interposition of nerve tissue for peripheral nerve defects. *J Reconstr Microsurg* 1995;11(1):21-6.
43. Geuna S, Tos P, Battiston B et al. A stereological study of longterm regeneration of rat severed sciatic nerve repaired by means of muscle-vein-combined grafts. *Ital J Anat Embryol* 2000;105,65-73.
44. Heike GC, Klopffer PJ, Dutrieux RP. Vein graft conduits versus conventional suturing in peripheral nerve reconstructions. *Microsurgery* 1993;14:584-8.
45. Brandt J, Dahlin LB, Lundborg G. Autologous tendons used as grafts for bridging peripheral nerve defects. *J Hand Surg* 1999;24:284-90.
46. Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N et al. Nerve regeneration in silicone chambers Influence of gap length and of distal stump components. *Exp Neurol* 1982;76:361-75.
47. Merle M, Dellon AL, Campbell JN et al. Complications from silicon-polymer intubulation of nerves. *Microsurgery* 1989;10:130-3
48. Wang-Bennett LT, Coker NJ. Analysis of axonal regeneration through the silicone regeneration chamber: a retrograde tracing study in the rabbit facial nerve. *Exp Neurol* 1990;107:222-9.
49. Rosen JM, Padilla JA, Nguyen KD et al. Artificial nerve graft using collagen as an extracellular matrix for nerve repair compared with sutured autograft in a rat model. *Ann Plast Surg* 1990;25:375-87.
50. Kitahara AK, Suzuki Y, Qi P et al. Facial nerve repair using collagen conduit in cats. *Scand J Reconstr Surg Hand Surg* 1999;33:187-93.
51. Herrmann JB, Kelly RJ, Higgins GA. Polyglycolic acid sutures. Laboratory and clinical evaluation of a new absorbable suture material. *Arch Surg* 1970;100:486-90.
52. Molander H, Engkvist O, Hagglund J et al. Nerve repair using polyglactin tube and nerve graft: An experimental study in rabbit. *Biomaterials* 1983;4:276-80.
53. Barrows TH. Degradable implant materials: A review of synthetic absorbable polymers and their applications. *Clin Mater* 1986;1:233-57.
54. Weber RA, Breidenbach WC, Brown, RE et al. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Recons Surg* 2000;106(5):1036-45.
55. Keeley RD, Nguyen KD, Stephanides MJ et al. The artificial nerve graft: a comparison of blended elastomer-hydrogel with polyglycolic acid conduits. *J Reconstr Microsurg* 1991;7: 93-100.
56. Yang F, Murugan R, Ramakrishna S et al. Fabrication of nano-structured porous PLLA scaffold intended for nerve tissue engineering. *Biomaterials* 2004;25:1891-900.
57. Yang F, Murugan R, Wang X et al. Electrospinning of nano/micro scale poly(L-lactic acid) aligned fibers and their potential in neural tissue engineering. *Biomaterials* 2005;26(15):2603-10.
58. Suzuki Y, Tanihara M, Ohnishi K et al. Cat peripheral nerve regeneration across 50 mm gap repaired with a novel guide composed of freeze-dried alginate. *Neurosci* 1999;259:75-8.
59. Kuhn W.E., Hall J.L. The repair of peripheral nerves using porous tubular prostheses. In: H.H. Hausener, P.W. Taubenlat (Eds). *Modern Developments in Powder Metallurgy*. Princeton: NJ, 279:1977.
60. Chen MB, Feng Zhanf BS, Lineaweaver WC. Luminal fillers in nerve conduits for peripheral nerve repair. *Ann Plast Surg* 2006;57(4):462-71.
61. Taras JS, Nanavati V, Steelman P. Nerve conduits. *J Hand Ther* 2005;18(2):191-7.
62. Nishira Y, Brandt J, Nilsson A et al. Addition of cultured Schwann cells to tendon autografts and freeze-thawed muscle grafts improves peripheral nerve regeneration. *Tissue Eng* 2004;10(1-2):157-64.
63. Lundborg G, Dahlin L, Dohi D et al. A new type of "bioartificial" nerve graft for bridging extended defects in nerves. *J Hand Surg Br* 1997;22:299-303.
64. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993;260:920-6.
65. Tresco P.A. Tissue engineering strategies for nervous system repair. In: F.J. Seil (Ed.) *Progress in Brain Research*. New York: Elsevier Science B.V., 349-363:2000.
66. Desai TA. Micro- and nanoscale structures for tissue engineering constructs. *Med Eng Phys* 2000;22:595-606.
67. Flemming RG, Murphy CJ, Abrams GA et al. Effects of synthetic micro- and nano-structured surfaces on cell behavior. *Biomaterials* 1999;20:573-88