

FİZİKSEL TIP

PERİFERİK SINİR SİSTEMİNDE NÖRONAL DEJENERASYON, REJENERASYON VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA YENİ TEDAVİ MODALİTELERİ

NEURONAL DEGENERATION, REGENERATION IN PERIPHERIC NERVOUS SYSTEM AND NEW TREATMENT MODALITIES IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Fatma ÖZ ATALAY MD*, Hüseyin ÜSTÜN MD*

* S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

ÖZET

Santral sinir sisteminde olduğu gibi periferik sinir sisteminde de nörodegeneratif hastalıklardaki hücrel değişiklikler ve buna bağlı olarak etkin tedavi yöntemleri üzerine geniş çalışmalar yapılmaktadır. Bu hastalıkların histopatolojik bulguları birçok yeni tedavi yöntemine ışık tutmaktadır. Bu derlemede periferik sinir sistemindeki nöronal dejenerasyon ve rejenerasyon sonucu oluşan önemli hücrel değişiklikler, periferik sinir sistemi ile santral sinir sistemindeki nörodegeneratif hastalıkların yeni tedavi yöntemleri özetlenmiştir.

Anabtar kelimeler: Periferik sinir sistemi, nöronal dejenerasyon, nöronal rejenerasyon, yeni tedavi yöntemleri

SUMMARY

There are a lot of studies about the alterations in cells and effective treatment methods of the neurodegenerative diseases in the peripheral nervous system. The histopathologic features of these diseases show the way to the new treatment methods. In this review, we summarized the important cell alterations at neuronal degeneration and regeneration in peripheral nervous system and new treatment methods of neurodegenerative diseases in the central and peripheral nervous system.

Key words: Peripheral nervous system, neuronal degeneration, neuronal regeneration, new treatment methods

PERİFERİK SINİR HİSTOLOJİSİ

Periferik sinirler konnektif doku matriksinde yerleşmiş, schwann hücreleri ile desteklenmiş ve kılıflanmış aksonları içerirler. Yoğun konnektif dokunun dış kılıfı olan epinöryum, tüm sinirin yapısal bütünlüğünü korur. Perinöryum ise fasikül- lere ayırarak endonöral alanın regülasyonunu sağlayan fizyolojik bir bariyer oluşturur. Endonöryum aksonları içerir ve schwann hücrelerini çevreleyerek her fasikülün interstisyumunu oluşturur. Periferik sinir köklerinin fasikülleri epinöryum veya perinöryum içermedikleri için daha az belirgin tanımlanabilir. Hematoksilin eozin (HE) ile boyalı kesitlerin incelenmesinde, epinöryumun yoğun kollajen, fibroblast ve kan damarlarından oluştuğu görülür. Ayrıca adipositler, mast hücreleri, histiositler ve lenfatik damarlar da dikkati çekebilir. Perinöryum, fasikülleri çevreleyen spindle şekilli perinöral hücrelerin oluşturduğu konsantrik yapıdaki tabakalardan meydana gelir. Perinöral hücre sayısı fasikülün büyüklüğüne bağlıdır. Fasikül-

ler içindeki endonöral alan, aksonlar, schwann hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri, kapillerlerden oluşur. Aksonlar etrafındaki myelin, multiple sirküler şeffaf yapılar şeklinde, myelinli aksonlar ise myelin tabakası içinde eozinofilik yapılar olarak görülür. Bazen, schwann hücrelerinin nükleusları myelin tabakası periferinde dikkati çeker. Myelin'in %75'i lipid (kolesterol, sfingomyelin, galaktolipid), %25'i proteinden oluşur. Myelinli schwann hücrelerinde bulunan myelin-assosiye glikoprotein (MAG) de myelinizasyonda önemli rol oynar. Myelinli lifler iletimi daha hızlı iletir. Çoğu sinirdeki periferik sinir lifleri hem myelinli, hem de myelinsizdir (1, 2).

Periferik Sinir Sistemi (PSS)'deki ganglionlar iki kategoriye ayrılır; dorsal kök ve otonomik ganglia. Dorsal kök (spinal) ganglionlar, dural kesenin torbalaşması şeklinde spinal kolon boyunca yer alırlar. Postmortem muayenede sert nodüller olarak palpe edilirler. Histolojik olarak 100 mikrometre büyüklüğe kadar ulaşan büyük nöronlar içerirler. Her nöronun tek

akson çıkar, dallanır, bir uzantıyı santrale diğerini periferine gönderir. Her ganglion hücresi küçük satellit hücrelerden oluşan halka ile çevrilidir. Bunların sitoplazmaları ganglion hücreleri etrafında halo oluşturur. Akson demetleri, özellikle ganglion hücresinin gövdesi ve satellit hücrelerin kollajenöz stromasından kaynaklanır. Otonomik ganglion hücreleri ise ganglion boyunca yer alan aksonlarla iç içedir. Buradaki nöronlar daha küçüktür. Nükleusları sitoplazma içinde egzantrik olarak yer alır. Otonomik ganglionların nöronları da dorsal kök ganglionlarındaki gibi satellit hücrelerle çevrilidir (1).

PERİFERİK SINIRDE HASARA REAKSİYON

1. Aksonal Dejenerasyon

Aksonun nöronal hücre gövdesine en uzak kısmının (distal akson) zedelenmesi sonucu buradaki sitoplazmik parçalanma aksonal dejenerasyon olarak adlandırılır. Dejenerasyon, akson içindeki tek bir noktada başlar ve daha distal segmentleri içermek üzere ilerler. Zedelenmeden sonra birkaç gün içinde distal aksonun tüm kısımlarında parçalanma başlar. Nörofilamanlar ve mikrotübüller sitoplazmada artık görülmez ve yerini amorf granüler sitoplazmik materyale bırakır. Aynı zamanda aksolemma da devamlılığını koruyamaz ve aksondaki elektrik üretimi kesilir. Myelin kılıf dağılır ve hasarın distalindeki alanlarda akson küçük oval segmentlere parçalanır. Fragmanlar, belirgin myelin debris ve aksonal kalıntıları içerdikleri için 'myelin ovoidler' olarak adlandırılırlar. Eğer hasar nöron hücre gövdesinin hemen proksimalinde ise hücre gövdesi dejener olur. Aksi takdirde hücre gövdesi, santral eozinofilik bir alan şeklinde genişler ve Nissl cisimcikleri hücrenin periferine yer değiştirir, bu olaya 'kromatolizis' veya 'aksonal reaksiyon' denir.

Schwann hücreleri aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon olayına aktif olarak katılır. Akson parçalanmasının başlangıcından kısa bir süre sonra schwann hücreleri proliferer olur ve aksonal kalıntıları kuşatırlar. Makrofajlar aksonal dejenerasyon alanına gelip lifin dış yüzeyine katılırlar. Birkaç hafta sonra debris ortadan kaldırılır ve makrofajlar vasküler alanlara göç ederler (1, 3). Eğer aksonal rejenerasyon inkomplet ise önceden aksonun yer aldığı alan kollajen ile doldurulur.

Hızlı aksonal transportun, aksonal dejenerasyon olayı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Aslında aksonal transportun ilk göstergesi, kesiden sonra anterograd akson dejenerasyonudur.

Hızlı aksonal transportta en hızlı hareket, membranla ilişkili veziküller içindeki materyallerle ilgilidir. Bunlar anterograd yönde 'kinesin' olarak bilinen mikrotübül-ilişkili ATPaz ile ileri doğru hareket ederler. Kinesin hem aksonal veziküllere hem de mikrotübüllere bağlanır ve mikrotübül boyunca vezikül hareketini oluşturur. Hızlı aksonal transportun aksonal dejenerasyonla ilişkisini gösteren kanıt, daha kısa olan aksonlarda bu materyalin (veziküllerin) daha hızlı boşalması ve tükenmesiyle dejenerasyonun uzun aksonlara göre daha hızlı olmasıdır. Ek olarak, hızlı taşınan veziküller aksonal kesinin proksimal kısmında birikir. Sonuç olarak aksonal dejenerasyon, kesiden sonra 1-4 gün içinde başlar ve bu zaman çerçevesinde moleküler hareketin ana dalgası, hızlı aksonal transporttur.

Periferel nöropatili hastalardan yapılan biopsilerde aksonal dejenerasyon sık bir bulgudur. HE boyalı, longitudinal kesilerde, lineer myeloid ovoid sıraları şeklinde görülürler. Bunlar lineer zincir şeklinde düzenlenmiş, vakuollü boşluklar ve eozinofilik materyal şeklinde izlenirler. Komşu schwann hücre nükleusu görülebilir ve bazen vakuole debris çevreleyen schwann hücre sitoplazmaları izlenir. Aksonal dejenerasyonun erken evrelerinde, myelin ovoidler tüm lif boyunca devam etmektedir, ancak zamanla ovoidler daha uzak alanlara dağılırlar.

Hasardan itibaren total aksonal fragmentasyonun gerçekleşmesi genellikle 2 haftadan daha az zaman alır (1, 3). Böylelikle aksonopati bol dejenerer liflerle karakterize iken kronik aksonopati lif kaybı ile gider. Bu nedenle kronik aksonopatide bir alana düşen akson sayısı azalmıştır ve endonöral alan, kaybolan aksonların yerine geçen kollajenle artar.

PSS, eğer zedelenmeye yol açan ajan elimine edilirse geniş rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Aksonal filizlenme ve yenden büyüme iki paternde gerçekleşir. İlki ve en hızlı olanı denervasyon alanının bitişiğindeki intakt aksonların filizlenmesidir. Bu olay, terminal akson filizinin atrofik kas lifini tekrar inerve etmesi şeklinde, iskelet kasında da bildirilmiştir. İkinci tip filizlenme hasarlanan aksonun distal güdüğünde olur ve aksonal büyüme konlarının formasyonu ile sonuçlanır. Büyüyen konun yayılımında ve aksonal büyümenin yeterliliğinde birçok faktör rol oynar. Bu büyüyen konlar özelleşmiş, aktinden zengin sitoskeleton içerirler. Artmış growth-associated protein (GAP-43) içeren özel vezikül ve membran karakteristikleri vardır. Diğer büyüme faktörleri, nerve growth faktörler (NGF) aksonal rejenerasyonu kolaylaştırır (1, 3, 4, 5). Dener-

ve olan schwann hücreleri artmış sayıda NGF reseptörü eksprese ederler.

NGF, aksonal rejenerasyonda ikili role sahiptir. Hem aksonal büyüme konları hem de schwann hücreleri ile etkileşirler. Büyüme konlarının uygun end-organa rehberlik etmesine schwann hücreleri yardım eder (1).

HE boyalı kesitlerde aksonal rejenerasyon henüz tanımlanmamış olsa da elektron mikroskobu ile bakıldığında, Büngner bandı (Schwann hücrelerince oluşturulur) ile çevrili oldukları görülür.

Wallerian dejenerasyon aksonal dejenerasyonun bir tipi olarak görülebilir. Kesi noktasının distalindeki aksonların dejenerasyonu olarak tanımlanır. Kesi yaralanmalarından sonra aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon dengede görülmektedir. Ancak transeksiyon zedelenmelerinde sinirin devamlılığı bozulduğu için rejenerasyon distal segmentlerdeki büyüme konlarının yanlış yerleşimi sonucu bozuk olur. Bu yanlış yerleşim aksonal rejenerasyonun yeterliliğini azaltır ve travmatik nöromalari oluşmasına yol açar (1).

2. Segmental Deminalizasyon

Schwann hücrelerinin myelini koruma yeteneğinde gerçekleşen patolojik olaylara 'demyelinizasyon' denir. İki ranvier nodunun (internod) arasındaki akson segmentini, bir schwann hücresi myelinlediği için tek bir schwann hücrelerinin hasarı sadece bir akson segmenti üzerindeki myelinin kaybına yol açar. Bu olayın habercisi, akson korunurken myelinin dağılıyor olmasıdır. Schwann hücreleri çıplak aksonu tekrar örtmek için proliferer olur. Önce sitoplazmik kılıf sonra myelinin tümü oluşur. Remyelinizasyon fazı farklı moleküler sinyallerle regüle edilir. Hücre kültüründe, aksonal integral membran proteinleri, istirahat halindeki schwann hücrelerini bölünmeleri için stimüle ederler. Bir akson, kronik olarak denerve olmuş olan bir sinire graft olmak üzere rejenere olurken, schwann hücreleri proliferasyon için stimüle olurlar. Yaralanmalarda aksonal filizlenme daha hasarlı dokuya ulaşmadan, schwann hücre proliferasyonu oluşur. Bu yüzden aksonal kopmanın, schwann hücre mitojenlerinin oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tam olarak karakterize olmamış olsa da, kısmen sindirilmiş myelin proteinleri schwann hücreleri için mitojenik gözükmektedir (1). İlk schwann hücresi proliferasyonu safha-

sında myelin üretilmez. Demyelinize segmentin tamirinin ikinci fazı myelinin üretilmesidir. Myelin protein ekspresyonu, transkripsiyon safhasında regüle olur ve sadece aksonal kontakt hattı üzerindeki schwann hücrelerinde myelin proteini için mRNA eksprese olur.

Segmental demyelinizasyon parafine gömülü kesitlerde değerlendirilemez. Bu oluşum plastik gömülü kesitlerde ve teased-fiber preparatlarda fark edilebilir. Remyelinize internodlar kısadır ve daha incedir. Bu yüzden demyelinizasyon sonrası internodlar farklı uzunluktadır ve tek lif boyunca myelinin kalınlığı farklıdır.

Tekrarlayan demyelinizasyon epizodları aynı internodda olduğunda schwann hücreleri proliferer olur ve konsantrik şekilde tabakalanma gösterirler. Bu tabakalanma az olduğunda 'schwann hücre hiperplazisi' denir ve aynı internoddaki tekrarlayan demyelinizasyon ve remyelinizasyona işaret eder. Olay devam ettiği sürece çok sayıda konsantrik schwann hücre tabakası soğan kabuğu görünümüne yol açar. Soğan kabuğu görünümündeki dağılmış lifler birçok kronik demyelinize nöropatide görülebilir.

Uzun süren periferik sinir hastalıklarında, nedenden bağımsız olarak, birbirinden ayırt edilemeyen patolojik değişiklikler görülebilir. Sekonder demyelinizasyon ile ilişkili aksonopatiler ve demyelinizan hastalıklar aksonal kayıpla sonuçlanabilir. Örneğin üremik nöropatide, ilk değişiklikler aksonal dejenerasyon ile giden aksonopati ve progresif lif kaybıdır, aynı zamanda segmental demyelinizasyon da oluşur. Primer olarak demyelinize nöropati olan Guillan-Barre sendromunda, aksonal dejenerasyon özellikle distal sinir segmentlerinde belirgindir (1). Sonuç olarak periferik sinir biopsi spesmeni hem aksonal kaybı hem de segmental demyelinizasyonu içerebilir. Bu nedenle sinir biopsilerinin sonuçları spesifik klinik ayırıcı tanı ışığında değerlendirilir.

SİNİR REJENERASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Aksonal rejenerasyon için ilk ön koşul nöronun hayatta kalmasıdır. Bu nöronun tipine, yaşına ve hasarın derecesine, hücre gövdesine yakınlığına bağlıdır. Spinal nöronlar, hasara bağlı ölüme kranial motor nöronlardan ve sensory nöronlardan daha az duyarlıdır. Hayatta kalan nöronlar karakteristik olarak iletim modundan büyüme moduna değişim gösterirler.

Nöronları ve schwann hücreleri gibi non-nöronal hücreleri etkileyen çok sayıda nörotropik faktörler ve reseptörler üretilir. Distal sinir güdüğü, Wallerian dejenerasyon adı verilen, aksonların kaybolduğu ve myelin debrisin fagosite edilmesini içeren dejeneratif olaya gider. 2. güne kadar fagositoz schwann hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Hematojen makrofajlar distal güdüğü 2. günde invaze ederler, bütün debrisi 2 hafta içerisinde fagosite ederler (3). Myelinizasyonu sağlayan schwann hücreleri aksonal kontakttan mahrum kaldığında myelinizasyon görevi yerine rejenerasyon olan aksonlara büyüme desteği sağlama görevini üstlenir. Hücre proliferasyonu, myelin komponentlerin baskılanması ve nörotropik faktörlerin artırılması gibi olaylarda rol oynar. Ek olarak schwann hücreleri Büngner bantları olarak adlandırılan, büyüyen aksonlar için yol görevi gören hücre kolonlarını oluştururlar.

Trofik faktörler, hücre adezyon molekülleri ve ekstraselüler matriks, büyüyen aksonu, end-organı, schwann hücrelerini, fibroblastları ve makrofajları etkilerler. Travmadan sonra sinir rejenerasyonunu arttırmak için ilaçların ve trofik maddelerin uygulanması çok yenidir, ileri klinik ve deneysel çalışmaları gerektirir. Büyüme faktörleri diğer nörolojik hastalıklarda klinik olarak uygulanmaktadır (3).

YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

İskemik olaylardaki nöronal hücre ölümünü ve dejenerasyonunu düzenleyen moleküler mekanizmaların bulunmasına bağlı olarak yeni terapötik yaklaşımların gelişmesi çok önemlidir. Bu yaklaşımların özellikle serebral iskemide, en geniş çalışılmış olanları;

- 1) Özellikle bu patolojilerde apoptozisin rol oynadığı göz önünde bulundurularak hücre ölümünün kısıtlandırılması,
- 2) İntrensek otoprotektif ve tamir mekanizmalarının stimülasyonu,
- 3) Multipotent hücre nakli (transplantasyon terapileri) ile hasarlanmış dokunun rekonstrüksiyonudur.

Anti-apoptotik ajanlar

İskemik beyin lezyonlarında majör rolü oynayan apoptozis olduğu yaygın olarak kabul görmektedir (4). Bunun da yeni tedavi stratejileri geliştirilmesinde büyük etkisi vardır.

Nörotropik faktörler

Viral vektörler veya genetik olarak modifiye edilmiş fibroblastların implantasyonu ile, intraserebroventriküler NGF infüzyonu yapılarak global serebral iskemide NGF'nin nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Bu tip invazif nöral cerrahi girişimler inme hastalarında uygun değildir. Nörotropik faktörler büyük moleküllerdir. Kan beyin bariyerini geçmelerini sağlayacak minimal dozda verilmeleri pek çok çalışmada toksik yan etkilerle sonuçlanmıştır. SSS'ye nörotropik faktörlerin verilmesi için geliştirilmiş stratejiler; direkt intraserebral verilme, osmotik minipumplarla verilme, nörotropik faktör sentezi için genetik olarak transplante edilmiş hücrelerin kullanılması, viral vektörlerle direkt gen transfüzyonudur. Fakat bunların hiçbirisi tatmin edici bir yol değildir. Tüm bu stratejilerin dezavantajları vardır. Beyin parankimine limitli difüzyon, SSS'ye geçişin olmaması, enjeksiyon sahasında doku hasarı, ağır yan etkiler, kısa ömürlü üretim ve immün cevaplar bu dezavantajlardır. Alzheimer'da NGF'nin klinik kullanımı ile ilgili pilot bir çalışma erken olarak durdurulmuştur. Bir çalışmada, basic fibroblast growth factor (bFGF) kullanılmış (Trafermin, the Fiblast, Phase III trial) ve negatif sonuçlanmıştır (4).

Endojen GF seviyesinin yükseltilmesi için, GF sentezinin artırılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Clembuterol, lipofilik bir beta2-mimetik ilaçtır ve Selegiline, in vitro olarak NGF ve CNTF sentezini arttırmaktadır. İskemik beyin hasarında nöroprotektif etkisi vardır. Fakat bugüne kadar klinik bir gelişme olmamıştır.

Klasik nörotropik faktörlerin yanında nörotropik aktivitesi olan yeni faktörler tespit edilmiştir. Örnek olarak; pitüiter adenilat siklaz aktive eden peptid (PACAP, bir nöropeptittir), nöronal prekürsörlerin proliferasyonunda ve çok çeşitli nöronlardaki diferansiyasyon ve hayatta kalmalarında rol oynamaktadır. PACAP kan beyin bariyerini geçer. İskemik hayvan modellerinde nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Gecikme sonrası verile de bu etkisini gösterir. Bu da onu ileriki gelişmeler için ideal bir aday yapmaktadır (4).

Diyabetik periferik nöropatide de büyüme faktörlerinin önemli yeri olabileceği teorisini destekleyen 3 kanıt mevcuttur; 1) Endojen büyüme faktörleri nöronların yaşamını ve sağlığını destekler, 2) Diyabetik nöropatide ve periferik sinir hasarında büyüme faktörlerinin ekspresyon seviyeleri değişmektedir, 3) Büyüme faktörleri diyabetik zedelenmenin in vitro ve in vivo

modellerinde nöronal rejenerasyonu indükler (5).

Çeşitli çalışmalarla, dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in yetişkindeki düzgün beyin fonksiyonlarının önemli bir göstergesi olduğu; nöronal hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesi, antiapoptotik-prosurvival etki, beyin bariyer geçirgenliğini düzenleme, nöronal uyarılma ve yeni nöron formasyonu gibi rolleri olduğu gösterilmektedir.

IGF-1 ve diğer nörotropik faktörlerle ilgili gelecekteki çalışmalar, erişkin beyninin kendi kendini tamir mekanizmasını nasıl potansiyalize edebileceğimizi ortaya koyacaktır (6).

Apolipoprotein E

ApoE beyinin de dahil olduğu pek çok organda sentezlenmektedir. Beyindeki dominant lipoproteindir. ApoE'nin SSS'deki selüler kaynağının astrositler olduğu düşünülürken son yapılan araştırmalarda gösterilmiştir ki ApoE'nin ekspresyonu hem nöronal hem de stabil fizyolojik durumlarda olmaktadır. ApoE'nin içinde bulunulan duruma göre pek çok rol oynadığı düşünülmektedir ve SSS onarımında da rol oynadığı rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda ApoE'nin iskemi sonrası nöronal rejenerasyonda mediatör olma ihtimalinin çok yüksek olduğu, farklı patolojik durumlarda nasıl eksprese olduğunun bulunmasıyla pek çok nörolojik bozuklukta (nörodejenerasyon ve iskemi gibi) tedavi stratejilerinin belirlenebileceği düşünülmektedir (7).

Nitrik oksit (NO)

NO, hem proapoptotik ve antiapoptotik etkiler sergiler hem de nöronal dejeneratif ve rejeneratif olaylarda kritik faktör olarak görülmektedir. Periferik sinir lezyonundan sonra düzgün nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi hücrenin yaşaması ve iyileşmesi için gereklidir. Yapılan deneysel çalışmalarda NOS formlarının eksikliği, küçük ve orta büyüklükteki dorsal kök ganglion nöronlarında, spinal kord internöronlarında önemli kayba, daha az oranda spinal kord motor nöronlarında kayba, gecikmiş Wallerian dejenerasyona ve bozulmuş rejeneratif süreçte yol açmıştır (8).

Nöroreplasman tedavisi

Araştırmacılar, beyine transplantasyon sonrası kök hücrelerin nöral diferansiyasyonunu ve böylelikle fonksiyonun geri kazanıldığını göstermişlerdir (9). Bu sonuçlar, nörolojik hastalıklar-

da kök hücre stratejilerinin klinik uygulamaları için parlak bir gelecek hazırlamaktadır.

Kemik iliği stromal hücreleri, özel durumlarda birçok değişik hücre çeşidine diferansiye olan multipotansiyel kök hücreleri olarak bilinir. Kemik iliği stromal hücrelerini schwann hücresi fenotipine dönüştürerek SSS'ni temsilen optik sinir ve PSS'ni temsilen siyatik sinir rejenerasyonunu indüklemeye stratejileri üzerine yapılan çalışmalar da mevcuttur (10).

KAYNAKLAR

1. Douglas C. Anthony, F. Stephen Vogel. Peripheral Nervous System. In: Ivan Damjanov, James Linder, editors. Anderson's Pathology. St. Louis, Missouri: Mosby, 1996: 2799-2810.
2. L. Carlos Junqueira, José Carneiro, Robert O. Kelley. Basic Histology. 8th Edition. Lange Medical Book, 1998.
3. Fansa H, Keilhoff G. Factors influencing nerve regeneration. Handchir Mikrochir Plast Chir 2003 Mar;35(2):72-82.
4. Onteniente B, Rasika S, Benchoua A. Moleküler pathways in cerebral ischemia: cues to novel therapeutic strategies. Mol Neurobiol 2003 Feb;27(1):33-72.
5. Leininger GM, Vincent AM, Feldman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2004 Mar;9(1):26-53.
6. Carro E, Trejo JL, Nunez A. Brain repair and neuroprotection by serum insülin-like growth factor I. Mol Neurobiol 2003 Apr;27(2):153-62.
7. Aoki K, Uchihara T, Nakamura A. Expression of Apolipoprotein E in ballooned neurons-comparative immunohistochemical study on neurodegenerative disorders and infarction. Acta Neuropathol 2003 Nov;106(5):436-40.
8. Keilhoff G, Fansa H, Wolf G. Nitric oxide synthase, an essential factor in peripheral nerve regeneration. Cell Mol Biol 2003 Sep;49(6):885-97.
9. Sugaya K. Neuroreplacement therapy and stem cell biology under disease conditions. Cell Mol Life Sci 2003 Sep;60(9):1891-902.

10. Dezawa M. Central and peripheral nerve regeneration by transplantation of Schwann cells and transdifferentiated bone marrow stromal cells. *Anat Sci Int* 2002 Mar;77(1):12-25.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Fatma ÖZ ATALAY
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Bölümü
