



T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

RAT SİYATİK SİNİRİNDE EZİLME TARZI YARALANMA  
SONRASI VEN VE BUKKAL MUKOZA GREFTİ  
UYGULAMASININ ADHEZYON VE SKAR AZALTICI  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR.İKRAM ESEN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022





T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

RAT SİYATİK SİNİRİNDE EZİLME TARZI YARALANMA  
SONRASI VEN VE BUKKAL MUKOZA GREFTİ  
UYGULAMASININ ADHEZYON VE SKAR AZALTICI  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İKRAM ESEN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. CAFERİ TAYYAR SELÇUK

DİYARBAKIR-2022

## ÖNSÖZ

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında, kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle beni dinleyip bilgiler ışığında tezimin anafikrinin oluşmasına katkıda bulunan Prof. Dr. Caferi Tayyar Selçuk'a,

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi eğitim sürecinde yanımda olan bilgi ve becerilerini benimle paylaşan Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Fatih Akkoç ve Dr. Öğretim Üyesi Serkan Erbatur'a,

Bu çalışmada histolojik değerlendirmeyi yapan Prof. Dr. Engin Deveciye, Yoğun çalışma şartlarına rağmen bu çalışmada bana destek olan asistan hekim arkadaşlarıma,

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi eğitim süreci boyunca birlikte çalıştığım hekim arkadaşlarıma ve bütün yardımcı sağlık personeline,

Hayatımın her anında olduğu gibi eğitim boyunca da yanımda olan aileme,

Bu çalışmayı yaptığım süreç boyunca bana destek olan sürekli yanımda olan ve bir an olsun yalnız bırakmayan kızım Nazenin Esen teşekkür ederim.

## ÖZET

Periferik sinir yaralanması sonrası iyileşme süreci skar ve skar dışı birçok nedenden dolayı olumsuz etkilenmektedir. Skar dokuları genellikle travma ve cerrahi müdahaleler sonrasında oluşmaktadır. Adhezyon ve skar önleyici tedaviler kullanılmasına rağmen skar dokusu ve adhezyon iyileşme sürecini etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Skar ve adhezyona bağlı kompresyon nöropatileri klinik çalışmalarda sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Kompresyon nöropatilerine neden olan skar dokusu genellikle cerrahi müdahaleler ile tedavi edilmektedir ancak yapılan klinik çalışmalarda cerrahi müdahale sonrası hastaların bir kısmında semptomların devam ettiği belirtilmiştir.

Periferik sinir yaralanması sonrası skar ve adhezyon önleyici tedaviler deneysel çalışmalarda çoğunlukla kullanılmıştır. Bu çalışmalarda hyaluronik asit, çeşitli ilaçlar, amniyotik membranlar, radyasyon, carbohydrate polymer gel (ADCON-T/N) gibi ajanlar kullanılmış olup olumlu sonuçlar alınmıştır ancak bunlar hem ulaşılması güç hem de maliyetli olmaları dezavantajlarıdır. Bunun dışında otolog dokulardan ven , mukoza ve yağ grefti gibi dokular kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır ancak donör alan morbiditesi, cerrahi olarak elde edilmesi gibi dezavantajları vardır.

Periferik sinir iyileşme sürecinde deneysel olarak birçok yaralanma modeli, skar ve adhezyon önleyici tedavi kullanılmasına rağmen henüz standardize edilmiş bir tedavi protokolü yoktur. Klinik kullanımdaki karar sürecini cerrahın tecrübesi, skar önleyici ajana ulaşılabilirlik, otolog kaynaklar için oluşabilecek donör alan morbiditesi ve literatürdeki sınırlı bilgiler etkilemektedir.

Bizim yaptığımız çalışmada toplam 24 adet, 250-300 gr ağırlığında, 3 aylık dişi Spradue-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı. Sıçanların sağ siyatik sinirinde crush(ezilme tarzında) yaralanma oluşturuldu. İlk gruptaki sağ siyatik sinire femoral ven grefti konduiti kullanıldı. İkinci grupta sağ siyatik sinire bukkal mukoza konduiti kullanıldı. Üçüncü gruptaki siyatik sinir kontrol grubu olarak kullanıldı. Ratlar 4 haftalık takibin sonunda kurban edilerek makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda makroskopik olarak Peterson sınıflaması kullanıldı.Doku ve kas fasiyası üç grupta karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği mukoza ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği ven grubunda mukoza ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ )

Histopatolojik olarak ise üç grupta inflamasyon, intranöral ve ektranöral skar incelenmiştir. İnflamasyon üç grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). İntranöral ve ektranöral skar hem mukoza hem de ven grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). İntranöral ve ektranöral skar ven grubunda mukoza grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Yaptığımız çalışmada ven ve mukoza greftinin periferik sinir crush (ezilme tarzı) yaralanmalarında skar ve adhezyon azaltmak amaçlı kullanılabileceği göstermiştir. Yaralanmanın boyutu, cerrahın tercihi ve hasta onamı sonrası uygun greft materyali seçilebilir.

Anahtar Kelimeler: periferik sinir, skar, adhezyon, ven, mukoza

#### ABSTRACT

The healing process after peripheral nerve injury is adversely affected by many reasons, both scar and non-scarring. Scar tissues are usually formed after trauma and surgical interventions. Although adhesion and anti-scar treatments are used, scar tissue and adhesion are the leading factors affecting the healing process. Compression neuropathies due to scarring and adhesion are frequently encountered in clinical studies. Scar tissue that causes compression neuropathies is usually treated with surgical interventions, but in clinical studies, it has been stated that symptoms persist in some patients after surgical intervention.

Scar and anti-adhesion treatments after peripheral nerve injury have been mostly used in experimental studies. In these studies, agents such as hyaluronic acid, various drugs, amniotic membranes, radiation, carbohydrate polymer gel (ADCON-T/N) have been used and positive results have been obtained, but these are both difficult to reach and It is also challenging in terms of cost. Apart from this, tissues such as vein, mucosa and fat graft from autologous tissues have been used and positive results have been obtained, but they have disadvantages such as donor site morbidity and surgical acquisition.

Although many injury models, scar and anti-adhesion treatments have been used experimentally in the peripheral nerve healing process, there is no standardized treatment protocol yet. The decision process in clinical use is influenced by the experience of the surgeon, availability of anti-scarring agent, donor site morbidity that may occur for autologous sources, and limited information in the literature.

In our study, a total of 24 female Spradue-Dawley type rats weighing 250-300 g and 3 months old were used. The rats were divided into three groups. A crush injury was created on the right sciatic nerve of the rats. In the

first group, a femoral vein graft conduit to the right sciatic nerve was used. In the second group, buccal mucosal conduit to the right sciatic nerve was used. The sciatic nerve in the third group was used as the control group. At the end of the 4-week follow-up, the rats were sacrificed and evaluated macroscopically and histopathologically.

In our study, Peterson classification was used macroscopically. When tissue and muscle fascia were compared in three groups, no significant difference was observed ( $p>0.05$ ). When the nerve adhesion and detachment were compared between the mucosa and control groups, no significant difference was observed ( $p>0.05$ ). Nerve adhesion and separability were found to be statistically significantly higher in the vein group than in the mucosa and control groups ( $p<0.05$ ).

Histopathologically, inflammation, intraneural and extraneural scars were examined in three groups. When inflammation was compared in the three groups, no statistically significant difference was observed ( $p>0.05$ ). When intraneural and extraneural scars were compared with the control group in both mucosa and vein groups, there was a statistically significant difference ( $p<0.05$ ). No statistically significant difference was observed in the intraneural and extraneural scar vein groups compared to the mucosal group ( $p>0.05$ ).

Our study showed that vein and mucosal graft can be used to reduce scar and adhesion in peripheral nerve crush injuries. Appropriate graft material can be selected after the size of the injury, the surgeon's preference, and patient consent.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                | Sayfa No |
|----------------------------------------------------------------|----------|
| ÖNSÖZ.....                                                     | i        |
| ÖZET.....                                                      | ii       |
| İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT).....                                  | iii      |
| ŞEKİL, FORMÜL VE TABLOLAR.....                                 | vi       |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                          | 1        |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                         | 2        |
| 2.1. Sinir Sistemi.....                                        | 2        |
| 2.2. Periferik Sinir Sistemi.....                              | 2        |
| 2.2.1. Periferik Sinir Sistemi Embriyolojisi.....              | 2        |
| 2.2.2. Periferik Sinir Sistemi Histolojisi ve Fizyolojisi..... | 2        |
| 2.2.2.1. Nöronlar.....                                         | 3        |
| 2.2.2.2 Schwan hücreleri.....                                  | 4        |
| 2.2.2.3 Gangliyonlar ve Satellite hücreler.....                | 4        |
| 2.3 Sinir Yaralanmaları.....                                   | 4        |
| 2.3.1. Yumuşak Doku.....                                       | 4        |
| 2.3.2. Sinir Topografisi.....                                  | 5        |
| 2.3.3. Kan Dolaşımı.....                                       | 5        |
| 2.3.4. Sinir Yaralanmasının Temelleri.....                     | 5        |
| 2.3.5. Sinir Yaralanmasının Mekanizması.....                   | 6        |
| 2.3.6. Sinir Yaralanmasının Sınıflandırması.....               | 6        |
| 2.3.7. Sinir Yaralanmasının Sonrası Hasta Değerlendirme.....   | 7        |
| 2.3.8. Periferik Sinir Onarımı.....                            | 8        |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                        | 10       |
| 3.1. Cerrahi Teknik.....                                       | 10       |
| 3.1.1 Ven Grefti Hazırlanması.....                             | 12       |
| 3.1.2. Bukkal Mukoza Grefti Hazırlanması.....                  | 15       |
| 4. DEĞERLENDİRME.....                                          | 18       |
| 4.1. Makroskopik Değerlendirme.....                            | 18       |
| 4.2. Histopatolojik Değerlendirme.....                         | 20       |
| 4.3. İstatistiksel Değerlendirme.....                          | 22       |
| 5. BULGULAR.....                                               | 24       |
| 5.1. Makroskopik Bulgular.....                                 | 24       |
| 5.2. Histopatolojik Bulgular.....                              | 25       |
| 6. TARTIŞMA.....                                               | 26       |
| 7. SONUÇ.....                                                  | 28       |
| 8. KAYNAKÇA.....                                               | 29       |

## ŞEKİL, FORMÜL VE TABLOLAR

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1: Siyatik sinir eksplorasyonu.....                                                                | 11 |
| Resim 2: Crush yaralanmış siyatik sinir.....                                                             | 11 |
| Resim 3: Ven grefti donör alan hazırlanması.....                                                         | 12 |
| Resim 4: Ven grefti .....                                                                                | 13 |
| Resim 5: Ven greftinin crush yaralanmış bölgeye suture edilmesi.....                                     | 14 |
| Resim 6: Bukkal mukoza donör alan hazırlanması.....                                                      | 15 |
| Resim 7: Bukkal mukoza grefti.....                                                                       | 16 |
| Resim 8: Bukkal mukoza greftinin crush yaralanmış siyatik sinire tüp şeklinde suture edilmesi.....       | 17 |
| Resim 9: 1 ay sonra kas ve fasia görünümü.....                                                           | 18 |
| Resim 10: 1 ay takip süresi sonunda ven grefti bulunan grupta siyatik sinir eksplorasyonu.....           | 19 |
| Resim 11: 1 ay takip süresi sonunda bukkal mukoza grefti bulunan grupta siyatik sinir eksplorasyonu..... | 19 |
| Resim 12: Kontrol grubu histopatolojik görüntüsü.....                                                    | 21 |
| Resim 13: Ven grubu histopatolojik görüntüsü.....                                                        | 22 |
| Resim 14: Bukkal mukoza grubu histopatolojik görüntüsü.....                                              | 23 |
| Tablo 1: Petersen tarafından yapılan sayısal sınıflama.....                                              | 18 |
| Tablo 2: Ekstranöral fibrozis sınıflaması.....                                                           | 20 |
| Tablo 3: İntranöral fibrozis sınıflaması.....                                                            | 20 |
| Tablo 4: Makroskopik Değerlendirme.....                                                                  | 23 |
| Tablo 5: Histopatolojik Değerlendirme.....                                                               | 24 |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinir yaralanması sonrası iyileşme sürecini skar ve skar dışı birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Periferik sinir sisteminin etrafında olan skar dokuları genellikle travma ve cerrahi müdahaleler sonrasında oluşmaktadır. Periferik sinir yaralanması sonrası oluşan skar dokusu ve adhezyon fonksiyon bozukluğu ve ağrının eşlik ettiği kompresive nöral sendroma neden olur. Skara bağlı oluşan kompresive nöral sendromun en sık nedeni cerrahi müdahalelerdir(1,2). Kompresyon nöropatilerde tedavi olarak dekompresyon yapılmaktadır. Karpal tunel sendromu sonrası yapılan median sinir dekompresyonunda %7-20 semptomların devam ettiği bildirilmiştir (2,3). Bu nedenle periferik sinir yaralanmaları yaşam kalitesi önemli miktarda azaltmaktadır(4). Skar ve adhezyonu önleyici tedavilerle ilgili klinik çalışmalarda yoktur. Bu tedaviler üzerine birçok deneysel çalışma olmakla birlikte henüz bir tedavi protokolü bulunmamaktadır(5-7).

Yapılan deneysel çalışmalarda skar oluşturmak için sinir ve sinir etrafındaki dokular kullanılmıştır. Direkt sinir dokusunun için mekanik, kimyasal ve termal uygulamalarla skar oluşturulmuştur(8-10). İndirekt olarak sinir çevresindeki dokuları hasarlayarak skar oluşturulmuştur(11,12).

Sinir yaralanması sonrası skar hem intranöral hem de extranöral oluşabilmektedir. İnanöral skar endnörium ve perinöral bölgelerde oluşmaktadır. Ekstranöral skar epinöral bölgede oluşmaktadır(13).

Ekstranöral ve intranöral skar travma, cerrahi ve sistemik hastalıklara bağlı gelişebilmektedir. Diyabet, tiroid hastalıkları, alkol kullanımı ve artritler kompresyon nöropatlere neden olabilmektedir(14).

Kompresyon nöropatilerde sinirde gözlenen patolojik değişiklikler; erken evrede vasküler yapı bozulur. İlerleyen dönemlerde fibrozisin eşlik ettiği perinöral ödem segmental demiyelinizasyon meydana gelir. Daha sonra wallerian dejenerasyon meydana gelir. Bu süreç kompresyonun miktarına ve süresine bağlı olarak değişebilir(14,15).

Biz bu çalışmada klinik çalışmalarda kullanılabilecek iki otolog dokuyu(ven ve bukkal mukoza) ve kliniklerde sık görülen bir yaralanma modeli ile oluşturulan bir skar ve adhezyon üzerindeki etkinliklerini karşılaştırdık.Ezilme tarzı yaralanmalar klinikte sıklıkla karşılaşılmaktadır. Fakat literatürde bu yaralanma modeli ile ilgili çalışmaların yeterli olmadığını gözlenmedik. Literatürdeki deneysel çalışmalarda daha çok düzgün kesi şeklinde sinir yaralanmaları kullanılmıştır. Otolog dokular(ven ve bukkal mukoza) klinik çalışmalarda arter onarımları, hipospadias gibi operasyonlarda kullanılmaktadır. Bu nedenle klinik deneyimin olduğu kolay erişilebilen dokulardır. Yaptığımız literatür taramasında ezilme tarzında yaralama sonrası bu otolog dokular kullanılarak yapılmış kapsamlı ve standardize edilmiş deneysel bir çalışma modeli olmadığını gördük. Bu nedenle yaptığımız bu çalışmanın ilerleyen süreçte klinik ve prelinik çalışmalara katkı sunacağını düşünmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sinir Sistemi

Sinir sistemi, vücutta bulunan milyonlarca nöron ve yardımcı hücrelerden oluşan kompleks bir sistemden oluşur. Nöronlar farklı görevlerde özelleşmekle birlikte birden çok nöronla bağlantı kurarlar. Anatomik olarak sinir sistemi; merkezi ve periferik sinir sistemi olarak ikiye ayrılmaktadır. Santral sinir sistemi beyin ve spinal korddan oluşur. Periferik sinir sistemi kranial sinirler, spinal sinirler ve gangliyonlardan oluşur. Yardımcı hücreler, merkezi sinir sisteminde glia hücreleri ve periferik sinir sisteminde schwann hücreleri bulunur. Bu hücreler nöronların korunmasında, beslenmesinde ve uyarı iletiminde görev alırlar.(16,17).

Nöronlar çevredeki uyarılara sitoplazmadaki iyonik gradienti değiştirerek cevap verirler. Buna elektriksel potansiyel adı verilir. Uyarı durumunda bu iyonik gradient değişerek nöron tarafından elektriksel impulsa dönüştürülür. Böylece uyarı distaldeki alıcı alanlara iletilir (16,17).

### 2.2. Periferik Sinir Sistemi

#### 2.2.1. Periferik Sinir Sistemi Histolojisi

Sinir sistemi embriyogenezin üçüncü haftasında ektodermden gelişir. Başlangıçta nöral plate oluşur. Nöral plâtelere birleşerek nöral fold yapısını oluşturur. Nöral foldlar yükselip orta hatta katlanarak nöral tüp yapısını oluşturur. Nöral birleşme sefalik bölgede başlar sefalik ve kaudal bölgelere devam eder. Nöral tüpün ilk kısmı genişleme ile ön beyin(prosencefalon), orta beyin(mezencefalon) ve arka beyin(rombensefalon) yapılarını oluşturur. Kapanmış olan nöral tüpün etrafında yalancı çok katlı epitel şeklinde organize olmuş nöroepitelyal hücreler bulunur. Nöral oluk aşamasında ve hemen sonrasında hızlıca bölünürler. Nöral tüp aşamasında farklılaşarak nöroblastları oluştururlar. Nöroepitelyal tabakanın etrafında olan manto tabakasını oluştururlar. Manto tabakası daha sonra omuriliğin gri maddesini oluşturur. En dıştaki marjinal tabaka manto tabakasından çıkan sinir liflerini içerir. Sinir lifleri daha sonra midelin ile kaplanınca beyaz renkte görülür(18,19).

#### 2.2.2. Periferik Sinir Sistemi Histolojisi ve Fizyolojisi

##### 2.2.2.1.Nöronlar

Santral ve periferik sinir sisteminin fonksiyonel temel bileşeni nöronlardır. Nöronlar; hücre gövdesi, dendrit ve aksondan oluşur. Hücre gövdesi; çekirdek, organellerden meydana gelir. Dendritler, hücre gövdesinin oluşturduğu birden fazla sayıdan oluşan yapılardır. Sinaps bölgesinde gelen uyarıyı almakla görevlidirler. Aksonlar, hücre gövdesinden çıkan ve sinaps bölgesine uyarıları ileten yapıdır. Sadece bir adet akson bulunur. Nöronlar farklı boyutlarda ve şekillerde olabilmektedir(16-18).

Nöronlar gövdeden çıkan uzantılarına(akson ve dendrit) göre sınıflandırılmaktadır. Multipolar nöronlar, bir akson iki veya daha fazla

dendritten oluşur. Bipolar nöronlar, bir akson ve bir dendritten oluşur. Unipolar nöronlar veya pseudounipolar nöronlar, gövdeden tek uzantı çıkar sonrasında iki ayrı dala ayrılır. Anaksonik nöronlar, gövdeden birden fazla uzantı çıkar. Bunlar dendrittir akson bulunmaz. Bu nöronlar aksiyon potansiyeli üretmez. Komşu nöronların elektriksel potansiyellerini düzenlerler. Nöronların çoğu multipolar nöronlardan oluşur. Bipolar nöronlar, retina, olfaktor mukoza, kohlear ve vestibular gangliyonlarda bulunur. Pseudounipolar nöronlar, spinal gangliyonlarda bulunur(16-18).

Nöronlar fonksiyonel olarak ikiye ayrılırlar. Duyu nöronları, vücuttaki reseptörlerden gelen uyarıları alırlar. Motor nöronlar, alıcı doku ve organlara uyarıları iletirler. Motor nöronlar ikiye gruba ayrılırlar. Somatik motor nöronlar, iskelet kasları gibi istemli çalışan dokuları uyarırlar. Otonomik motor nöronlar, kalp ve solunum kasları gibi istem dışı organları uyarırlar. Otonomik nöral sistem, sempatik, parasempatik ve enterik sistemden oluşur. Sempatik ve parasempatik sistem merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilirken, enterik sistem biraz daha bağımsız çalışmaktadır. Otonomik nöral sistem endokrin sistem ve merkezi sinir sistemi bölümleri tarafından kontrol edilir (16-18).

Hücre gövdesi organellere göre orantısal olarak büyük bir çekirdek, organeller ve sitoplazmadan oluşur. Sitoplazmada gelişmiş bir kaba endoplazmik retikulum etrafında da ribozomlar bulunur. Kaba endoplazmik retikulum etrafında ribozomlar bazofilik kümeler olarak görünürler. Motor nöronlarda bazofilik kümeler yoğun olarak bulunmaktadır. Golgi cisimciği sadece gövdede bulunur. Mitokondri gövde bulunur fakat aksonda daha yoğun olarak bulunmaktadır (16-18).

Dendritler, hücre gövdesinde çıkan ağaç gibi dallara ayrılan kısa ve künt yapılardır. Dendrit sayısı nöronun sinaps sayısını ve iletebileceği uyarı sayısı belirler. Hücre gövdesine benzer yapıdaki nörofilament yapıları dendritlerde fazla miktarda bulunur. Dendrit çıkıntılarının sayısı beyin plastisitesi ile orantılır. Öğrenme, bellek ve hatırlama gibi fonksiyonlarda rol oynar (16-18).

Aksonlar, farklı boyut ve çaplarda olabilirler. Aksonlar, hücre sitoplazmasının piramidal şekil aldığı akson tepeciği adı verilen bölgeden çıkarlar. Dış zarına aksolemma, içeriği aksoplazma olarak adlandırılır. Bu bölgede iyon kanalları bulunur. Bu bölge bir uyarının değerlendirildiği bölgedir. Aksonlar dendritlere göre daha uzun ve daha az dallanan yapılardır. Aksonun sinaps bölgesindeki dallanmaların ucunda genişlemer mevcuttur. Aksonda, mikrotübüller, mitokondriler ve düz endoplazmik retikulum bulunur. Aksonlarda moleküller iki yönlü taşınabilirler. Hücre gövdesinde sentezlenen organeller ve makromoleküller anterograd olarak taşınırken, endositozla alınan moleküller retrograd olarak taşınır. Bu taşınma sırasında kinezin, dynein gibi birçok protein rol oynamaktadır (16,17,20).

Sinirsel uyarılar bir nörona dendrit yoluyla ulaştığında eşik değerin üzerindeyse akson tepeciğinde elektrokimyasal süreç başlatılır. Aksiyon potansiyeli, Na/K kanalları tarafından akson membranı boyunca iyonların geçişi ile oluşturulan bir depolarizasyon dalgasıdır. Aksonun dinlenme anında -65mV luk bir elektriksel potansiyele sahiptir. Bu elektriksel potansiyeli Na/K ATPaz pompaları sağlamaktadır. Hücre içi Na seviyesi hücre dışının onda biri seviyesinde bulunmaktadır. K seviyesi hücre içinde daha yüksektir. Eşik değeri aşan bir uyarı olduğunda, hücre dışından içine doğru Na girişi olur.

Hücre içindeki elektriksel yük +30 mV pozitif elektriksel yükü depolarize olur. Depolarizasyon sonrasında Na kanalları kapanır ve K kanalları açılarak hücre içine geçiş başlar ve dinlenme potansiyeline döner. Bu süreç yaklaşık bir milisaniyeden daha kısa kadar sürer. Depolarizasyon dalgası akson boyunca devam eder. Sinaptik aralığa ulaştığında nörotransmitterlerin salınmasını sağlar (16,17,20).

Sinapslar, bir nörondan başka nörona veya alıcı bölgeye nöral uyarının iletiildiği yerdir. Presinaptik nöron tarafından oluşturulan elektriksel ileti sinaptik aralıkta kimyasal bir iletiye dönüştürülerek alıcı bölgeye ulaştırılır. Elektriksel impuls presinaptik nöronda Ca akışını başlatır ve bu durum nörotransmitter salınımını tetikler. Nörotransmitterler alıcı nörondaki reseptörleri uyarak iyon kanallarının açılmasını ve postsinaptik nöronun depolarize olmasını sağlar. Bu süreç sonunda nörotransmitterler ortamdaki uzaklaştırılır. İki çeşit sinaps bulunmaktadır. Uyarıcı sinapslardan gelen nörotransmitterler Na kanallarını açarak postsinaptik nöronun depolarizasyon gerçekleştirir. İnhibitor sinapslardan salınan nörotransmitterler salındığında Cl kanalları açılarak postsinaptik nöron hiperpolarize olur ve depolarizasyona daha dirençli hale gelir. Merkezi sinir sisteminde bulunan başlıca nörotransmitterler; epinefrin, norepinefrin, dopamin gibi ketakolaminler ve GABA, glisin, glutamat, serotonin gibi peptitler bulunmaktadır. Kas bölgelerindeki sinapslarda asetilkolin bulunmaktadır (16,17,20).

#### 2.2.2.2.Schwan Hücreleri

Periferik sinir sisteminde bulunurlar. Nöral krestin farklılaşması ile oluşurlar. Nöronların midelin kılıf yapısını oluştururlar. Bir schwan hücresi sadece bir aksonun miyelin kılıfını oluşturur. Yalıtımı sağlayarak uyarıların daha hızlı iletilmesini sağlarlar (16,17).

#### 2.2.2.3. Gangliyonlar ve Sattelit Hücreler

Gangliyonlar, periferik sinir sisteminde nöron gövdelerinin bulunduğu yapılardır. Sattelit hücreler nöral krestten köken alan ve gangliyonların üzerini örten yapılardır. Bu yapıların desteklenmesi ve beslenmesinde görev alırlar (16,17).

### 2.3. Sinir Yaralanmaları

#### 2.3.1. Yumuşak Doku

Yaralanmamış periferik sinir hücreleri miyelinli veya miyelinsiz olabilirler. Her aksonun etrafında kollajen lifler bulunur(endonörium). Aksonlar bağ doku kılıfları ile fasiküllere ayrılırlar(perinörium). Fasiküllerin arasındaki bağ dokusu internal epinörium, dış kısmındaki kalın bağ dokusu eksternal epinörium olarak adlandırılır. Epinörium dışındaki yumuşak areolar doku mezonörium olarak adlandırılır. Mezonörium, ekstremitelerdeki periferik sinirlerin ekskürsiyonunda önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda median sinirin ekskürsiyonunun bilek seviyesinde fleksiyon ve hafif ekstansiyonda 9.6 mm olduğu gösterilmiştir. Median ve ulnar sinirin dirsek fleksiyonunda ekskürsiyonu sırası ile 7.3 mm ve 9.8 mm olarak bulunmuştur (22,23,24,25,26).

Perinöral tabaka, aksonlar arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Perinöral tabaka seçici geçirgen tabaka oluşturur. Endonöral tabakanın etrafında gevşek jelatinöz kollajen matriksten oluşur. Gerilme direncinin bir kısmını endonöriyum oluşturmaya rağmen gerilme direnci asıl oluşturan epinöriyumdur. İntranöral ve ekstranöral bağ dokusu farklı sinirler ve aynı sinir için farklı anatomik bölgelerde farklılıklar gösterir. Yüzeysel sinirler eklem bölgelerinden geçerken bağ dokusu miktarında artış olur. Siyatik sinir kalça eklem bölgesinde çevresindeki bağ doku %87 oranında artış gösterir (22,23).

### 2.3.2. Sinir Tomografisi

Sinirler ekstremitelerde monofasiküler yapıdadır. Duyu ve motor sinirler tek fasikül içinde bulunmaktadır. Ekstremitelerde distale doğru periferik sinirler tomografisi daha organize hale gelmektedir. Ekstremitelerin proksimal kısımlarda yoğun bir pleksus oluşumu vardır. Bu pleksus oluşumu distale doğru gidildikçe azalmaktadır. Ekstremitelerde proksimallerinde motor ve duyu sinirleri ayırt etmek için sinir tomografisi kullanılır, intraoperative stimülasyon ile de sinirler ayrılabilir. Periferik sinir tomografisi doğru anlaşıldığında, cerrahi onarım yaparken duyu ve motor sinirler doğru hizalanacağından iyileşme sonuçları optimal düzeyde olacaktır (22,23,28,29).

### 2.3.3. Kan Dolaşımı

Periferik sinir sisteminde kan dolaşımı intrinsik ve ekstrinsik sistemden sağlanır. İntrinsik sistem perinöral tabaka da, ekstrinsik sistem sinirlerin dışında küçük vasküler yapılar aracılığı ile olur. Eksternal vasküler sistem mezonöriyum içinde seyrederek ve perinöral bölge ile vasa nervorumlar aracılığı ile bağlantılıdır. Periferik sinirlerde merkezi sinir sisteminin devamı şeklinde olan bir bariyer sistemi vardır. Kan sinir bariyeri, internal epinöriyum ve endonöriyum çevresindeki vasküler yapıların endotelinden oluşur (22,23,30,31).

Kan-sinir bariyeri vasküler yapıların hasarlanmasına bağlı bozulduğunda perinöral aralıkta basınç artışı olur. Endonöral boşlukta lenfatik dolaşım hasarından dolayı kalıcı ödem gelişir. Kan-sinir bariyeri bozulduğunda sıvı ve proteinler vasküler yapıların dışına çıkar. Bu durumda ödem artışına sebep olur (22,23,30,31).

### 2.3.4. Sinir Yaralanmasının Temelleri

Travma sonrası periferik sinirin proksimal ve distal bölgelerinde spesifik değişiklikler meydana gelir. Proksimal bölgede sinir yaralanmasının tetiklediği nörotrofik faktör salınımına bağlı rejenerasyon başlar. Proksimal güdükten çok sayıda akson çıkar. Miyelinli nöronlarda ranvier boğumlarındaki midelin kılıflar içinde ilerleyerek hedef bölgeye ulaşır. Distal bölgede wallerian dejenerasyon meydana gelir. Schwan hücreleri, fibroblastlar ve hasarlı aksonlar fagositler tarafından ortadan kaldırılır. Schwan hücreleri, regeneratif aksonların hedef bölgeye ulaşmasını sağlayan endonöral bir tüp yapısıdır (22,23,32,33,34).

Periferik sinir iyileşmesi ve olası rekonstrüksiyon seçenekleri için, yaralanma şekli, zamanı, bölgesi ve ayrıntılı muayene yapılmalıdır. Motor

sinirlerde kaslardaki zayıflama, duyu sinirlerde iki nokta diskriminasyonu uygun testlerle belirlenmelidir (22,35).

Sinir yaralanması sonrası degenerasyon ve regenerasyon aşamalarında nötrofik faktörler kilit rol oynar. Nörotrofik faktörler; NGF(Nerve growth factor), brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor ve benzeri faktörlerden oluşur. NGF, hedef bölgeden sentezlenerek retrograd olarak nöron gövdesine taşınır. Bu şekilde nöronun normal fonksiyonlarını sürdürmesini sağlar ve hücre ölümünü engeller (37,38,39).

#### 2.3.5. Sinir Yaralanmalarının Mekanizmaları

Periferik sinir yaralanması sonrası iyileşme süreci sadece yaralanma şekline bağlı değildir. Kişinin yaşına, ek hastalıklara, ekstremitedeki yaralanma seviyesi gibi faktörlere bağlıdır. Yüksek enerjili travmalar ve yaralanmanın nöron hücre gövdesine yakın olması nöronun ölümüne sebep olabilir. Çocuklarda sinir iyileşmesi sonuçları, erişkin ve yenidoğanlara oranla daha iyi olmaktadır. En kötü sinir iyileşme sonuçları, proksimal seviye motor nöron yaralanmalarda görülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda motor nöronların %60-70' ini kapsadığında sonuçlar yıkıcı olabilmektedir. Proksimal sinir güdüğünün olmadığı yaralanmalarda distal güdük alanına sinir transferleri yapılmaktadır (22,23,40,44).

Gerilim tipi sinir yaralanmaları en sık görülen yaralanma tipidir. Sinirlerin etrafındaki endonöral yapı, kollojenden oluşan elastik yapıdır. Fakat gerilime gücü fazla olursa sinir tam kat ayrılma görülebilir (22,40,44).

Laserasyon tipi sinir yaralanmaları, sık görülen bir yaralanma tipidir. Bazı serilerde ciddi yaralanmaların %30'unu oluşturduğu gösterilmiştir (22,40,44).

Kompresyon tipi sinir yaralanmaları, üçüncü sıklıkta görülen sinir yaralanma şeklidir. Kompresyon yaralanmaları sinir radikal olarak basıya uğrar. Sinirde tam kat bir ayrılma gerçekleşmez. Tuzak nöropatileri bu grupta değerlendirilmektedir. Sinir devamlılığı olmasına rağmen total motor ve duyu kaybı olabilmektedir. Sinir yaralanmasına bağlı oluşan hasarın sebebi, bası ve buna bağlı oluşan iskemidir (22,40,41).

#### 2.3.6. Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Sinir yaralanmaları Seddon ve Sunderland tarafından 1947 ve 1951 yıllarında sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma sinir iyileşmesi ve onarımı için bir kılavuz görevi görmektedir. Seddon sınıflandırmasında nöropraksi, aksonometzis ve nörotmezis olarak sınıflandırılmıştır. Sunderland sinir yaralanmalarını derece 1(nöropraksi), derece 2,3,4(aksonometzis) ve derece 5,6(nörotmezis) olarak sınıflandırmıştır (22,42,43).

Nöropraksi(sunderland derece 1), sinirde iskemiyeye bağlı segmental demiyelinizasyon olmakla birlikte aksonal ve yumuşak doku kılıfında bütünlük bozulmamıştır. Lokalize bir iletim bloğu olabilir fakat aksonal bütünlük korunmuştur. Rejenerasyon gerek yoktur. İyileşme sürecinde remiyelinizasyon olur bu süre 12 hafta sürebilir. Turnike kullanımına bağlı akut sinir kompresyonları 12 hafta içinde düzelir. Kronik ve radyasyona bağlı

sinir kompresyonu için genellikle cerrahi dekompresyon gerekmektedir (22,42,43).

Aksonometzis(sunderland derece 2), aksonal bütünlük bozulmuş fakat yumuşak doku kılıfı intakt yapıdadır. Distal segmentte wallerian dejeneration olur. Proksimal segmentte rejeneration başlar. Sinir liflerinin rejenerasyonu ayda 1 inç(2,5 cm) olur. İyileşme sürecinde rejenerasyon tamamlanıncaya kadar komşu aksonlardan yaralanan sinirin innerve ettiği hedef bölge ile sinaps yaparak geçici süre uyandırabilir (babysitter). Rejenerasyon süreci Tinel testi ile takip edilebilir (22,42,43).

Üçüncü derece sinir yaralanmaları, aksonal bütünlük bozulmuştur. Buna endonöral hasarda eşlik eder. Endonöral fibrozis meydana gelir ve bu durum rejenerasyona uğrayan liflerin hedef bölgeye ulaşmasını olumsuz etkiler. Bu bölgeye cerrahi dekompresyon gerekebilir. Sinir yaralanmasının miktarına ve seviyesine bağlı olarak fonksiyonel sinir iyileşmesi mümkün olabilir. Bu yaralama sonucundaki iyileşme cerrahi onarımlardan daha iyi olmaktadır.

Dördüncü derece sinir yaralanmalarında spontan iyileşme mümkün değildir. Cerrahi dekompreasyon nöroma eksizeyonu ve sinir grefti ile onarım gerekmektedir (22,42,43).

Beşinci derece sinir yaralanması, akson ve yumuşak doku kılıfının bütünlüğünün bozulduğu durumları ifade eder. Cerrahi onarım gerektirir.

Altıncı derece sinir yaralanması, sinirin aynı segmentinde farklı yaralanma çeşitlerinin bulunmasıdır. Burada tedavi sinir yaralanmasının şekline göre karar verilmelidir (22,42,43).

#### 2.3.7. Sinir Yaralanması Sonrası Hasta Değerlendirme

Hasta değerlendirirken iyi bir anamnez alınmalı böylece yaralanma şekli ve verdiği hasar hakkında bilgi sahibi olmak mümkün olur. Hastanın sistemik hastalıkları ve hastaya özgü koşullar göz önünde bulundurulmalıdır. Sinir yaralanmaları sonrası değerlendirme için bir çok test geliştirilmesine rağmen altın standart bir test yoktur.

Sinir yaralanması sonrası duyu muayenesi için birden çok test geliştirilmiştir altın standart sayılabilecek bir test yoktur. Kullanılan testler; hafif dokunma, titreşim testi, iki nokta diskriminasyon testi, cilde basınç uyalama testi ve kompresyon provakasyon testleri sayılabilir. Kompresyon testleri, sinir sıkışmasına bağlı şikayeti olan hastalara erken dönemde yapılır (45,46,47).

Sinir yaralanması sonrası motor fonksiyonları değerlendirmek için birçok test tanımlanmıştır. Bunlar; kastaki atrofi görsel olarak değerlendirilebilir(hafif, orta veya şiddetli ), el dinamometreleri, sıkma testi, pinch testi ve grade sistemi kullanılmaktadır. Grade sistemi sinir yaralanmaları sonrası motor fonksiyonu değerlendirmek için kullanılır. İlk olarak 1943'te İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) tarafından kas gücü 0 dan 5 kadar olacak şekilde standardize edilmiştir.(M0: kasılama yok, M1: proksimal kaslarda gözle görülecek şekilde kontraksiyon, M2: proksimal ve distal kaslarda gözle görülür kontraksiyon, M3:tüm önemli kasların proksimal ve distalinde dirence karşı kontraksiyon, M4: tüm sinerjisi ve bağımsız kasların fonksiyonlarında geri dönüş, M5: tamamen iyileşme) (49-51).

Periferik sinir yaralanmaları sonrasında elektrodiagnostik muayene yapılmalıdır. Fakat elektrodiagnostik muayene anamnez ve fizik muayenenin

alternatifi değildir. Sinir yaralanmasının tanısı ve yeri hakkında fizik muayene nin yerini alamaz. Elektrodiagnostik muayene sinir iletim çalışmaları, EMG(elektromiyografi) ve spesifik çalışmalardan oluşur. Sinir iletim çalışmaları üç gruba ayrılır (duyu, motor, miks tip). Sinir iletim çalışmaları cilde yerleştirilen elektrotlardan verilen elektriksel uyarı ile aksiyon potansiyeli oluşturulur. Duyu ve mikst tipte kayıt için yerleştirilen elektrotlar çalışılan sinir üzerine yerleştirilirken, motor tipte motor ünite üzerine yerleştirilir (52-53).

#### 2.3.8. Periferik Sinir Onarımı

Kesici alet yaralanmaları ve sinirin tam kat kesildiğinden şüphe duyulan durumlarda eksplorasyon ve onarım geciktirilmeden yapılmalıdır. Cerrahinin zamanlaması birden çok faktöre bağlıdır. Bunlar; hastanın genel durumu, ek yaralanmalar, komorbiditeler, yaralamanın seviyesi ve hastanenin fiziki koşullarını içerir. Sinir yaralanmasından sonraki ilk 72 saatte yapılan cerrahi primer onarım, 72 saat-1 hafta arasında yapılırsa gecikmiş primer ve 1 haftadan sonra yapılırsa sekonder onarımdır. İlk 72 saate onarım yapılırsa sinirde daha az retraksiyon, skar ve gerilim olur. Avülsiyon, ezilme ve künt sinir yaralanmalarında spontan iyileşme olabileceğinden takip edilebilir. EMG(elektromiyografi), sinir yaralanmasından 8 ile 12 hafta sonra yapılmalıdır. Kas fonksiyolardaki iyileşme EMG(elektromiyografi) de klinik bulgulardan önce görülür. Sinir iyileşmesindeki hız ortalama 1mm/gün olarak gerçekleşir (22,54,55).

Sinir onarımları, epinöral ve fasiküller onarım olarak ikiye ayrılır. Küçük çaptaki sinirlerde epinöral onarım önerilirken, büyük çapta ve sinir tomografisi bilinen sinirlerde fasiküller onarım önerilmektedir (56,57).

Sinir onarımları, hem primer hem de sekonder onarımlarda en sık uç uca onarım tekniği tercih edilmektedir. Uç yan onarım tekniği de kullanılmaktadır. İki çeşit uç yan onarım tekniği mevcuttur. Geleneksel ve supercharge uç yan onarım tekniği tercih edilebilmektedir (58).

Sinir onarımları gerilimsiz olacak şekilde yapılmalıdır. Aşırı gergin onarıma bağlı skar sinir rejenerasyonunu bozmaktadır. Sinir primer onarımı mümkün değilse alternatif rekonstrüksiyon seçenekleri değerlendirilmelidir. Proksimal ve distal sinirde defekti 5 mm den az olursa, sinirin elastikiyetinden faydalanarak mobilize edilerek primer onarım yapılabilir. Sinirdeki defekt fazla ve gerilim olmadan onarım mümkün değilse; otogreftler, allogreftler, asellüler allogreftler, sinir konduitleri ve sinir transferleri diğer rekonstrüksiyon seçenekleridir (59-61).

Sinir konduitleri, regeneratif sinir liflerini hedef bölgeye ulaşmasını sağlayan bir tüp yapısıdır. Biyolojik sinir konduitler; ven, mukoza, arter, kollajen ve birçok farklı dokudan oluşan yapılardır. Sentetik sinir konduitleri de kullanılabilir. Sinir konduitleri küçük çaplı, kritik öneme sahip olmayan ve duyu sinirlerde kullanılır (62,63).

Sinir otogreftleri sinir defektlerinin onarımında altın standart olarak kabul edilir. Sinir rejenerasyonunda önemli yere sahip schwann hücrelerini içerir. Otoimmün yanıtı neden olmazlar. Sinir grefti için sinir defektinin miktarı hakkında net bir konsensus bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda 20 cm altındaki defektlerde kullanılabileceği belirtilmektedir. Taylor ve Ham 1976 yaptığı çalışmada sinir grefti ile vaskülarize sinir grefti ile yapılan bazı

Çalışmalarda anlamlı fark bulunamamıştır. Sinir grefti ne kadar ince olursa sonuç o kadar iyi olmaktadır. Çünkü greftin vaskülarizasyonu daha iyi olmaktadır. Kalın sinir greftlerinde, vaskülarizasyon yeterince sağlanamamasından dolayı greftin merkezinde nekroz gelişebilir. Doi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yumuşak doku defekti ile birlikte 6 cm den fazla defekt varsa vaklarize sinir grefti kullanımını önermektedir. Sinir otogreftinin dezavantajı alındığı alanda skar, ağrı ve duyu defisiti gelişmektedir (22, 59,63,64,65,66).

Allogreftler, sınırlı otogreft kaynağı olduğundan önemli yere sahiptir. Taze kadavradan elde edilen allogreftler sinir defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılır. Sinir rejenerasyonunda geçici bir yapı görevi görür. Allogreftler geçici bir süre immnspressif kullanımı gerektirmektedir. Allogreftlerin avantajı donör alan morbiditesinin olmamasıdır. Aselller allogreftler, allogreftlerin çeşitli işlemlerden geçirilerek donör alana ait hücrelerden arındırılmasıdır. Böylece immnspressif ilaç kullanımı ihtiyacı ortadan kalkmış olur(67).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi hayvan deneyleri etik kurulundan alınan 09.09.2021 tarihli 2021/25 nolu onay ile başlandı. Çalışma Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM) gerçekleştirildi. Çalışmada toplam 24 adet, 250-300 gr ağırlığında, 3 aylık dişi Spradue-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 4 hafta boyunca 12 saat aydınlık 12 saat karanlık bir ortamda 21(+/-3C) derece ısıda ve %60-70 nemli ortamda takip edilmiştir. Sıçanlar standart sıçan yemi ile beslenmiştir. Bütün işlemler tek cerrah tarafından gerçekleştirildi. Sıçanlar üç gruba ayrıldı 24 sıçanın sağ siyatik sinirinde crush(ezilme) tarzında yaralanma oluşturuldu. İlk gruptaki sağ siyatik sinire femoral ven grefti konduiti kullanıldı. İkinci grupta sağ siyatik sinire bukka mukoza konduiti kullanıldı. Üçüncü grup kontrol grubu olarak kullanıldı. Ratlar 4 haftalık takibin sonunda sakrifiye edilerek makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Anestezi olarak intramüsküler ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylazine 7 mg/kg dozda uygulandı.

#### 3.1. Cerrahi Teknik

Ratlara anestezi uygulandıktan sonra siyatik sinir içeren sağ ve sol gluteal bölgeleri %10' luk providon iyot ile sterilize edildi. Ratın sırt orta hattı ile femur başı arasından çizilen çizginin ortasından yapılan vertikal insizyon yapıldı. Siyatik sinir disseksiyonu mikroskop ve mikrocerrahi aletler kullanılarak yapıldı. Gluteus maksimus ve biceps femoris arasından künt disseksiyon yapıldı. Siyatik sinir ischium ile sakral kemiğin dorsali arasındaki olukta bulundu. Siyatik notchdan itibaren 10 mm ilk sinir segmenti ortaya kondu. 5 mm siyatik sinir segmenti portegü(Aesculap BM066R) ile crush(ezilme) yaralanma oluşturuldu. Portegü 60 saniye boyunca sonuna kadar kapatıldı. Kapama tabakalar halinde kapatıldı. Kas ve fasiya tabakası 6/0 poliglaktik asit (Vycryl) suture edildi. Cilt 5/0 polipropilen kapatıldı.



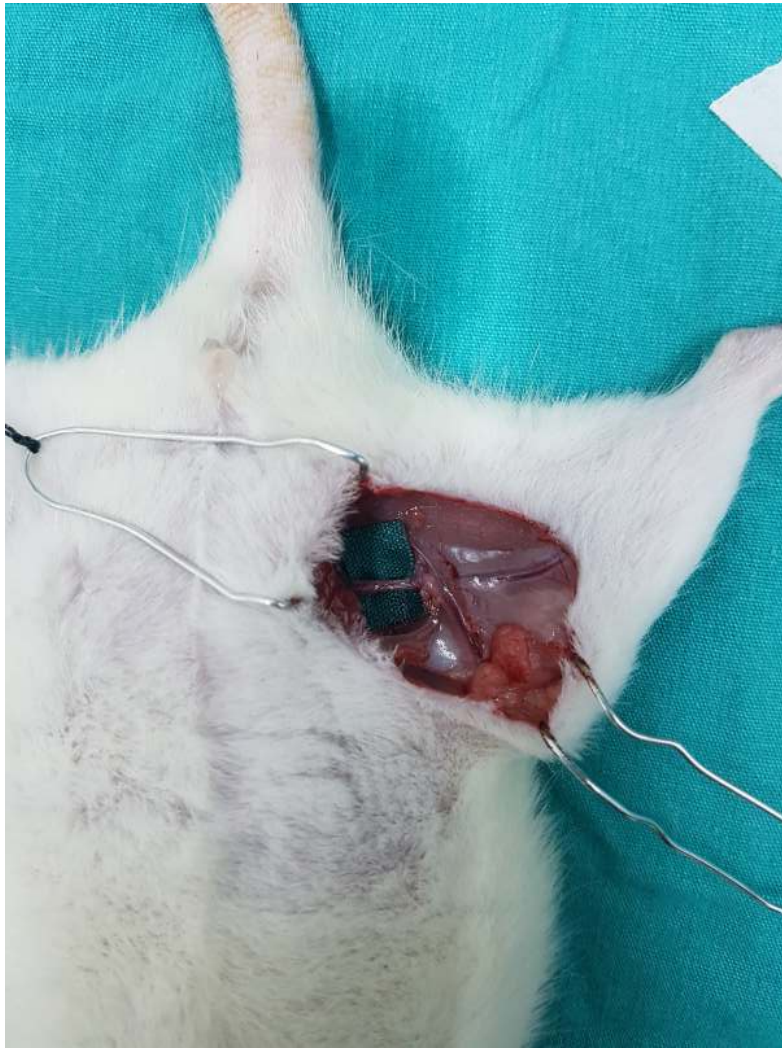
Resim 1:Siyatik sinir eksplorasyonu



Resim 2: Siyatik sinirin crush(ezilme tarzında) yaralanma sonrası

### 3.1.2. Ven Grefti Hazırlanması

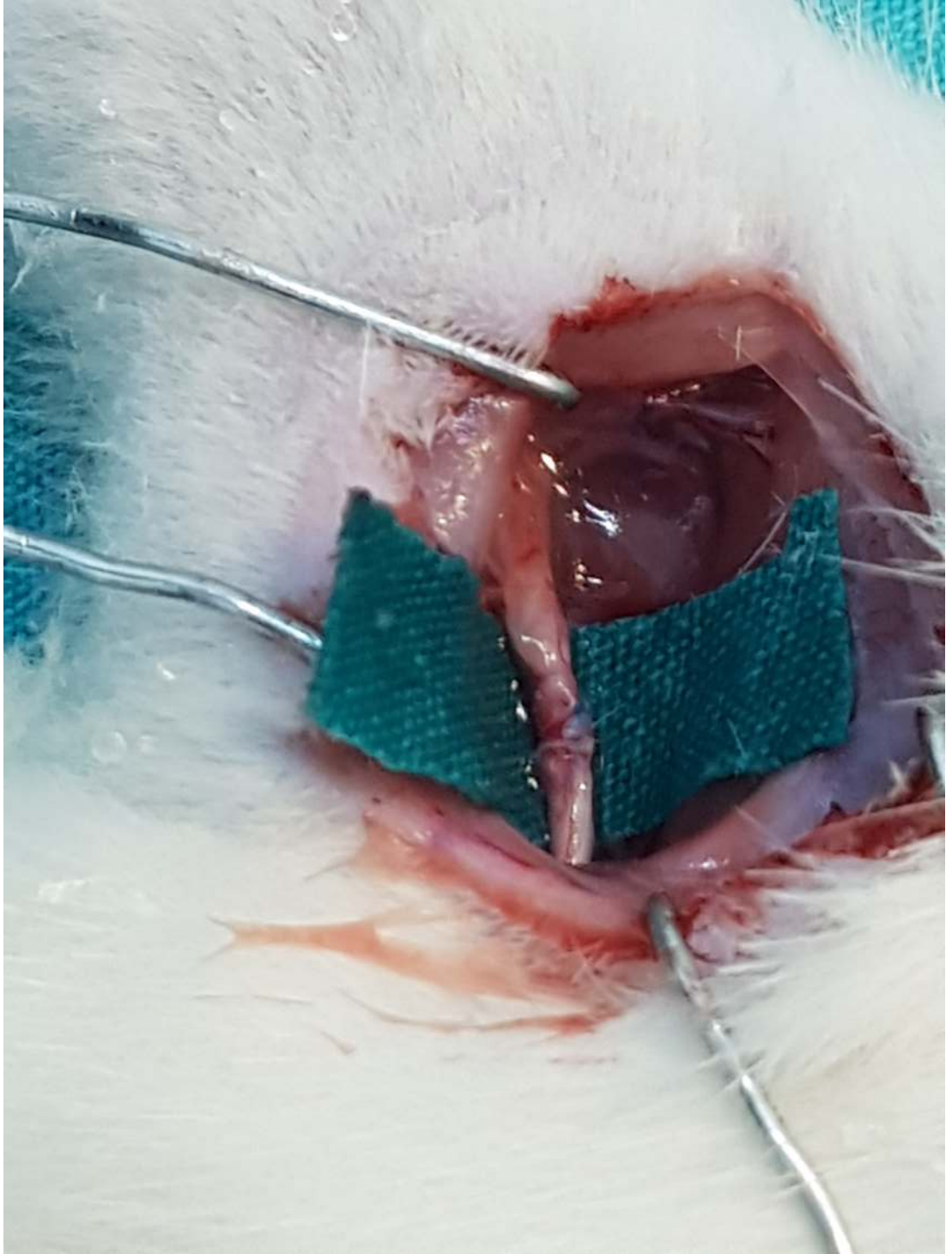
Ratlara anestezi uygulandıktan sonra sağ ve sol femoral bölgelere %10' luk providon iyot ile sterilize edildi. Femoral bölgeye femoral damarlara paralel insizyon yapıldı. Mikroskop ve mikrocerrahi aletler kullanılarak yapıldı. Mikroskop altında femoral arter, sinir ve ven ortaya kondu. Femoral venin 10 mm lik segmentin proksimal ve distalinden 6/0 ipek sutur kullanılarak bağlandı. Femoral ven grefti alınarak izotonik içine alındı. Donör bölge 5/0 polipropilen kapatıldı. 10 mm uzunluğundaki femoral ven longitudinal olarak kesilip spiral şeklinde getirildikten sonra siyatik sinirde crush yaralanma oluşturulan bölgeye 8/0 yuvarlak propilen ile 3 adet sutur tespit edildi. Bölge iki tabak halinde kapatıldı. Kas ve fasiya tabakası 6/0 poliglaktik asit (Vycryl) suture edildi. Cilt 5/0 polipropilen kapatıldı.



Resim 3: Femoral ven eksplorasyonu



Resim 4: Ven grefti



Resim 5: Ven greftinin sinir etrafına spiral şekilde suture edilmesi

### 3.1.3. Bukkal Mukoza Hazırlanması

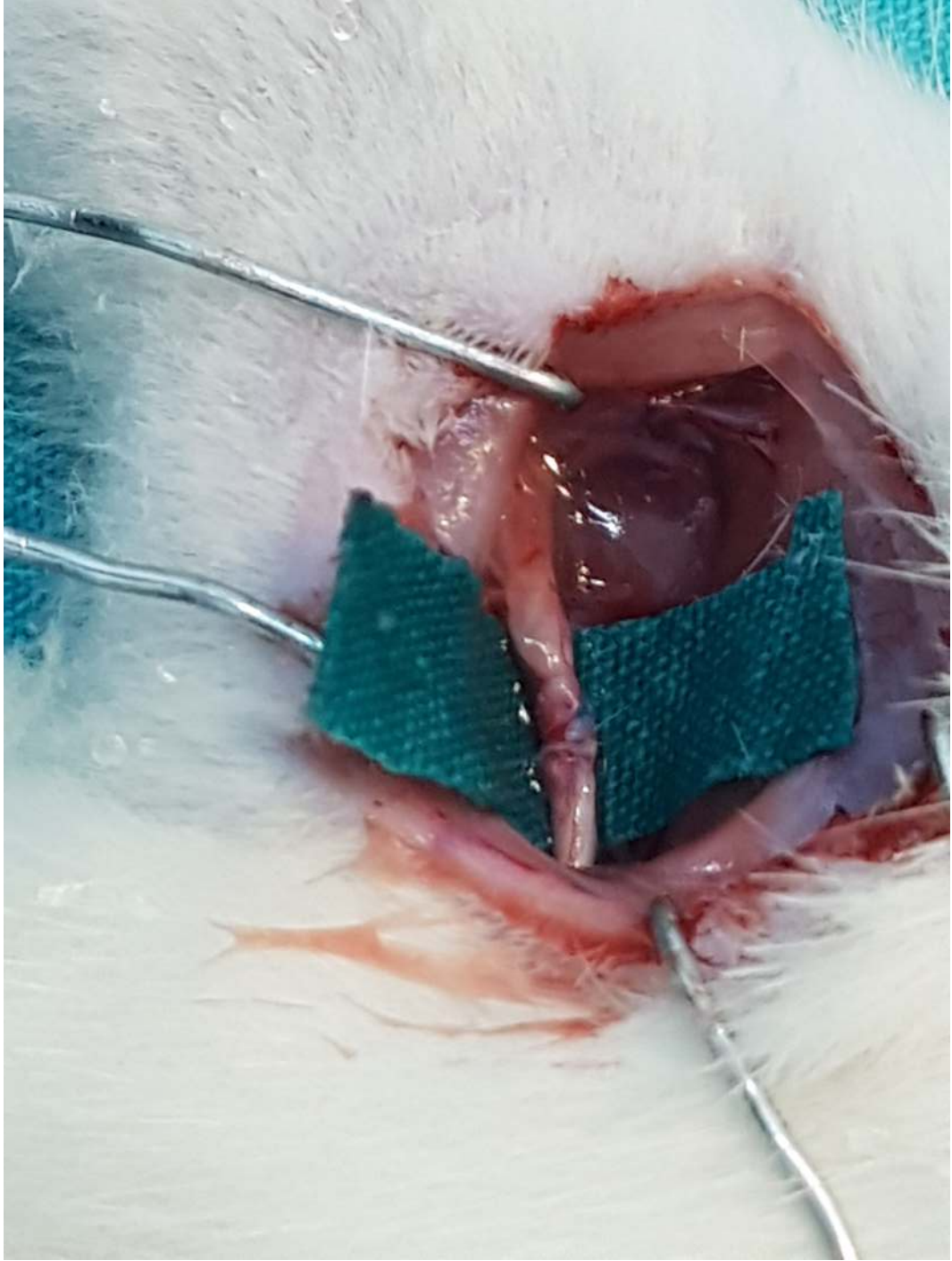
Ratlara anestezi uygulandıktan sonra ağız içi %10' luk providon iyot ile sterilize edildi. Ağız içinden 15\*10 mm lik mukoza grefti alındı. Donör alan 6/0 poliglaktik asit (Vycryl) suture edildi. Mikroskop ve mikrocerrahi aletler kullanılarak mukoza grefti siyatik sinirde crush yaralanma oluşturulan bölgeye 8/0 yuvarlak propilen ile 4 adet sutur tespit edildi. Kas ve fasiya tabakası 6/0 poliglaktik asit (Vycryl) suture edildi. Cilt 5/0 polipropilen kapatıldı.



Resim 6: Bukkal mukoza grefti donör alan hazırlanması



Resim 7: Bukkal mukoza grefti



Resim 8: Bukkal mukozanın sinir etrafına suture edilmesi

#### 4. DEĞERLENDİRME

Ratlar 4. Haftada sakrifiye edildi. Makroskopik ve histopatolojik olarak incelendi.

##### 4.1. Makroskopik Değerlendirme

Ratlar genel anestezi altında eski insizyonlardan girilerek disseksiyon yapıldı. Siyatik sinir siyatik notchtan itibaren 10 mm bölüm ortaya çıkarıldı. Petersen tarafından tanımlanan sınıflandırma kullanıldı. Bu sınıflandırma da cilt ve kas fasiyasının iyileşmesi ve sinir dokusunun çevre dokuya yapışıklığı değerlendirilmektedir.

TABLO 1. Petersen tarafından yapılan sayısal sınıflama

| DOKU                                 | EVRE |                                          |
|--------------------------------------|------|------------------------------------------|
| DOKU VE KAS FASİYASI                 | 1    | Cilt ve kas fasiyası tamamen kapalı      |
|                                      | 2    | Cilt ve kas fasiyası tamamen kısmen açık |
|                                      | 3    | Cilt ve kas fasiyası tamamen açık        |
| SİNİR YAPIŞIKLIĞI VE AYRILABİLİRLİĞİ | 1    | Disseksiyon yok veya hafif disseksiyon   |
|                                      | 2    | Biraz güçlü künt disseksiyon gerekli     |
|                                      | 3    | Keskin disseksiyon gerekli               |



Resim 9: 1 ay sonra kas ve fascia görünümü



Resim 10: Ven grefti uygulanan sinir eksploasyonu



Resim 11: Mukoza grefti uygulanan sinirin eksplorasyonu

#### 4.2. Histopatolojik Değerlendirme

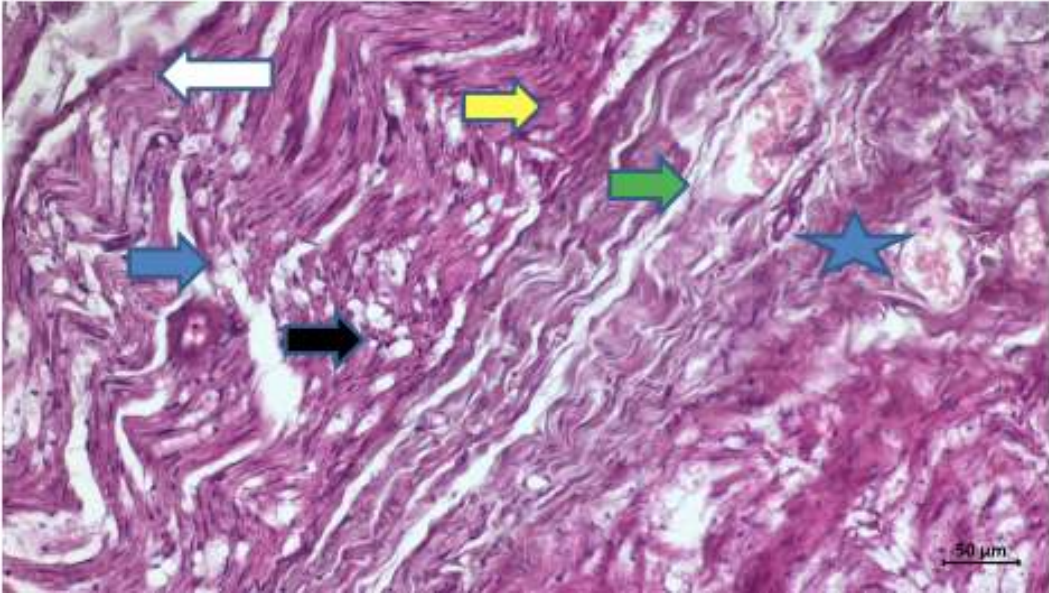
Sıçanlar 4 haftalık takip süresinin sonunda anestezi altında eski insizyon alanından girilerek siyatik siniri çevre dokudan ayırmadan eksize edildi. Dokular %10 nötral formalin içinde fikse edildikten sonra parafin bloklara yerleştirildi. Dokulardan longitudinal kesitler alınarak hematoxilen eozin ile boyandı. Dokular intranöral skar, ektranöral skar ve inflamasyon açısından aynı histolog tarafından tek kör olarak değerlendirildi(68).

Tablo 2: Ekstranöral fibrozis sınıflaması

|         |                           |
|---------|---------------------------|
| Grade 1 | Fibrozis yok veya minimal |
| Grade 2 | Orta düzeyde fibrozis     |
| Grade 3 | Major fibrosis            |

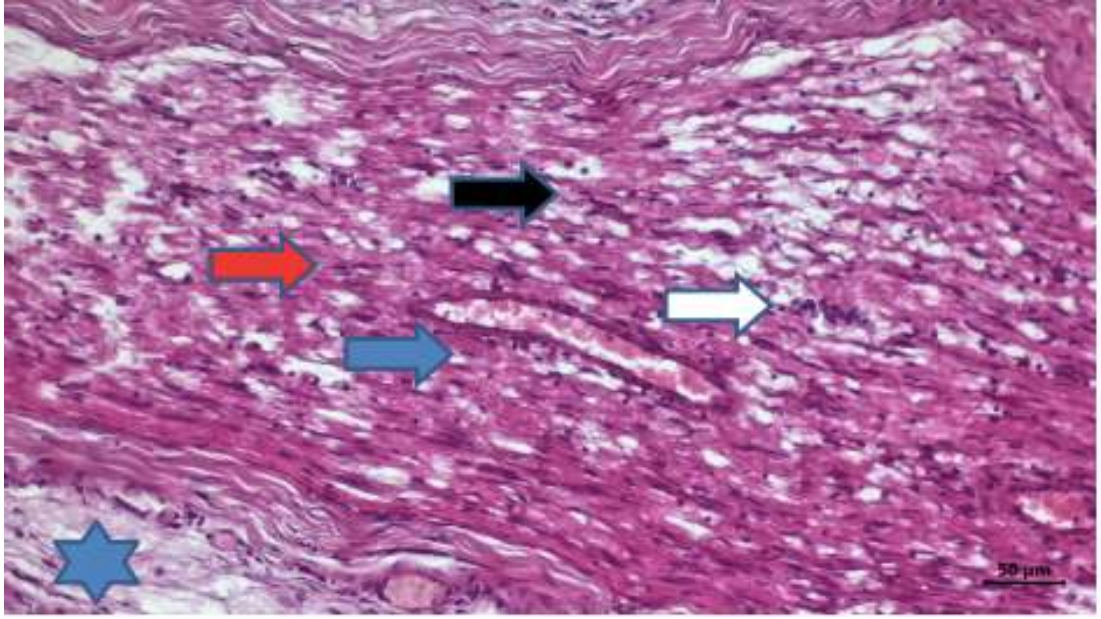
Tablo 3: İntranöral fibrozis sınıflaması

|         |                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------|
| Grade 1 | Sinir lifleri arasında fibrozis                          |
| Grade 2 | Sinir liflerinin geçişini kısmen engelleyen fibröz doku  |
| Grade 3 | Sinir liflerinin geçişini tamamen engelleyen fibröz doku |



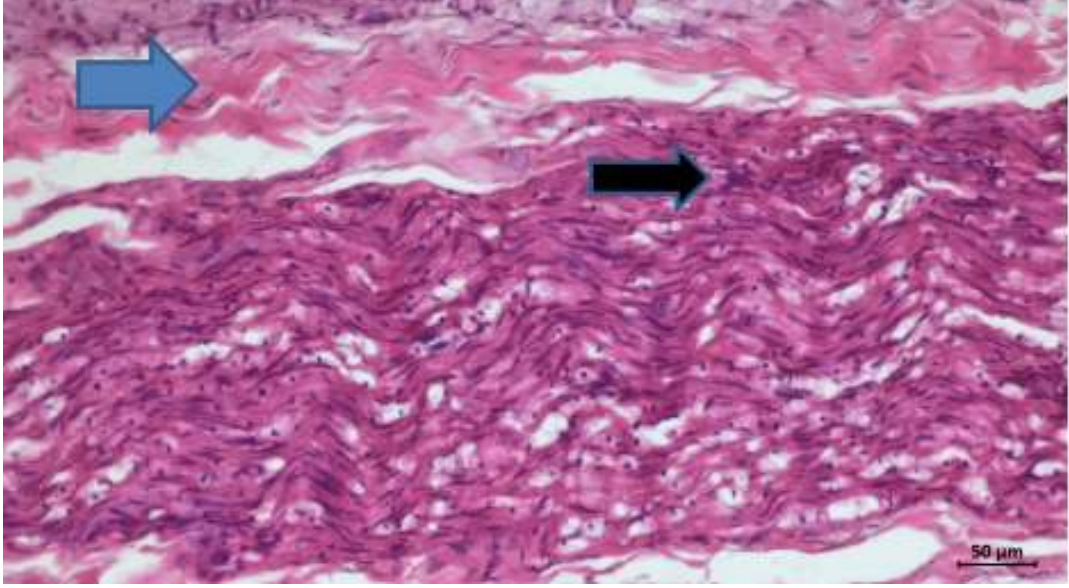
Resim 12: Kontrol grubu

Periferik sinirin longitudinal kesitinde geniş hiyalanize alanlar(mavi ok) dikkati çekti.Aksonal dejenerasyonun hızlı artışı(siyah ok) tespit edildi. Shwann hücrelerinde dejenerasyon, yer yer bazı alanlarda ödem tablolarının geliştiği( sarı ok) görüldü.Bununla birlikte inflamatuvar hücre infiltrasyonunda( beyaz ok)artış izlendi. Damar duvarının yapısı tamamen bozulmuş,bazal membran hasarı ortaya çıkmıştır(yeşil ok),bazı damarlarda ise damar duvarının incelendiği(yıldız) izlenmektedir.Bağ dokuda dejenere ve hiyalanize alanlar görülmekle beraber inflamatuvar hücre infiltrasyonu dikkat çekiciydi.



Resim 13: Mukoza greft grubu

Bu gruba ait kesitlerde damar yapısı korunmakla birlikte(mavi ok),hiyelanize alanlarda daralma gözlemlendi. Perinörium alanlarındaki hücrelerde dejeneratif değişiklikler görülmekle birlikte bu alanlarda agregat şeklinde inflamatuvar hücreler bulunduğu( beyaz ok) izlendi.Bazı bağ doku kılıflarının liflerinde dejeneratif alanlar (siyah ok) görüldü. Epinöriumda bozulmalar olduğu(yıldız) dikkat çekiciydi.Schwann hücrelerinin nükleusu da piknotik yapıdaydı(kırmızı ok).



Resim 14: Ven grefti grubu

Periferik sinirin longitüdünal kesitinde hyalinize alanların belirgin ölçüde azaldığı, akson yapısının diğer gruplara göre daha normal yapıda görüldüğü, schwan hücrelerinin hafif hipertrofik görünümlü olduğu (siyah ok) ve yer yer bu alanlarda gerek endonörüm gerek perinöruma ait olan bağ doku kılıflarının düzenli ve birbirine paralel seyrettiği görüldü. Ayrıca bu yapıların arasında yer alan inflamatuvar hücrelerin az sayıda ve soliter dağıldığı dikkati çekti. Kan damarlarında herhangi bir değişiklik görülmemekle birlikte dıştaki epinörüm tabakasının da belirgin eozinofilik (mavi ok) olup sıkı bağ dokusunun diğer gruba göre korunduğu izlendi.

#### 4.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizde MedicReS E-PICOS AI Smart Biostatistics Software® version 21.3 New York, NY kullanılmıştır. Karşılaştırmalar chi-square testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık 0.95 güven düzeyinde belirlendi ( $p < 0.05$ ).

## 5. BULGULAR

24 adet rat 4. Hafta da sakrifiye edildikten sonra makroskopik ve histopatolojik olarak incelendi. Bulguların istatistiksel analizinde MedicReS E-PICOS AI Smart Biostatistics Software® version 21.3 New York, NY kullanıldı. Karşılaştırmalar chi-square testi kullanılarak yapılmıştır.

### 5.1. Makroskopik Bulgular

Makroskopik olarak Peterson sınıflaması kullanılmıştır. Doku ve kas fasiyası üç grupta karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği mukoza ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği ven grubunda mukoza ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Tablo 4: Makroskopik Değerlendirme

|                   | Kontrol Grubu | Mukoza Grubu | Ven grubu |                      |
|-------------------|---------------|--------------|-----------|----------------------|
|                   | n(%)          | n(%)         | n(%)      | p                    |
| Grade 1           |               |              | 6(75)     | 0.001 <sup>1,2</sup> |
| Grade 2           | 3(37.5)       | 6(75)        | 2(25)     |                      |
| Grade 3           | 5(62.5)       | 2(25)        |           |                      |
| Doku-Facia Durumu |               |              |           |                      |
| Grade 1           | 8(100)        | 5(62.5)      | 8(100)    | 0.144                |
| Grade 2           |               | 3(37.5)      |           |                      |
| Grade 3           |               |              |           |                      |

### 5.2. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik olarak üç grupta inflamasyon, intranöral ve ektranöral skar incelenmiştir. İnflamasyon üç grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). İntranöral ve ektranöral skar hem mukoza hem de ven grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). İntranöral ve ektranöral skar ven grubunda mukoza grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Tablo 5: Histopatolojik Değerlendirme

|                          | Kontrol Grubu | Mukoza Grubu | Ven grubu |                      |
|--------------------------|---------------|--------------|-----------|----------------------|
|                          | n(%)          | n(%)         | n(%)      | p                    |
| <b>Ekstraneural skar</b> |               |              |           |                      |
| Grade 1                  |               | 3(37.5)      | 6(75)     | 0.004 <sup>1,2</sup> |
| Grade 2                  | 4(50)         | 5(62.5)      | 2(25)     |                      |
| Grade 3                  | 4(50)         |              |           |                      |
| <b>Intraneural skar</b>  |               |              |           |                      |
| Grade 1                  |               | 2(25)        | 6(75)     | 0.001 <sup>1,3</sup> |
| Grade 2                  | 2(25)         | 5(62.5)      | 2(25)     |                      |
| Grade 3                  | 6(50)         | 1(12.5)      |           |                      |
| <b>İnflamasyon</b>       |               |              |           |                      |
| Grade 1                  | 1(12.5)       | 1(12.5)      | 5(62.5)   | 0.142                |
| Grade 2                  | 3(37.5)       | 2(25)        | 3(37.5)   |                      |
| Grade 3                  | 2(25)         | 2(25)        |           |                      |
| Grade 4                  | 2(25)         | 3(37.5)      |           |                      |

## 6. TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanması sonrası intranöral ve ektranöral skar ve adhezyon meydana gelmektedir. İntranöral ve ektranöral skar ve adhezyon miktarı yaralanmanın şekli, onarım tekniği gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Ekstremitelerde yaralanma bölgesinde çevre dokunun hasarı da adhezyon ve skarı arttırmaktadır. Bunun sonucunda periferik sinir rejenerasyonu ve ekstremitelerde ekskürsiyon azalmaktadır. Skar sonucu kompresyon nöropatileri görülmektedir. Hastaların yaklaşık %7-20 ' sinde cerrahi sonrası tekrarlayan carpal tünel sendromu bildirilmiştir. Bunların sonucunda hastaların hayat kaliteleri ciddi miktarda azalmaktadır (1,2,3,4,15).

Kompresyon nöropatilerdeki cerrahi müdahaleler sonrası nöropatinin tekrar etmesine neden olan çevre dokudaki skarın sinire yaptığı basıyı azaltmak amaçlı lokal flep, kas flebi, serbest doku transferi ve sinir-doku bariyerleri kullanılmıştır. Cerrahi sonrası sinir-doku bariyerleri kullanılabilir. Uygun sinir-doku bariyeri kullanımı sinirin çevre dokudaki skara yapışmasını önler. Böylece ekstremitelerde ekskürsiyonun azalmasını engeller. Uygun bir materyal bozulmaya direnmeli, herhangi bir inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonu sebep olmamalı ve uzun süreli sinir sıkışması kaynağı olmamalıdır.(1,2,3,15)

Periferik sinir yaralamaları sonrası meydana gelen skar klinik çalışmalarda etkinliklerini karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Deneysel çalışmalarda skarı indüklemek ve skar miktarı ve yoğunluğu ölçmek için farklı teknikler kullanılmıştır. Fakat henüz skar indükleyen ve skar miktarını ölçebilen etkili, güvenilir ve tekrar edilebilir standardize edilmiş bir protokol bulunmamaktadır (69,70).

Deneysel çalışmalarda skarı oluşturmak için; sinir, çevre doku ve hem sinir hem de çevre dokuyu içeren fiziksel ve kimyasal ajanlar kullanılmıştır. Deneysel çalışmalarda en çok kullanılan yöntem sinirde düzgün kesi oluşturmak ve sonrasında satürasyonudur. Bu yöntem klinikte karşılaşılan tablolara örtüşmemektedir. Çevre doku, parsiyel yaralanmalar ve diğer yaralanma çeşitlerini içermemektedir (7,10,12,71).

Deneysel çalışmalarda skar miktarını ölçmek ve değerlendirmek için quantitative ve qualitative testler kullanılmaktadır. Makroskopik değerlendirme kullanılan sınıflama semiquantitative bir testtir. Mikroskopik değerlendirme hem siniri hem de skar dokusunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. İntranöral ve ektranöral skarı değerlendirmek için semiquantitative testler kullanılmaktadır. (68) Bazı çalışmalarda immünohistokimyasal boyalar kullanılmıştır (72).

Yapılan çalışmalarda farklı hayvan türleri kullanılmıştır. Ratlar bakımı kolay çabuk üreyebilen siyatik sinir anatomisi iyi bilinen ve cerrahisi zor olmayan bir türdür. Fakat elektrofizyolojik ve yürüme testleri ratlar küçük hayvanlar olduğundan zor olabilmektedir.

Periferik sinir yaralanmaları sonrası meydana gelen skar dokusunu azaltmak için birçok biomateryal kullanılmıştır. Hyaluronik asit, carbohydrate polymer gel (ADCON-T/N), gibi biyomateryaller kullanılmıştır. Biyomateryal kullanılan çalışmalarda adhezyon ve skar azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Fakat

biyomateryallerin klinik kullanımı sınırlı olup pahalı malzemelerdir (5,6,8,10,73).

Biyolojik materyallerde deneysel çalışmalarda kullanılmış ve skar azaltıcı etkinlikleri gösterilmiştir. Ven grefti, bukkal mukoza grefti ve yağ grefti kullanımının skar azaltıcı etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat literatürde greft materyallerinin skar ,adhezyon ve inflamasyon gibi parametreler üzerinden standardize edilmiş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. (75-77)

Bu çalışmada üç gruba ayrılmış raflarda siyatik sinir portegü ile crush(ezilme) yaralanma oluşturuldu. İlk grup kontrol ikinci grupta sinir etrafına alınan femoral ven grefti spiral şeklinde uygulandı üçüncü gruba alınan bukkal mukoza grefti konduit olarak suture edildi. Dört haftalık takip süresi sonunda makroskopik ve histopatolojik olarak olarak semiquantitative olarak değerlendirildi. Yapılan makroskopik değerlendirmede doku ve kas fasiyası üç grupta karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği mukoza ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği ven grubunda mukoza ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ) Histopatolojik olarak üç grupta inflamasyon, intranöral ve ektranöral skar incelenmiştir. İnflamasyon üç grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). İntranöral ve ektranöral skar hem mukoza hem de ven grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). İntranöral ve ektranöral skar ven grubunda mukoza grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Yaptığımız çalışmada ven ve mukoza greftinin periferik sinir crush (ezilme tarzı) yaralanmalarında skar ve adhezyon azaltmak amaçlı kullanılabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlamaları takip sürelerini daha uzun olabileceği, yürüme ve elektrofizyolojik testlerin yapılmamış olması ve aksonal rejenerasyonunun değerlendirilmesidir. Ratlar küçük hayvanlar olduğu için yürüme ve elektrofizyolojik testleri yapmak mümkün olmamaktadır.

## 7.SONUÇ

Klinik vakalarda görülen periferik sinir yaralanmaları sonrasında görülen adhezyon ve skar dokusunun deneysel ortamda oluşturulması ve önleyici tedaviler konusunda henüz standardize edilmiş bir protokol bulunmamaktadır. Klinik vakalarda yaralanmalar birçok dokuyu içermesi sinirdeki yaralanmanın parsiyel veya segmental olabileceği ve birden fazla cerrahi müdahale gerekebilmektedir. Skar ve adhezyonu önleyici biyomateryaller ve ilaçların bulunamayabileceği ve maliyetinden dolayı kullanımı sınırlamaktadır. Otolog greftlerinde donör alan morbiditesi, cerrahi olarak elde edilmesi dezavantaj. Bu nedenle periferik sinirlerde yaralanma sonrası oluşacak motor ve duyu defisitini minimize etmek veya ortadan kaldırmak için kullanılacak materyal konusunda cerrahın tecrübesi ve literatürdeki çalışmalar önem kazanmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada elde ettiğimiz verilere göre ven ve bukkal mukoza grefti skar ve adhezyon azaltmak amaçlı kullanılabilir. Ancak ileri deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

## 7.KAYNAKLAR

- 1.Tos P, Crosio A, Pugliese P, Adani R, Toia F, Artiaco S. Painful scar neuropathy: principles of diagnosis and treatment. *Plast Aesthet Res* 2015;2:156-64.
- 2.Jones NF, Ahn HC, Eo S. Revision surgery for persistent and recurrent carpal tunnel syndrome and for failed carpal tunnel release. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Mar;129(3):683-692.
- 3.Hunter JM. Recurrent carpal tunnel syndrome, epineural fibrous fixation, and traction neuropathy. *Hand Clin*. 1991 Aug;7(3):491-504.
- 4.Siemionow M, Mendiola A. Methods of assessment of cortical plasticity in patients following amputation, replantation, and composite tissue allograft transplantation. *Ann Plast Surg*. 2010 Sep;65(3):344-8.
- 5.Smit X, van Neck JW, Afoke A, Hovius SE. Reduction of neural adhesions by biodegradable autocrosslinked hyaluronic acid gel after injury of peripheral nerves: an experimental study. *J Neurosurg*. 2004 Oct;101(4):648-52.
- 6.Kim SS, Sohn SK, Lee KY, Lee MJ, Roh MS, Kim CH. Use of human amniotic membrane wrap in reducing perineural adhesions in a rabbit model of ulnar nerve neuroorrhaphy. *J Hand Surg Eur Vol*. 2010 Mar;35(3):214-9.
- 7.Okuhara Y, Shinomiya R, Peng F, Kamei N, Kurashige T, Yokota K, Ochi M. Direct effect of radiation on the peripheral nerve in a rat model. *J Plast Surg Hand Surg*. 2014 Aug;48(4):276-80.
- 8.Adanali G, Verdi M, Tuncel A, Erdogan B, Kargi E. Effects of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane on extraneural adhesion formation and peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg*. 2003 Jan;19(1):29-36. doi: 10.1055/s-2003-37188. PMID: 12582964.
- 9.Dam-Hieu P, Lacroix C, Said GR, Devanz P, Liu S, Tadie M. Reduction of Postoperative Perineural Adhesions by Hyaloglide Gel: An Experimental Study in the Rat Sciatic Nerve. *Neurosurgery* 2005; 56(Supplement 2):425–433
- 10.Zuijdendorp HM, Smit X, Blok JH, Caruelle JP, Barritault D, Hovius SER, Van Neck JW. Significant reduction in neural adhesions after administration of the regenerating agent OTR4120, a synthetic glycosaminoglycan mimetic, after peripheral nerve injury in rats *J Neurosurg* 2008;109:906007–900703
- 11.Ikeda K, Yamauchi D, Osamura N, Hagiwara N, Tomita K. Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion. *British Journal of Plastic Surgery* 2003;56(4): 342–347

12. Abe Y, Doi K, Kawai S. An experimental model of peripheral nerve adhesion in rabbits. *British Journal of Plastic Surgery* 2005;58(4): 533–540
13. Wang ML, Rivlin M, Graham JG, Beredjiklian PK. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connect Tissue Res.* 2019 Jan;60(1):3-9. doi: 10.1080/03008207.2018.1489381. Epub 2018 Sep 6.
14. Maggi SP, Lowe JB 3rd, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg.* 2003 Apr;30(2):109-26. doi: 10.1016/s0094-1298(02)00101-3.
15. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA. A primate model for chronic nerve compression. *J Reconstr Microsurg.* 1985 Jan;1(3):185-95. doi: 10.1055/s-2007-1007073. PMID: 4057158.
16. Mescher, Anthony L. *Junqueira's basic histology: text and atlas*. Vol. 12. 13th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2013.
17. Cui, Dongmei, et al. *Atlas of histology: with functional and clinical correlations*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
18. Standring, Susan, et al. "Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice." *American journal of neuroradiology* 26.10 (2005): 2703.
19. Susan Wainwright, P. T. "Langman's Medical Embryology." *Journal of Physical Therapy Education* 24.3 (2010): 81.
20. Hall, John E., and Michael E. Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences, 2020.
21. Hammer, Gary D., Stephen J. McPhee, and McGraw-Hill Education, eds. *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine*. McGraw-Hill Education Medical, 2014.
22. Mackinnon, Susan E. *Nerve surgery*. Thieme, 2015.
23. Maggi SP, Lowe JB 3rd, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg.* 2003 Apr;30(2):109-26.
24. Millesi H. The nerve gap. Theory and clinical practice. *Hand Clin.* 1986 Nov;2(4):651-63.
25. Millesi H, Zöch G, Rath T. The gliding apparatus of peripheral nerve and its clinical significance. *Ann Chir Main Memb Super.* 1990;9(2):87-97.
26. Wilgis EF, Murphy R. The significance of longitudinal excursion in peripheral nerves. *Hand Clin.* 1986 Nov;2(4):761-6.

27. Allieu, Yves, and Susan E. Mackinnon. Nerve compression syndromes of the upper limb. CRC Press, 2002.
28. Sunderland S. The intraneural topography of the radial, median and ulnar nerves. *Brain* 1945;68:243 – 99.
29. Jabaley ME, Wallace WH, Heckler FR. Internal topography of major nerves of the forearm and hand: a current view. *J Hand Surg Am.* 1980 Jan;5(1):1-18.
30. Breidenbach WC, Terzis JK. The blood supply of vascularized nerve grafts. *J Reconstr Microsurg.* 1986 Oct;3(1):43-58.
31. Smith CE, Atchabahian A, Mackinnon SE, Hunter DA. Development of the blood-nerve barrier in neonatal rats. *Microsurgery.* 2001;21(7):290-7.
32. Gordon T, Sulaiman O, Boyd JG. Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries. *J Peripher Nerv Syst.* 2003 Dec;8(4):236-50.
33. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol.* 1997 Feb-Apr;14(1-2):67-116.
34. Mackinnon SE, Dellon AL, Lundborg G, Hudson AR, Hunter DA. A study of neurotrophism in a primate model. *J Hand Surg Am.* 1986 Nov;11(6):888-94.
35. Strauch B, Lang A, Ferder M, Keyes-Ford M, Freeman K, Newstein D. The ten test. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Apr;99(4):1074-8.
36. Barbin G, Manthorpe M, Varon S: Purification of the chick eye ciliary neuronotrophic factor. *J Neurochem* 43:1468–1478, 1984
37. Yan Q, Elliott J, Snider WD: Brain-derived neurotrophic factor rescues spinal motor neurons from axotomy-induced cell death. *Nature* 360:753–755, 1992
38. Yin Q, Kemp GJ, Frostick SP: Neurotrophins, neurones and peripheral nerve regeneration. *J Hand Surg Br* 23:433–437, 1998
39. Lowrie, Margaret B., David Lavalette, and Charlotte E. Davies. "Time course of motoneurone death after neonatal sciatic nerve crush in the rat." *Developmental neuroscience* 16.5-6 (1994): 279-284.
40. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus.* 2004 May 15;16(5):E1.

41. Koliatsos VE, Price WL, Pardo CA, Price DL. Ventral root avulsion: an experimental model of death of adult motor neurons. *J Comp Neurol*. 1994 Apr 1;342(1):35-44.
42. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 1951;74:491
43. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain* 1943;66(4):237–288
44. Jacques L, Kline DG: Response of the peripheral nerve to physical injury, Crockard A, Hayward R, Hoff JT (eds): *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice*, ed 3. London: Blackwell, 2000, Vol 1, pp 516–525
45. Bell-Krotoski JA. Sensibility testing: current concepts. In: Hunter JM, Mackin EJ, Callahan AD, eds. *Rehabilitation of the Hand: Surgery and Therapy*. St. Louis, MO: CV Mosby; 1995:109–128
46. Dellon AL. The moving two-point discrimination test: clinical evaluation of the quickly adapting fiber/receptor system. *J Hand Surg Am*. 1978 Sep;3(5):474-81.
47. Grunert BK, Wertsch JJ, Matloub HS, McCallum-Burke S. Reliability of sensory threshold measurement using a digital vibrogram. *J Occup Med*. 1990 Feb;32(2):100-2.
48. Robertson JA. F. P. Kendall and E. K. McCreary “Muscles, Testing and Function” (Third Edition). *Br J Sports Med*. 1984 Mar;18(1):25.
49. Schreuders TA, Roebroek ME, Jaquet JB, Hovius SE, Stam HJ. Measuring the strength of the intrinsic muscles of the hand in patients with ulnar and median nerve injuries: reliability of the Rotterdam Intrinsic Hand Myometer (RIHM). *J Hand Surg Am*. 2004 Mar;29(2):318-24.
50. Massy-Westropp N, Rankin W, Ahern M, Krishnan J, Hearn TC. Measuring grip strength in normal adults: reference ranges and a comparison of electronic and hydraulic instruments. *J Hand Surg Am*. 2004 May;29(3):514-9.
51. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am*. 1984 Mar;9(2):222-6.
52. Boes CJ. History of neurologic examination books. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015 Apr;28(2):172-9.
53. Wilbourn AJ. Nerve conduction studies. Types, components, abnormalities, and value in localization. *Neurol Clin*. 2002 May;20(2):305-38, v.

54. Weber RV, Boyd KU, Mackinnon SE. Repair and Grafting of Peripheral Nerves In: Plastic Surgery. Edited by Neligan P, vol. 1, Third Edition. Maryland Heights, MO: Elsevier; 2011
55. Tung TH, Mackinnon SE. Nerve transfers: indications, techniques, and outcomes. *J Hand Surg Am*. 2010 Feb;35(2):332-41.
56. Cabaud HE, Rodkey WG, McCarroll HR Jr, Mutz SB, Niebauer JJ. Epineurial and perineurial fascicular nerve repairs: a critical comparison. *J Hand Surg Am*. 1976 Sep;1(2):131-7.
57. Zhao Q, Dahlin LB, Kanje M, Lundborg G. Specificity of muscle reinnervation following repair of the transected sciatic nerve. A comparative study of different repair techniques in the rat. *J Hand Surg Br*. 1992 Jun;17(3):257-61.
58. Pannucci C, Mykатыn TM, Mackinnon SE, Hayashi A. End-to-side nerve repair: review of the literature. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(1):45-63.
59. Ray WZ, Mackinnon SE. Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Exp Neurol*. 2010 May;223(1):77-85. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.031. Epub 2009 Apr 5.
60. Millesi H. The nerve gap. Theory and clinical practice. *Hand Clin*. 1986 Nov;2(4):651-63.
61. Seddon HJ. Surgical Disorders of Peripheral Nerves. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1975
62. Meek MF, Coert JH. Clinical use of nerve conduits in peripheral-nerve repair: review of the literature. *J Reconstr Microsurg*. 2002 Feb;18(2):97-109.
63. Whitlock EL, Tuffaha SH, Luciano JP, Yan Y, Hunter DA, Magill CK, Moore AM, Tong AY, Mackinnon SE, Borschel GH. Processed allografts and type I collagen conduits for repair of peripheral nerve gaps. *Muscle Nerve*. 2009 Jun;39(6):787-99.
64. Siemionow M, Brzezicki G. Chapter 8: Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol*. 2009;87:141-72.
65. Taylor GI, Ham FJ. The free vascularized nerve graft. A further experimental and clinical application of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*. 1976 Apr;57(4):413-26.
66. Doi K, Tamaru K, Sakai K, Kuwata N, Kurafuji Y, Kawai S. A comparison of vascularized and conventional sural nerve grafts. *J Hand Surg Am*. 1992 Jul;17(4):670-6.

67. Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, Trulock EP. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2001 May;107(6):1419-29.
68. Ornelas L, Padilla L, Di Silvio M, Schalch P, Esperante S, Infante RL, Bustamante JC, Avalos P, Varela D, López M. Fibrin glue: an alternative technique for nerve coaptation--Part II. Nerve regeneration and histomorphometric assessment. *J Reconstr Microsurg*. 2006 Feb;22(2):123-8. doi: 10.1055/s-2006-932507. PMID: 16456773.
69. O Zanjani L, Firouzi M, Nabian MH, Nategh M, Rahimi-Movaghar V, S Kamrani R. Comparison and evaluation of current animal models for perineural scar formation in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2013 Jul;16(7):886-90. PMID: 23997921; PMCID: PMC3758062.
70. Crosio A, Ronchi G, Fornasari BE, Odella S, Raimondo S, Tos P. Experimental Methods to Simulate and Evaluate Postsurgical Peripheral Nerve Scarring. *J Clin Med*. 2021 Apr 10;10(8):1613. doi: 10.3390/jcm10081613. PMID: 33920209; PMCID: PMC8070420.
71. Crosio A, Valdatta L, Cherubino M, Izzo M, Pellegatta I, Pascal D, Geuna S, Tos P. A simple and reliable method to perform biomechanical evaluation of postoperative nerve adhesions. *J Neurosci Methods*. 2014 Aug 15;233:73-7. doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.06.008. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24932965.
72. Lemke A, Penzenstadler C, Ferguson J, Lidinsky D, Hopf R, Bradl M, Redl H, Wolbank S, Hausner T. A novel experimental rat model of peripheral nerve scarring that reliably mimics post-surgical complications and recurring adhesions. *Dis Model Mech*. 2017 Aug 1;10(8):1015-1025. doi: 10.1242/dmm.028852. Epub 2017 May 26. PMID: 28550101; PMCID: PMC5560061.
73. Petersen J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver J, Kliot M. Reduction of extraneural scarring by ADON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*. 1996 May;38(5):976-83; discussion 983-4. doi: 10.1097/00006123-199605000-00025. PMID: 8727824.
74. Mathieu L, Adam C, Legagneux J, Bruneval P, Masmajeun E. Reduction of neural scarring after peripheral nerve suture: an experimental study about collagen membrane and autologous vein wrapping. *Chir Main*. 2012 Dec;31(6):311-7. doi: 10.1016/j.main.2012.10.167. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23177905.
75. Xu J, Varitimidis SE, Fisher KJ, Tomaino MM, Sotereanos DG. The effect of wrapping scarred nerves with autogenous vein graft to treat recurrent chronic nerve compression. *J Hand Surg Am*. 2000 Jan;25(1):93-103. doi: 10.1053/jhsu.2000.jhsu025a0093. PMID: 10642478.

76. Cherubino M, Pellegatta I, Crosio A, Valdatta L, Geuna S, Gornati R, Tos P. Use of human fat grafting in the prevention of perineural adherence: Experimental study in athymic mouse. PLoS One. 2017 Apr 26;12(4):e0176393. doi: 10.1371/journal.pone.0176393. PMID: 28445518; PMCID: PMC5406022.

77. Baltu Y, Uzun H, Özgenel GY. The reduction of extraneural scarring with buccal mucosa graft wrapping around the sciatic nerve: an experimental study in a rat model. J Plast Surg Hand Surg. 2017 Aug;51(4):259-263. doi: 10.1080/2000656X.2016.1241790. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27739346.

