



**T.C.**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM  
DALI**

**RAT SİYATİK SİNİRİNDE OLUŞTURULAN EZİLME  
TARZI YARALANMA SONRASI VEN VE YAĞ GREFTİ  
UYGULAMALARININ SİNİR İYİLEŞMESİ VE ADEZYON  
AZALTICI ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. MEHMET BAYRAM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR-2023**





**T.C.**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM  
DALI**

**RAT SİYATİK SİNİRİNDE OLUŞTURULAN EZİLME  
TARZI YARALANMA SONRASI VEN VE YAĞ GREFTİ  
UYGULAMALARININ SİNİR İYİLEŞMESİ VE ADEZYON  
AZALTICI ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. MEHMET BAYRAM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih AKKOÇ**

**DİYARBAKIR-2023**



## TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği'nde eğitime başladığım günden bu yana, cerrahi alanda yetişmemde büyük katkıları olan, bana bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Caferi Tayyar Selçuk'a, Dr. Öğr. Üyesi Serkan Erbatur'a,

Birlikte çalışma şansı bulduğum, bu tezin gerçekleşmesi boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve birikimlerini örnek aldığım, çok saygıdeğer tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih Akkoç'a

Preparatları histopatolojik olarak değerlendirip, analizlerini özveriyle gerçekleştiren Prof. Dr.Selver Özşener Ekinci'ye, ve araştırma görevlisi Dr. Seda Akar 'a

Bu uzun süreçte klinikte birlikte çalıştığımız, güzellikleri ve sıkıntıları paylaştığımız tüm asistan kardeşlerim ve hemşire arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler sunarım.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR .....                                                       | i  |
| İÇİNDEKİLER .....                                                    | ii |
| ÖZET .....                                                           | 1  |
| ABSTRACT.....                                                        | 4  |
| TABLolar.....                                                        | 7  |
| ŞEKİLLER.....                                                        | 8  |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                               | 10 |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                               | 13 |
| 2.1. Merkezi Sinir Sistemi .....                                     | 13 |
| 2.2. Periferik Sinir Sistemi .....                                   | 13 |
| 2.2.1. Periferik Sinir Sistemi Embriyolojisi.....                    | 13 |
| 2.2.2. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi .....                       | 14 |
| 2.2.3. Periferik Sinir Sistemi Histoloji.....                        | 15 |
| 2.2.3.1. Nöronlar .....                                              | 16 |
| 2.2.3.2. Schwann Hücreleri .....                                     | 17 |
| 2.2.3.3. Sinir kılıfları .....                                       | 17 |
| 2.2.3.4. Myelin .....                                                | 19 |
| 2.2.4. Periferik Sinir Sistemi Fizyoloji .....                       | 20 |
| 2.2.5. Periferik Sinir Sistemi Beslenmesi .....                      | 22 |
| 2.2.6. Yaşlanma ile Sinirlerde Meydana Gelen Değişiklikler .....     | 24 |
| 2.2.7. Periferik Sinirlerin Biyomekaniği.....                        | 24 |
| 2.2.8. Periferik Sinirlerin Yaralanmaları .....                      | 25 |
| 2.2.9. Periferik Sinirlerin Yaralanmalarının Sınıflandırılması ..... | 28 |
| 2.2.10. Periferik Sinir Yaralanmaları Sonrası Değerlendirme.....     | 32 |
| 2.2.11. Periferik Sinirlerin Onarımları.....                         | 34 |
| 2.2.12. Periferik Sinirlerin Onarım Teknikleri (65).....             | 35 |
| 2.2.12.1. Uç-uca sinir onarımı.....                                  | 35 |
| 2.2.12.2. Uç-yan sinir onarımı .....                                 | 38 |
| 2.2.12.3. Sinir greftleme.....                                       | 38 |
| 2.2.12.4. Sinir transferleri .....                                   | 41 |

|           |                                                             |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.13.   | Yağ Greftleri.....                                          | 41        |
| 2.2.14.   | Ven Greftleri.....                                          | 44        |
| <b>3.</b> | <b>GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>                                | <b>45</b> |
| 3.1.      | Deney Hayvanları.....                                       | 45        |
| 3.2.      | Deney Grupları .....                                        | 45        |
| 3.3.      | Sinir Örneklerinin Alınması .....                           | 51        |
| 3.4.      | Deney Sonuçlarını Değerlendirme Yöntemleri .....            | 51        |
| 3.4.1.    | Makroskopik değerlendirme.....                              | 52        |
| 3.4.2.    | Histopatolojik İnceleme.....                                | 52        |
| 3.5.      | İstatistiksel inceleme .....                                | 53        |
| <b>4.</b> | <b>BULGULAR.....</b>                                        | <b>54</b> |
| 4.1.      | Makroskopik Bulgular.....                                   | 54        |
| 4.1.1.    | Cilt ve Kas Fasyası Kapanma Durumu.....                     | 54        |
| 4.1.2.    | Sinir Yapışıklığı ve Çevre Dokulardan Ayrılabilirliği ..... | 54        |
| 4.2.      | Histopatolojik Bulgular .....                               | 55        |
| <b>5.</b> | <b>TARTIŞMA.....</b>                                        | <b>61</b> |
| <b>6.</b> | <b>SONUÇ .....</b>                                          | <b>73</b> |
| <b>7.</b> | <b>REFERANSLAR .....</b>                                    | <b>75</b> |



## ÖZET

**Amaç:** Periferik sinir yaralanmaları; travmalar, cerrahi girişimlere sekonder iatrojenik yaralanmalar , yanıklar ve dejeneratif lezyonların sonucu olarak klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan önemli morbidite ve mortalite durumlarından biridir. Sinir onarımları sonrasında sinir iyileşme sürecinde fibroblast, makrofaj ve diğer hücresel yapıların ürettiği kollajene bağlı olarak gelişen skar dokusu sonucu sinir yapıları çevre dokulara yapışarak iyileşme süreçlerinde azalma, kas ve eklem hareketleri sırasında mobilitelerinde azalma ve sinir yapılarında iskemiye yol açmaktadır. Deneysel çalışmalarda ve klinik pratikte gelişen bu skar dokusunu ve yapışıklıkları azaltmak ve önlemek için çok sayıda tedavi modalitesi kullanılmasına rağmen skar dokusu ve gelişen yapışıklıklar hala iyileşme sürecini etkileyen sebeplerin başında gelmektedir. Bu skar dokusuna bağlı gelişen kompresyon tarzında nöropatiler pratikte çok sık karşımıza çıkmaktadır. Bu süreci önlemek ve sinir iyileşmelerini artırmak için sinir iyileşmesi üzerine antioksidan, antiinflamatuvar , antifibrotik ve nöroprotektif özelliklere sahip biyomateriyallerin ve ilaçların katkıları bilinmektedir. Bu amaçla yapılan deneysel çalışmalarda yapışıklıkları ve skar dokusunu azaltmak için 5 – florourasil, doksorubisin, kolşisin gibi antinflamatuar ilaçlar, hyaluronik asit, karboksimetil selüloz tarzı sentetik ilaçlar, amniyotik membranlar, radyasyon, seprafilm gibi biyolojik membranlar kullanılması sonrası olumlu sonuçlar alınmıştır fakat bu ilaç ve materyallere erişimin zor olması, yüksek maliyetli olmaları nedeniyle kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bunu için otolog dokuların kullanımı ön planan çıkmaktadır. Bu amaçla otolog dokulardan ven , mukoza , kas tendon gibi dokular kullanılabilir fakat donör alan morbiditesi bu otolog dokuların en önemli dezavantajlarıdır. Plastik cerrahide rejenerasyon, augmentasyon, doku iyileşmesi, kök hücre görevi gibi pek çok alanda sık kullanılan ve antifibrotik, antiinflamatuvar, nöroprotektif etkilere sahip olan yağ ve ven otolog dokuların siyatik sinir iyileşme sürecini olumlu katkı sağladığı ve fibrozis-skar oluşumu azalttığını düşünmekteyiz. Bu amaçlarla yaptığımız deneysel çalışmada; sıçanlarda siyatik sinirde ezilme tarzı (aksonotmezis) yaralanma modeli oluşturarak yağ ve ven greftlerinin sinir iyileşmesi ve skar azaltıcı etkilerini değerlendirmeye aldık.

**Gereç ve Yöntem:** Deneysel çalışmamızda 24 adet Sprague-Dawley türünde ortalama 300-350 gr ağırlığında 14- 16 haftalık dişi ratlar kullanıldı. Ratlar kontrol , yağ grefti grubu ve ven grefti grubu olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Tüm ratların sağ siyatik sinirlerine uygun diseksiyon sonrası ulaşarak 60 saniye boyunca aesculap klemp yardımı ile basınç uygulanarak ezilme tarzında aksonotmezis tipinde yaralanma oluşturuldu. Kontrol grubuna herhangi bir müdahale yapılmadı, yağ grefti grubuna sol ischial bölgeden toplanan yağ greftleri ezilen sinir segmentinin etrafına sarılarak suture edildi, ven grefti grubuna sol taraftan alınan femoral ven grefti tüp şeklinde sarılarak suture edildi. 4 haftalık yakın takip sonrasında tüm deney hayvanlarına ötenazi uygulandı. Makroskobik ve histopatolojik olarak ratlar değerlendirilmeye alındı .Ratlarda asepsi antisepsi şartlarına uyularak ezilme modeli oluşturulan siyatik sinir segmentine ulaşıldı. Makroskobik değerlendirme petersen tarafından tariflenen evrelemeye göre diseksiyon sırasında cilt, kas ve kas fasyasının iyileşmesi ve bütünlüğü, sinir dokusunun çevre yapılara olan yapışıklılığı ve ekplorasyon sırasında sinirin çevre yapılardan ayrılabilirliği değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede ise Hematoksilen-Eozin ile boyanan preperatlarda fibrozis, aksonal dejenerasyon, inflamasyon ve dilatasyon parametrelerine bakıldı.

**Bulgular:** İstatistiksel analiz sonucuna göre makroskobik cilt, kas ve kas fasyasının bütünlüğü ve iyileşmesi açısından üç grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği ven grubunda kontrol ve yağ grubuna göre daha iyi olmakla beraber istatistiksel olarak her üç grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi( $p>0,05$ ). Histopatolojik olarak yapılan değerlendirmede yapılan istatistiksel incelemede inflamasyon açısından üç deney grubu arasında anlamlı farklılık gözlemlendi, kontrol-yağ grefti grupları arasında anlamlı fark görülmeyip ven grefti-kontrol ve ven grefti-yağ grefti grupları arasında anlamlı farklılık görülmüştür, farklılığı oluşturan grubun ven Grefti grubu olduğu görülmüştür( $p<0,05$ ), nöronal dejenerasyon hem yağ hem de ven grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ), ancak yağ ve ven grefti grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir( $p>0,05$ ), fibrozis açısından üç deney grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Kontrol-yağ grefti grupları arasında fibrozis açısından istatistiksel olarak

anlamli farklilik görülmezken( $p>0,05$ ), ven grubu yağ grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli fark olduğu görüldü( $p<0,05$ ). Dilatasyon açısından her    deney grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli fark gözlenmedi( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Yaptığımız deneysel rat siyatik sinir ezilme tarzı aksonotmezis tipi yaralanma modeli çalışmamızda otolog olan yağ ve ven greftlerinin makroskopik ve histopatolojik olarak skar dokusu ve buna bağlı gelişen sinir yapışıklıklarını azaltarak periferik sinir iyileşmesine olumlu şekilde yarar sağlayabileceğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Travmanın şiddeti , mekanizması, ek travmalar, hastanın genel durumu ve komorbid durumları, cerrahın tercihi g   önünde bulundurularak uygun greft materyali bu amaçlarla tercih edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** periferik sinir yaralanmaları , sinir iyileşmesi, skar, adezyon, otolog dokular , ven grefti, yağ grefti

## ABSTRACT

**Objective:** Peripheral nerve injuries are one of the important morbidity and mortality conditions frequently encountered in clinical practice as a result of traumas, iatrogenic injuries secondary to surgical interventions, burns and degenerative lesions. As a result of scar tissue that develops due to collagen produced by fibroblasts, macrophages and other cellular structures during the nerve healing process after nerve repairs, nerve structures adhere to surrounding tissues, leading to a decrease in healing processes, decreased mobility during muscle and joint movements and ischemia in nerve structures. Although many treatment modalities have been used in experimental studies and clinical practice to reduce and prevent this scar tissue and adhesions, scar tissue and adhesions are still one of the leading causes affecting the healing process. Compression-type neuropathies due to this scar tissue are very common in practice. In order to prevent this process and increase nerve healing, biomaterials and drugs with antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic and neuroprotective properties are known to contribute to nerve healing. In experimental studies conducted for this purpose, positive results have been obtained after the use of anti-inflammatory drugs such as 5-fluorouracil, doxorubicin, colchicine, synthetic drugs such as hyaluronic acid, carboxymethyl cellulose, amniotic membranes, radiation, biological membranes such as seprafilm to reduce adhesions and scar tissue, but the fact that access to these drugs and materials are not easy, therefore these limits their use due to their difficult access and high cost. For this, the use of autologous tissues comes to the forefront. For this purpose, tissues such as vein, mucosa, muscle tendon can be used, but donor site morbidity is the most important disadvantage of these autologous tissues. We think that fat and vein autologous tissues, which are frequently used in many areas of plastic surgery such as regeneration, augmentation, tissue healing and stem cell function and have antifibrotic, anti-inflammatory and neuroprotective effects, contribute positively to the sciatic nerve healing process and reduce fibrosis-scar formation. In the experimental study we conducted for these purposes, we created a crush injury model (axonotmesis) in the sciatic nerve in rats and evaluated the nerve healing and scar reducing effects of fat and vein grafts.

**Materials and Methods:** In our experimental study, 24 female Sprague-Dawley rats with an average weight of 300-350 g and 14-16 weeks of age were used. The rats were divided into 3 groups as control, fat graft group and vein graft group. The right sciatic nerves of all rats were accessed after appropriate dissection and crush type axonotmesis type injury was created by applying pressure with the help of aesculap clamp for 60 seconds. No intervention was performed in the control group, fat grafts collected from the left ischial region were wrapped around the crushed nerve segment and sutured in the fat graft group, and femoral vein graft taken from the left side was wrapped as a tube and sutured in the vein graft group. After 4 weeks of close follow-up, all experimental animals were euthanized. Rats were evaluated macroscopically and histopathologically. The sciatic nerve segment was accessed by following asepsis and antisepsis conditions. Macroscopic evaluation was performed according to the staging described by Petersen. The healing and integrity of the skin, muscle and muscle fascia during dissection, the adherence of the nerve tissue to the surrounding structures and the separability of the nerve from the surrounding structures during exploration were evaluated. In histopathologic evaluation, fibrosis, axonal degeneration, inflammation and dilatation parameters were examined in the preparations stained with Hematoxylin-Eosin.

**Results:** According to the results of statistical analysis, no significant difference was observed between the three groups in terms of macroscopic integrity and healing of skin, muscle and muscle fascia. Although nerve adhesion and detachability were better in the vein group than in the control and fat groups, no statistically significant difference was observed when the three groups were compared ( $p>0.05$ ). In the histopathologic evaluation, a significant difference was observed between the three experimental groups in terms of inflammation, no significant difference was observed between the control and fat graft groups, but a significant difference was observed between the vein graft-control and vein graft-fat graft groups, and it was seen that the group that made the difference was the vein graft group ( $p<0, 05$ ), neuronal degeneration was statistically significant in both fat and vein groups compared to the control group ( $p<0.05$ ), but there was no statistically significant difference between the fat and vein graft groups ( $p>0.05$ ), a

significant difference was observed between the three experimental groups in terms of fibrosis. While there was no statistically significant difference between the control and fat graft groups in terms of fibrosis ( $p>0.05$ ), a statistically significant difference was observed when the vein group was compared with the fat group and the control group ( $p<0.05$ ). When all three experimental groups were compared in terms of dilatation, no statistically significant difference was observed ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In our experimental rat sciatic nerve crush style axonotmesis type injury model study, we obtained macroscopic and histopathologic results showing that autologous fat and vein grafts can positively benefit peripheral nerve healing by reducing scar tissue and related nerve adhesions. Considering the severity and mechanism of trauma, additional traumas, general condition and comorbid conditions of the patient, and surgeon's preference, appropriate graft material can be preferred for these purposes.

**Keywords:** peripheral nerve injuries , nerve healing, scarring, adhesion, autologous tissues, vein graft, fat graft

## **TABLÖLAR**

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Petersen tarafından tariflenen sınıflandırma.....                                          | 52 |
| Tablo 2: Deney gruplarına göre cilt ve kas fasyası kapanması.....                                   | 54 |
| Tablo 3: Deney gruplarına göre sinir yapışıklılığı ve çevre dokulardan ayrılabilirliği durumu ..... | 55 |
| Tablo 4: Gruplar arasındaki nöronal dejenerasyon histopatolojik sonuçlar.....                       | 59 |
| Tablo 5: Gruplar arasındaki fibrozis histopatolojik sonuçlar.....                                   | 59 |
| Tablo 6: Gruplar arasındaki dilatasyon histopatolojik sonuçlar .....                                | 60 |
| Tablo 7: Gruplar arasındaki inflamasyon parametresine ait histopatolojik sonuçlar                   | 60 |

## ŞEKİLLER

|                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Sinir sisteminin embriyolojisi .....                                                                                                                                                                                                 | 14 |
| Şekil 2: Nöron tipleri histolojisi .....                                                                                                                                                                                                      | 16 |
| Şekil 3: Sınır kılıfları .....                                                                                                                                                                                                                | 18 |
| Şekil 4: Miyelinli bir akson boyunca sıçrayıcı ileti.....                                                                                                                                                                                     | 20 |
| Şekil 5: Voltaj kapılı Na/K kanalları ve aksiyon potansiyeli .....                                                                                                                                                                            | 22 |
| Şekil 6: Periferik sinirlerin beslenmesi .....                                                                                                                                                                                                | 23 |
| Şekil 7: Seddon sınıflandırılması .....                                                                                                                                                                                                       | 30 |
| Şekil 8: Seddon sınıflaması .....                                                                                                                                                                                                             | 30 |
| Şekil 9: Sunderland sınıflaması .....                                                                                                                                                                                                         | 32 |
| Şekil 10: Epinöral onarım .....                                                                                                                                                                                                               | 36 |
| Şekil 11. Perinöral fasiküler onarım .....                                                                                                                                                                                                    | 37 |
| Şekil 12: Epinöral sleeve onarım .....                                                                                                                                                                                                        | 38 |
| Şekil 13: Kablo otogreftleme .....                                                                                                                                                                                                            | 40 |
| Şekil 14: A.Sağ gluteal bölgenin tıraşlanması. B.Sağ gluteal bölgenin povidon-iyot ile hazırlanması .....                                                                                                                                     | 47 |
| Şekil 15: A.Sağ siyatik sinir eksplorasyonu. B.Sağ siyatik sinirde ezilme modeli....                                                                                                                                                          | 48 |
| Şekil 16: A. Femoral ven eksplorasyonu , B. Alınan femoral ven grefti .....                                                                                                                                                                   | 49 |
| Şekil 17: Alınan femoral ven greftinin ezilmiş siyatik sinirin etrafına suture edilmesi .....                                                                                                                                                 | 49 |
| Şekil 18: A. Sol ischial bölgeden hazırlanan yağ grefti, B. Ezilen siyatik sinire sarılmış yağ grefti.....                                                                                                                                    | 50 |
| Şekil 19: Kesi yerinin 2 tabaka halinde süturasyonu, A. Fasya kapatılması , B. Cilt kapatılması ve Povidon iyot solüsyonuyla pansumanı.....                                                                                                   | 51 |
| Şekil 20: Kontrol grubuna ait sinir kesitlerinin hematoksilin eozin ile boyaması. Siyah ok: perinöryumda lökosit infiltrasyonu; kırmızı okbaşı: vasküler dilatasyon ve konjesyon; siyah okbaşı: sinir dejenerasyonu; asterisk: fibrozis ..... | 56 |
| Şekil 21: Ven grefti grubuna ait sinir kesitlerinin hematoksilin eozin ile boyaması, kırmızı okbaşı: lökosit infiltrasyonu içeren vasküler dilatasyon ve konjesyon; siyah okbaşı: sinir dejenerasyonu; asterisk: fibrozis .....               | 57 |

Şekil 22: Yağ grefti grubuna ait sinir kesitlerinin hematoksil-e-eozin boyaması  
,kırmızı okbaşı: lökosit infiltrasyonu içeren vasküler dilatasyon ve konjesyon; siyah  
okbaşı: sinir dejenerasyonu; asterisk: fibrozis ..... 58



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sinir sistemi ; ağrı , ısı, dokunma , basınç , duygular, emosyonel durumlar ve diğer bütün fonksiyonların kontrolünü sağlayan sistemimizdir. Anatomik olarak merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki ana bölümde incelenir. Beyin ve medulla spinalis (omurilik merkezi ) merkezi sinir sistemini oluştururken, bunların dışında kalan sinir sistemi bölümleri ise periferik sinir sistemi olarak isimlendirilir. Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ile vücuttaki organ ve yapılarla aradaki bağlantıyı sağlayarak merkezin sinir sisteminin vücutta kontrolünü sağlar. Periferik sinirler, medulla spinalis ön boynuzundaki motor nöronların, dorsal ganglionlardaki duyu köklerinin ve sempatik ganglionlardaki sempatik nöronların bağ dokusuyla çevrili aksonal uzantılarından meydana gelen ve ulaştıkları hedef organa göre motor, duyu ya da otonomik fonksiyonları olan yapılardır(1-2). Dış dünyadan gelen uyarılar periferik sinir sistemi yolları aracılığı ile merkezi sinir sistemine aktarılır. Merkezi sinir sisteminde değerlendirilen ve uygun yanıtlar oluşturulan bu uyarılar ilgili organ ve dokulara periferik sinir sisteminin bileşenleri aracılığıyla aktarılır. Bu sayede insan vücudunun dış dünyaya uygun şekilde davranması sağlanmış olur. Bu yollarla meydana gelen aksiliklerde insanların yaşam kalitelerinde azalma, üretkenlikte azalma, sosyal ve psikolojik etkiler ortaya çıkabilmektedir(3). Periferik sinir yaralanmaları ve buna bağlı oluşabilen sonuçlar plastik cerrahi alanında çok önemli yer tutmaktadır. Trafik kazaları , yanıklar, iş kazaları , tuzak nöropatiler , travmalara bağlı sinir yaralanmaları oluşabilmekte olup periferik sinir yaralanmaları çoğunlukla mekanik travmalara bağlı ezilme sonucu meydana gelir(4).

Periferik sinir yaralanmaları sonrası motor ve duyu kusurları gelişebilmektedir. En üretken dönemdeki genç insanları en fazla ilgilendiren periferik sinir hasarları hastaların yaşam kalitelerinde ciddi düşmelere, üretkenlikte azalmalara, sosyal ve psikolojik sorunlara yol açtığından önemli sonuçlarla karşımıza çıkabilmektedir. Sinir onarımı sonrası sinir rejenerasyonu ile ilgili yapılan birçok çalışmaya rağmen sinir iyileşmeleri ile ilgili sonuçlar hala tatmin edici değildir. Sinir onarımı sonrası tam iyileşmenin nedeni cerrahi teknikten bağımsızdır, çünkü periferik sinir hücresi

kompleks bir yapıya sahiptir(4-5). Birçok çalışmada, cerrahi teknikler ve sütür materyalleri gibi mekanik faktörlerin sinir iyileşmesi üzerindeki etkileri

araştırılmıştır; ancak sinir iyileşmesi sırasında gelişen intranöral ve epinöral skarlar, aksonal rejenerasyonun mekanik faktörlerin yanı sıra bilinmeyen faktörlerinin olması sinir iyileşmelerini etkilemektedir. (6)Mekanik sinir travması sonrasında nöral doku ile birlikte sinir beslenmesini sağlayan mikrovasküler yapılar da hasar görür. Endotel hasarına ikincil olarak ortaya çıkan ödem ve tromboz mikrosirkülasyonu bozar. Nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu sonrası travma bölgesinde serbest oksijen radikalleri açığa çıkar. Hücre düzeyinde aksonal hasarı takiben sinirin proksimal ve distal uçlarında, Schwann hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerin sayısında oluşan değişiklikler nörotrofik ve nörotropik mediatörler aracılığı ile meydana gelir(7-8). Bu durum sinir iyileşme süreci için en uygun ortamın gelişmesini geciktirir.Bu nedenlerden dolayı sinir iyileşmelerini artırmak, rejenerasyon sırasında gelişen inflamasyon ve skar dokusunu azaltmak için birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmasına rağmen henüz standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır(9-11)

Periferik sinir tamiri sonrası; sinirin rejenerasyonunu ve klinik sonuçları etkileyen en önemli faktörlerden biri de; onarım alanında ve travma bölgesinde , travmaya ve cerrahi müdahalelere sekonder skar gelişimidir (12).Periferik sinir hasarı ve sinir onarımı sonrası gelişen skar dokusu, sinirde mekanik basıya sebep olarak endonörium ödemi ile beraber iskemik bir sürece sebep olur. Basının distalinde perinörium ve epinörium kalınlaşır akson sayısı ve kalınlığında belirgin azalma olur. Myelin kılıf kalınlığında da oluşan azalma, longitudinal kayma hareketinin önüne geçer ve ileti problemleri yaratır(13).

Sinir rejenerasyon sürecinin yapısı ve işlevi üzerine yapılan çalışmalarda, sinir rejenerasyonunun mikroçevresi üzerindeki terapötik müdahalelerin, skar ve adezyon oluşumunu önleyebileceği öne sürülmüştür(14-15).Bu amaçla anti skar ajanlar, antiinflamatuvar ilaç ve mediatörler, hyalünorik asit tarzı sentetik materyaller ve otolog dokular kullanılmaktadır. Son yıllarda hasarlanmış sinirin etrafına insan amniyotik membran ve hyalüronik asit enjeksiyonu, okside rejener selüloz-heparin

kombinasyonları, 5- fluorourasil, ve Contractubex® , siklosporin A gibi ürünlerin kullanımı denenmiştir(14-16). Bu amaçla kullanılacak materyal veya ilacın güvenilir, kolay bulunabilir, ucuz ve kolay elde edilebilir olması gereklidir.

Otolog doku olarak sinir iyileşmelerinde ven grefti ve yağ grefti kullanımının avantajları ve dezavantajları bulunmakla birlikte literatürde kapsamlı bir çalışma bulunmamakta ve ikisini karşılaştıran deneysel herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.Bu çalışmada bu 2 otojen greft materyalinin sinir iyileşmeleri ve skar oluşumunu azaltıcı etkilerini değerlendirip karşılaştırmak hedeflenmektedir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

Dış ortamlardan veya insan vücudunun içerisinden gelen uyarıların reseptörler aracılığıyla alınması ve bu uyarıların analiz edilmesi, iletilmesi ve bu uyarılara cevap oluşturulması gibi bir takım duyu , motor, visseral ve endokrin aktiviteleri sağlayan sistem sinir sistemi olarak adlandırılır(17). Sinir sistemi merkezi sinir sistemi (mss) ve periferik sinir sistemi (pss) olarak 2 ana bölümde incelenir.

### **2.1. Merkezi Sinir Sistemi**

Beyin ve medulla spinalisten oluşur. Gelen uyarıları değerlendirip uygun yanıtların verilmesi sağlar. İstemli veya istemsiz hareketlerin yapılmasını sağlar, uygun uyarıları verir, bellek , öğrenme , duyu durum ve emosyonel fonksiyonları düzenler(17).

### **2.2. Periferik Sinir Sistemi**

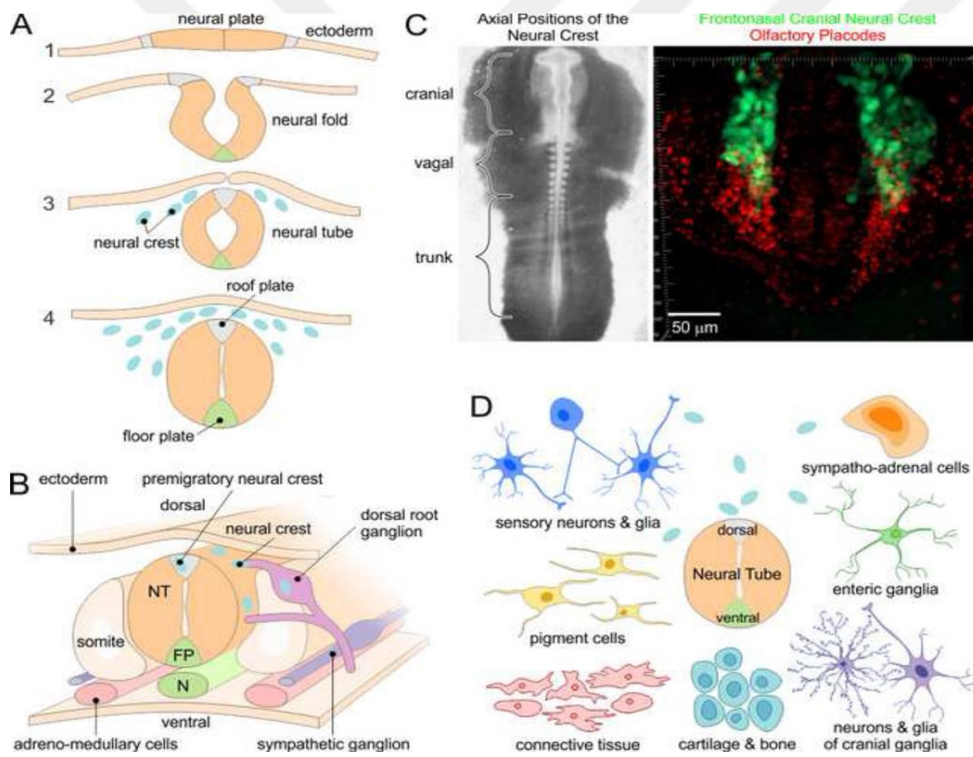
Beyin ve medulla spinalis dışındaki sinir sisteminden oluşur. Merkezi sinir sisteminin visseral organlar, kas-tendon bileşkeleri ve diğer yapılarla olan ilişkisini düzenleyerek çevre ortam ile benlik arasındaki ilişkiye aracılık eder(17). Davranışsal ve refleks hareketlerini oluşturan uyarıları istemli kaslara ileten bölüm somatik sinir sistemidir. Hormonal bezler, kalp ve düz kaslarda bilişsel olmayan işlevi bulunan doku ve organlara giden uyarıları ileten kısmı ise otonomik sinir sisteminin periferik bölümünü oluşturur. Otonom sinir sistemi ise sempatik ve parasempatik olmak üzere iki farklı bölüme ayrılır.

Periferik sinir sistemi kranium ve medulla spinalisten çıkıp vücuda yayılan sinir yapılarından oluşur. Kranial bölgeden 12 çift kranial sinir , medulla spinalisten ise toplamda 31 çift sinir lifi çıkarak oluşturdukları pleksus, sinapslar, ganglionlarla periferik siniri sistemini oluşturur. Bu yapılar aracılığı ile santral sinir sisteminden gelen uyarılarla hedef organ innervasyonu sağlarlar(18-20).

#### **2.2.1. Periferik Sinir Sistemi Embriyolojisi**

Sinir sistemi; gestasyonun 3.haftasında embriyolojik olarak ektoderm tabakasından gelişmeye başlar.Nörulasyon süreci sırasında başlangıçta nöral plak gelişir, gelişen nöral plak nöral foldları oluşturur. Daha sonra bu nöral foldlar embriyonun rostrokaudal eksenini boyunca silindirik şekilli nöral tüpü oluşturmak

üzere değişikliğe uğrar. Kranial bölgede , nöral tüp genişleyerek beyni oluştururken, embriyonun kaudal bölgelerinde medulla spinalisi oluşturur. Nöral krest hücreleri nöroektodermi oluşturduktan sonra nöral tüpten ayrılır ve mezoderm bölgelerine göç etmeye başlar. Nöral krest hücreleri vücudun birçok farklı yerlerine göç ederek çeşitli hücre tiplerine farklılaşırlar (örneğin, dorsal kök gangliyonları, sempatik ganglionlar, adrenomedüller hücreler, Schwann hücreleri, nöroblastik hücreler). Dorsal kök gangliyonları embriyogenezis sırasında gelişen yapılarda periferik doğru yayılarak periferik sinir sisteminin diğer yapılarını oluşturmaya başlar. Fetal yaşamın dördüncü ayında Schwann hücreleri oluşan bu nöral yapıların ve aksonların miyelinizasyonuna başlar ve bu süreç doğumdan sonraki sürece kadar devam edebilir(21-23).



Şekil 1: Sinir sisteminin embriyolojisi (Butler SJ, Bronner ME. From classical to current: analyzing peripheral nervous system and spinal cord lineage and fate. Dev Biol. 2015;398(2):135-146.)

### 2.2.2. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi

Periferik sinirler , vücut ile merkezi sinir sistemi arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır. Efferent nöronlar (motor ve otonomik), santral sinir sisteminden aldığı uyarıyı periferik sinirler aracılığıyla hedef hücrelere iletirler. Afferent nöronlar (duyu), özelleşmiş hücre

yapıları aracılığıyla periferden aldığı sıcaklık, basınç, vibrasyon, dokunma gibi duyuları santral sinir sistemine aktarırlar.

Periferik bir sinir transvers kesitte incelendiğinde sinir fasikülleri ve bu fasikülleri saran bağ dokunun olduğu gözlenmektedir. En dış tabakada bulunan epinöryum; periferik sinirin fasiküllerini çevreleyen ve aralarında uzanan bağ dokusu tabakasıdır. Ana işlevi fasikülleri beslemek ve korumaktır. Epinöryumun dış katmanları bir kılıf halinde yoğunlaşmıştır. Epinöryumun fasiküller içine uzanan kısmına interfasiküler epinöryum denilir. Bu tabaka yağ hücresinden zengin olup siniri travmalardan korur. Ancak aynı zamanda fibroblastlardan da zengin bir tabaka olduğu için travma sonrası aşırı skar dokusu gelişimine yol açabilir. İstenilmeyen bu durum sinirde ileri problemlerine yol açarak fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Epinöryumun içinde her biri perinöral bir kılıfla çevrelenmiş birkaç fasikül bulunur. Ortalama 3-5 adet fasikül içerir.

Her biri fasikülü çevreleyen bağ doku yapısı ise perinöryum olarak isimlendirilir. Perinöral tabaka sinir gerilme kuvvetine en büyük katkıyı sağlayan tabakadır. İçeriğinde kollajen ve fibroblast kökenli hücreler barındırır.

En iç tabakada ise aksonal yapıları çevreleyen yapıya endonöryum denir. Endonöryum fasiküllerin en içteki gevşek kollajen matriksidir. Aksonlar endonöryumdan geçer ve bu tabaka tarafından korunur ve beslenir. Endonöryum tabakasında lenfatik drenaj sistemi olmayıp kollajen lifler uzunlamasına dizilmişlerdir(24).

### **2.2.3. Periferik Sinir Sistemi Histoloji**

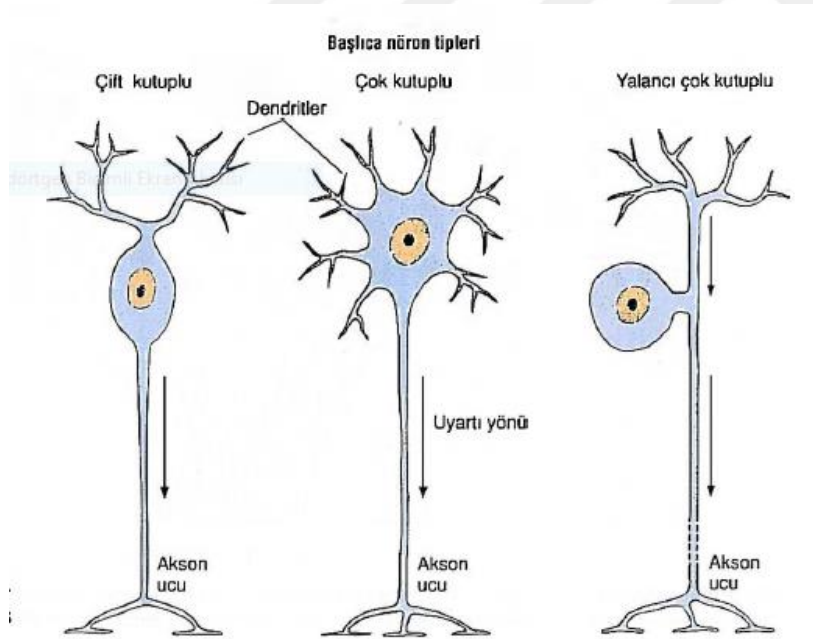
İnsan sinir sistemi vücudun en karmaşık yapısıdır ve 100 milyondan fazla sinir hücresinin (nöron) oluşturduğu bir iletişim ağından kuruludur. Her nöron diğer nöronlarla ortalama olarak en az bin bağlantıya sahiptir, bu yapı iletişim için çok karmaşık bir sistem oluşturur.

Yapısal olarak sinir dokusu 2 hücre tipi içerir: Uzun sinir lifleri içeren sinir hücreleri ya da nöronlar ile nöronları koruyan ve destekleyen, nöron beslenmesi ve merkezi sinir sisteminin savunmasını sağlayan glia hücreleri, ya da nöroglia hücreler

### 2.2.3.1. Nöronlar

Sinir hücreleri ya da nöronlar; uyarıları almak, iletmek ve iletirmek, belli hücresel etkileri başlatmak, nörotransmitterleri ve diğer bilgisel molekülleri salgılamaktan sorumlu temel sinir yapısıdır.

Nöronların 3 temel bölümden oluşur: Dendritler, uyarıyı çevreden, duyu epitel hücrelerinden diğer nöronlardan almak üzere özelleşmiş çok sayıda uzantılardır. Hücre gövdesi ya da perikaryon , tüm hücrenin beslenmeyle ilgili merkezidir ve uyarıyı alır. Akson ise tek bir uzantı olup sinir uyarısını diğer hücrelere yaymak ve iletme görevlerini yerine getirir. Dendritlerinin şekil ve büyüklüğüne göre nöronlar 3 gruba ayrılır. Multipolar(çok kutuplu) nöronlar, bir akson iki veya daha fazla 2 dendritten oluşur. Bipolar(çift kutuplu) nöronlar, bir akson ve bir dendritten oluşur. Unipolar nöronlar veya pseudounipolar(yalancı nöronlar ) nöronlar, gövdeden tek uzantı çıkar sonrasında iki ayrı dala ayrılır. Nöronların çoğu multipolar nöron şeklindedir. (27)



Şekil 2: Nöron tipleri histolojisi (Junqueira, L. C., and J. Carneiro. "Basic Histology.(Translated, Edited by: Aytekin, Y., Solakoğlu, S.)." (2006): 284-288.)

Nöronlar, işlevsel rollerine göre de sınıflandırılır. Motor (götürücü) nöronlar; kas lifi, eksokrin ve endokrin bezler gibi organları kontrol eder. Duysal (getirici)

nöronlar; çevreden ve vücuttan gelen duysal uyarıları alır. Ara nöronlar; retinada olduğu gibi karmaşık işlevsel zincirler oluşturarak diğer nöronlarla bağlantı kurar.

- **Hücre gövdesi**

Perikaryon olarak ta adlandırılan hücre gövdesi, nöronun çekirdek ve çevresindeki sitoplazmasını kapsayan bölümdür .Algılama yetenekleri bulunmasına karşın esas olarak beslenmeyle ilgili bir merkezdir. Hücre gövdesi oldukça gelişmiş kaba endoplazmik retikulumu içerir.Nöronlarda, özellikle de akson uçlarında çok sayıda mitokondri bulunur.

- **Dendritler**

Dendritler genellikle kısadır ve bir ağacın dalları gibi çatallanır. Dendritler çok sayıda sinaps alarak sinyalin alındığı ve işlendiği bölgelerdir. Dendritin nöron gövdesine yakın olan taban bölümündeki sitoplazmanın bileşimi perikaryondakine benzer; bununla birlikte dendritlerde Golgi kompleksi yoktur. Hücre gövdesine benzer yapıdaki nörofilament yapıları dendritlerde fazla miktarda bulunur. Dendrit çıkıntılarının sayısı beyin plastisitesi ile orantılı olup bellek, hafıza, öğrenme gibi fonksiyonlarda rol oynar.

- **Aksonlar**

Nöronların çoğu tek bir aksona sahiptir; çok az bir kısmında hiç akson bulunmaz. Akson, nöronun tipine göre değişen uzunluk ve çapta silindirik bir yapıdır. Bazı nöronlarda kısa aksonlar bulunmasına karşın aksonlar çoğunlukla çok uzun yapılardır.

#### **2.2.3.2. Schwann Hücreleri**

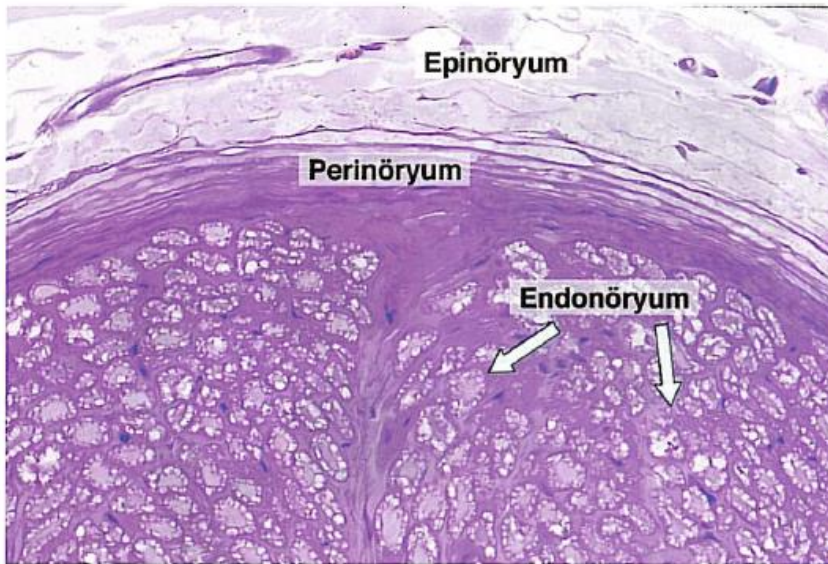
Bu hücreler merkezi sinir sisteminde görev alan oligodendrositlerle aynı işleve sahiptir, ancak çevresel sinir sisteminde aksonların etrafında yer alırlar. Schwann hücreleri aksonun çevresinde miyelin kılıfı oluşturur(30).

#### **2.2.3.3. Sinir kılıfları**

Periferik sinir sisteminde, sinir lifleri demetler halinde gruplar oluşturur. Az sayıda miyelinsiz liften oluşan çok ince sinirler hariç sinirler; miyelin ve kolajen içeriği nedeniyle beyaz, homojen, parlak şekilde görünürler.

Sinirler dıştan, epinöryum adı verilen ve sıkı bağ dokusundan oluşan fibröz bir örtü ile sarılmış durumdadır, epinöryum aynı zamanda sinir lifi demetleri arasındaki boşluğu da doldurur. Epinöryumun içinde her biri perinöral bir kılıfla çevrelenmiş birkaç fasikül bulunur. Ortalama 3-5 adet fasikül bulunur. Epinöryum uzunlamasına yönlendirilmiş kollajen lifler, fibroblastlar ve yağ hücrelerinden oluşur. Her fasikül, yassılaştırmış, epitele benzer hücrelerin yaptığı tabakalardan oluşan ve perinöryum adını alan bir fasya benzeri yapı ile sarılmıştır. Perinöryum yapısındaki her tabakada bulunan hücreler kenarlarından sıkı bağlantılarla birbirlerine tutunmuştur. Bu şekildeki düzenleniş perinöryumu, pek çok makromolekülün geçmesini önleyen bir engel haline getirir ve bu yapıya, sinir liflerini dışarıdan gelebilecek saldırılara karşı koruma gibi önemli bir işlev yürütür. Endonöryum ise her sinir hücrelerini saran bağ yapısıdır. Endonöryum, Schwann hücrelerinin yaptığı retiküler liflerden oluşan ince bir tabakadan oluşur(27-30)

Mezonöryum, periferik sinir gövdelerinin etrafındaki en dış dokudur. Sinir yapılarının içindeki yüksek anastomozlu venöz ve arteriyel ağ olan vasa nervorum'u besleyen arterlerin giriş dokusudur. Mezonöryumun kaygan yüzeyi, longitudinal ve yan yana hareketlerle sinir yapısının travmalara bağlı oluşan sürtünme kuvvetlerini azaltır. Ayrıca sinir gövdesine etki eden sıkıştırıcı ve gerilme kuvvetlerine karşı sınırlı koruma sağlayabilir(27).

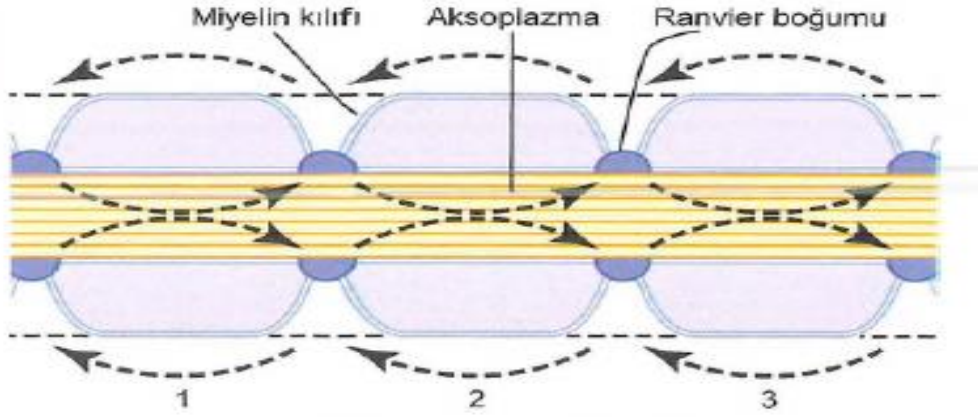


Şekil 3: Sınır kılıfları (Junqueira, L. C., and J. Carneiro. "Basic Histology.(Translated, Edited by: Aytekin, Y., Solakoğlu, S.)." (2006): 284-288.)

#### 2.2.3.4. Myelin

Kolesterol, fosfolipitler ve glikosfingolipitler olmak üzere tüm lipit sınıflarını içeren bir lipit çift katmanından (%70-80) ve kendine özgü birçok protein yapısı içeren bir yapıdır. İçeriğindeki özgü proteinlerin görevi iyonların ve küçük moleküllerin, periaksonal boşluk ile endonöral boşluk arasındaki miyelin kılıfının spiralleri boyunca difüzyonunu sağlarken lipit yapı iletilerin yalıtımını sağlar.

Miyelinasyon sinir iletimini hızlandırır. Miyelinsiz liflerde impulsun iletimi sürekli olup elde edilen maksimum hız 15 m/s ile sınırlıdır. Miyelinli liflerde ise uyarılabilir membran Ranvier düğümleriyle sınırlıdır çünkü miyelin elektriksel yalıtım özelliklerine sahiptir. Dolayısıyla bu iletim, düğümden düğüme geçişli hale gelir ve on kat daha yüksek hızlara (120 m/s) ulaşabilir . Bu liflerin iletebileceği impulsların sayısı da çok daha fazladır. Miyelinasyon, aynı zamanda sinir liflerinin enerji verimini de optimize eder(27,31). Miyelin kılıfı, önce hücre zarı aksonunu sarar. Daha sonra Schwann hücresi aksonun etrafını defalarca sararak, bir lipit madde olan sfingomiyelin içeren Schwann hücre zarının çoklu tabakasını oluşturur. Bu madde çok iyi bir yalıtıcıdır, bu nedenle zardan iyon akımını yaklaşık 5000 kat düşürür. Akson boyunca yan yana iki Schwann hücresi arasında sadece 2-3 mikrometre uzunluğunda küçük bir alan kalır. Bu alana Ranvier boğumu adı verilir. Bunlar, akson boyunca komşu Schwann hücrelerinin arasındaki boşluklardır. Schwann hücrelerinin iç içe geçmiş olan uzantıları kısmen bu boğumu örter. İki boğum arasındaki mesafe boğum arası adını alır. Miyelinli sinirlerin miyelin kılıfından neredeyse hiçbir iyon geçemediği halde, Ranvier boğumlarından kolayca geçerler. Bu nedenle, aksiyon potansiyeli sadece boğumlarda oluşabilir. Aksiyon potansiyeli bir boğumdan diğer boğuma iletilir ve buna sıçrayıcı ileti denir(32).



Şekil 4: Miyelinli bir akson boyunca sıçrayıcı ileti.( Hall, J. H. "Editör; Çağlayan Yeğen B, Alican İnci, Solakoğlu Z." Guyton ve Hall Tıbbi fizyoloji 13: 255-57.)

- **Nervi Nervorum**

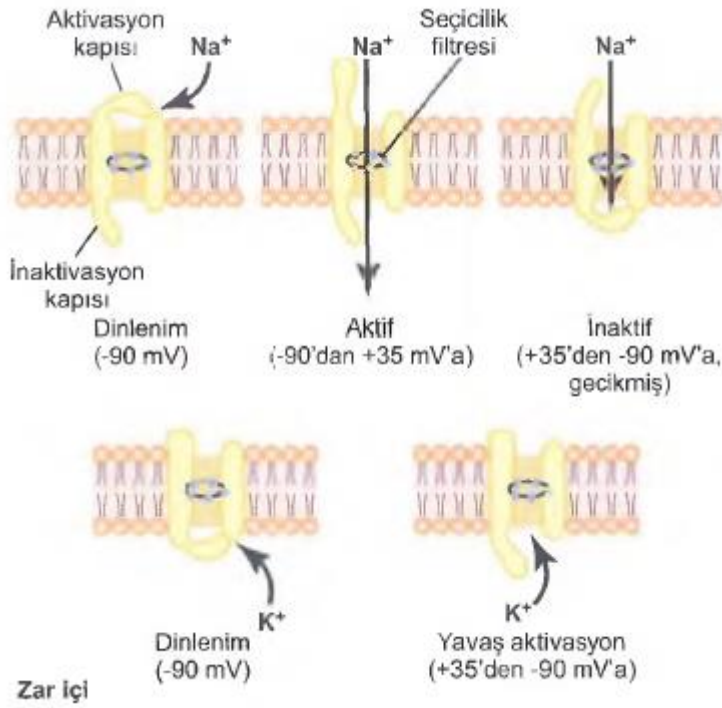
Sinir liflerinin kendi yapılarından gelişen nervi nervorum adında kendi sinir kaynakları vardır. Epi-, peri- ve endonöriyumda serbest sonlanmalar ve endonöriyumda Pacinian tipi bazı kapsüllü sonlanmalar vardır. Bu yapıların muhtemel sinire gelen travmalar sonrası gelişen fibrozis içinde geliştiği düşünülmektedir. Fibrozis ile kaplı sıkışmış sinirlerde gelişen aşırı duyarlılığın bu yapılara bağlı olduğu düşünülmektedir(32).

#### 2.2.4. Periferik Sinir Sistemi Fizyoloji

Sinir hücreleri uyarılma için düşük bir eşik değerlere sahiptir. Uyarıcı sinyal elektriksel, kimyasal veya mekanik yapıda olabilir. Sinir uyarımı sonrası sinirde 2 ayrı fizyolojik değişiklik meydana gelir: yerel, ilerlemeyen sinaptik potansiyeller ve ilerleyen potansiyeller(aksiyon potansiyelleri)veya sinir impulsları adı verilir.

Sinir sinyalleri, sinir lif zarı boyunca hızla yayılan zar potansiyelindeki hızlı değişimlerden oluşan aksiyon potansiyelleri ile iletilir. Her aksiyon potansiyeli, normal negatif zar dinlenim potansiyelinden, pozitif potansiyele ani bir değişimle başlar ve hemen hemen aynı hızla tekrar negatif potansiyele dönerek sonlanır. Sinir sinyal iletimi, aksiyon potansiyeli sinir lifi boyunca yayılarak sinir ucuna gelinceye kadar sürer(33).

Sinir lifi zarına bir etki olmadıkça normal bir sinirde aksiyon potansiyeli gelişmez. Aksiyon potansiyeli, Na/K kanalları tarafından akson membranı boyunca iyonların geçişi ile oluşturulan bir depolarizasyon dalgasıdır. Herhangi bir uyaran ,sinir zar potansiyelini -90 milivolt'tan -65 milivolt'a doğru ani yükselmeye neden olursa aksiyon potansiyelinin gelişmesine neden olur. Bu -65 milivolt'luk değere uyarılmanın eşik değeri denir. Akson dinlenim anında -90mV luk elektriksel potansiyele sahip olup bu elektriksel potansiyeli voltaj kapılı Na/K ATPaz pompaları tarafından sağlanmaktadır. Dinlenim döneminde hücre içi Na seviyesi hücre dışına göre çok düşük , K seviyesi ise hücre içinde daha yüksek seviyededir. Eşik değeri aşan herhangi bir uyarı sonrasında polarize durumda olan akson yapısında pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri akışına bağlı olarak dinlenim potansiyeli kaybolur. Bu duruma depolarizasyon denilir. Zarın sodyuma geçirgenliği çok arttıktan sonra, saniyenin onbinde birleri gibi kısa bir sürede sodyum kanalları kapanmaya başlar ve potasyum kanalları normaldeki haline göre daha fazla açılır. Ardından, potasyum iyonlarının dışa doğru hızlı difüzyonu normal negatif zar dinlenim potansiyelinin yeniden oluşmasını sağlar. Buna zarın **repolarizasyonu** adı verilir. Sinir lifinin herhangi bir noktasında oluşan bu aksiyon potansiyeli genellikle zarın komşu bölümlerini de uyararak, aksiyon potansiyelinin zar boyunca ilerlemesine neden olur(32). Bu elektriksel ileti sinaptik boşluğa kadar devam ettikten sonra sinaptik boşlukta nörotransmitterin salgılanmasını sağladıktan sonra elektriksel ileti kimyasal ileti formuna dönmüş olur. Salınan nörotransmitterler sinaptik boşlukta uyarılara yol açarak hedef organlarda uyarılmayı sağlar(33).



Şekil 5: Voltaj kapılı Na/K kanalları ve aksiyon potansiyeli .( Hall, J. H. "Editör; Çağlayan Yeğen B, Alican İnci, Solakoğlu Z." Guyton ve Hall Tıbbi fizyoloji 13: 255-57.)

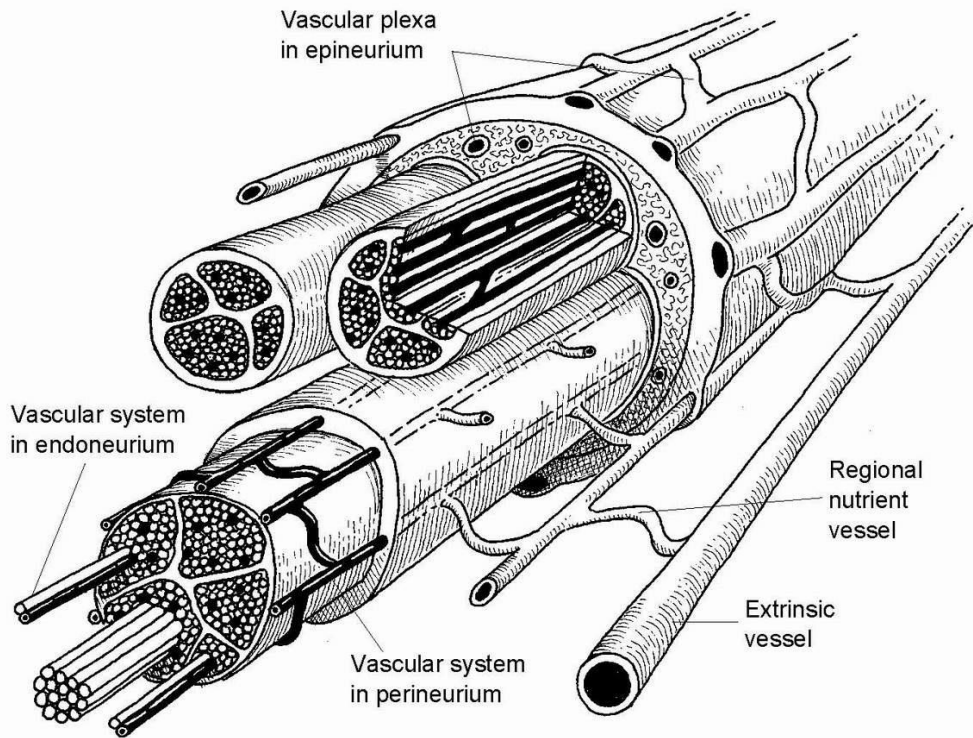
- **Hep-veya-Hiç Kuralı**

Normal bir lif zarının herhangi bir noktasında, bir aksiyon potansiyeli başladığında, eğer koşullar uygun ise depolarizasyon dalgası tüm zar boyunca ilerler veya eğer koşullar uygun değilse bir ilerleme olmaz. Buna hep-veya-hiç kuralı denir ve tüm uyarılabilen dokular için geçerlidir. Bazen zarda oluşan aksiyon potansiyeli zarın komşu bölgelerini uyaracak yeterli voltaj değişikliği yaratamayan bir noktaya gelir. Böyle olduğunda depolarizasyonun yayılması durur. Bu nedenle, uyarının ilerlemesinin devamı için, aksiyon potansiyelinin uyarılma eşiğine oranı daima 1'den büyük olmalıdır. Bu "1'den büyük" olma gereksinimi, ilerleme için güvenlik faktörü olarak adlandırılır(33).

### 2.2.5. Periferik Sinir Sistemi Beslenmesi

Periferik sinir sistemi güçlü bir beslenme ağına sahiptir. Ekstrinsik ve instrinsik sistem tarafından bu beslenme sağlanır. Ekstrinsik ağın vasküler zenginliği sinirin seyri boyunca ve sinirler arasında değişkenlik gösterir. İntrinsik sistem epinöriyal, perinöriyal ve endonöriyal pleksuslardan oluşurken ekstrinsik sistem sinirin etrafında ve üzerinde uzanan vasküler yapılardan oluşur.

Anastomozlarla birbirine bağlanan bu iki ana arteriyel sistem arasında ayrıca minör longitudinal bir sistem vardır. İlk ana sistem yüzeysel olarak sinirin üzerinde, ikincisi ise interfasiküler epinöryumun içinde yer alır. Bu iki ana sistem arasında uzanan segmenter arterioller epinöryumdaki ana arteriyel sistemle anastomoz yaptıktan sonra epinöryumu geçerek perinöryumda vasküler bir pleksus oluştururlar. Perinöryumda oluşan bu vasküler pleksus fasiküllerle birlikte longitudinal olarak uzanır. Daha sonra segmenter arterioller aracılığı ile endonöryuma dallar verirler. Endonöryumun kılcacal damarları içindeki endotel hücreleri, sıkı bağlantılarla birbirine bağlanarak, proteinler de dahil olmak üzere çok çeşitli makromoleküllere karşı geçirimsiz bir sistem oluşturur. Bu bariyer iskemi, travma ve toksinlerin yanı sıra mast hücresi ürünleri histamin ve serotonin tarafından da bozulur(34-35).



Şekil 6: Periferik sinirlerin beslenmesi . (Adapted with permission from Lundborg G: *Nerve Injury and Repair*. New York: Churchill Livingstone, 1988, p 43.)

### **2.2.6. Yaşlanma ile Sinirlerde Meydana Gelen Değişiklikler**

Miyelinleşme fetal hayatın 4. Haftasında başlayıp yaşamın ilk 3 yılında devam eder ve sinir iletim hızı 5 yaşında yetişkin seviyelerine ulaşır. Çocukluk döneminde sinir liflerinin yoğunluğu daha fazladır ve bu dokuya kan akımı daha fazladır. Ancak çocukluk dönemindeki nöronlar aksonotomi veya avülsiyon etkilerine karşı daha savunmasızdır. İlerleyen yaşlarda artan endonöriyal kollajene bağlı olarak daha çok büyük duyuşal nöronları etkileyen demiyelinizasyon ve dejenerasyon gelişir. Buna bağlı olarak ortalama 40 yaşından sonra sinir iletim hızında yavaş yavaş düşüş meydana gelir(33,36).

### **2.2.7. Periferik Sinirlerin Biyomekaniği**

Periferik sinirler, elektriksel uyarıları iletmek ve komşu sinirler, kaslar, bezler ve reseptörlerle kimyasal ve elektriksel iletişim kurmanın yanında , aynı zamanda kas ve tendon hareketlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilecek hareketlere ve reflekslere uyum sağlamak için bükülmesi ve gerilmesi gereken oldukça karmaşık yapılardır. Bu hareketlere bağlı uzayabilirliği sağlamak için sinir fasikülleri bağ dokuyla çevrili halde özelleşmiştir. Çevredeki dokuyla başta vasküler olmak üzere bazı fizyolojik bağlantılara rağmen, sinir gövdeleri kendi doku yatakları içinde uzunlukları boyunca longitudinal kayma hareketleri yapabilirler. Yoğun intranöral ve ektranöral anastomozlar ve vasa nervorumların hareket şekilleri ve basınç kuvvetlerine olan dayanılabilirlikleri ile sinir iskemisini önlemeye yardımcı olur. Ekstremitelerden geçen sinir yolları eklemlerin hareket düzleminin dışında yer alması ekstremiteler hareketlerinin normal işlev sırasında bir dereceye kadar uzunluk değişimini mümkün kılar. Sinirlerin bu esneme ve kayma kabiliyetleri, travma ve buna bağlı enflamasyona sekonder nöral fibrozis yoluyla çevre dokulara yapışma meydana geldiğinde sinirde esneme özellikleri azalır. Buna bağlı kas ve tendonların hareketinde azalma , eklem hareket aralığında düşme ve işlev kaybına, ağrı ve aşırı fibrozis sonucu semptomatik nöropatiyle sonuçlanabilir.

Sinirler önemli ölçüde gerilme kabiliyetine sahip güçlü yapılardır. İşlevleri, yapıları ve vasküler sistemleri tehlikeye girmeden önce sinirlerin hangi sınırlara kadar gerilebileceği sinir yapısına göre değişkenlik göstermektedir. Bir sinir uzunluğu boyunca ilerledikçe, nöral dokunun konnektif dokuya oranı ve her bir bağ dokusu tipinin bireysel yüzde bileşimi sürekli olarak değişir. Tahmini olarak tipik bir

periferik sinirin elastik sınıra ulaşmadan önceki maksimal uzama süresi, istirahat uzunluğunun %20'si veya daha fazlasıdır. İstirahat uzunluğunun %20'sinden fazla uzama, perfüzyonun azalmasına, vasküler konjesyona ve makrofaj/monosit göçüne yol açarak intranöral ve ektranöral fibrozise neden olabilir. Fibrozis gelişimi sonunda sinir gerilme kapasitesinde azalmaya yol açar. Şiddetli gerilme kaynaklı travmada, gerilim altındaki sinirdeki sinir liflerinin endonöral tüplerinden ve perinöriumdan önce kopar. Rejenerasyon açısından bu önemli bir bulgudur. Nispeten daha küçük yaralanmalarda, yenilenen aksonlar perifere doğru yeniden büyümeleri sırasında izleyecekleri sağlam yollara sahip olabilirler.

Sinirlerin dayanabileceği ve uygun iletim özelliklerini koruyabileceği maksimum gerilimi belirlemek ve mekanik esnekliklerinin kaynağını anlamak, cerrahi sinir boşluğu onarımlarının sonuçlarını iyileştirmek için büyük işlevsel öneme sahiptir. Suture edilmiş bir sinir gerildikçe, perinörium sıkışır. Sonuç olarak, endonöriyal sıvı basıncı artar ve intranöral kapiller yatak sıkışabilir. Çekme kuvvetinin belirli bir aşamasında, mikrosirkülasyon sistemi işlevini yerine getiremez. Gerilim veya kompresyon noktasındaki sinirin anatomik yapısı nörotoksik kimyasalların veya ilaç konsantrasyonlarını varlığı gibi iç ve dış sinir ortamı dahil olmak üzere birçok faktör sinirde meydana gelen biyokimyasal mekanik değişiklikleri etkiler(37-40).

#### **2.2.8. Periferik Sinirlerin Yaralanmaları**

Gerilmeye bağlı yaralanmalar en sık görülen periferik sinir yaralanmaları türüdür. Periferik sinirler, kollajenöz endonöryumları nedeniyle doğal olarak elastiktir, ancak traksiyon kuvvetleri sinirin esneme kapasitesini aştığında yaralanma meydana gelir. Uygulanan kuvvet yeterince büyüklüğüne göre , brakial pleksus avülsiyonunda olduğu gibi tam sinir kopması meydana gelebilir. Ancak sıklıkla yaralanmalarda sinir devamlılıkları korunur. İkinci en sık görülen yaralanma şekli ise lacerasyon şeklinde yaralanma türü olup daha sonra sıkışma tipi yaralanmalar gelmektedir(41).

Nöronların genellikle yeterince rejenere olamadığı merkezi sinir sisteminin aksine, periferik sinir sistemindeki aksonlar, yaralanma sonrasında yenilenme yeteneğine sahiptir. Ancak bu rejenerasyon genellikle eksik olup bu da nöropatik

durumlara yol açabilir(42). Maruz kalınan travmanın şiddetine bağlı olarak periferik sinir ne kadar büyükse, motor, duyuşal ve otonomik belirti ve semptomlar o kadar şiddetli hale gelir.

Sinir lifinin iletici elemanı olan akson, yaralanmaya çeşitli şekillerde yanıt verir. Yaralanma sonrası iki temel şekilde yanıt gelişir. İlkinde, akson sağlamdır ancak lezyon seviyesinde iletim engellenmiştir. Bu iletim bloğudur. Wallerian dejenerasyonu yoktur ; bu dejeneratif olmayan lezyondur. İletim bloğuna basıncın kendisinin değil iskeminin neden olduğunu göstermiştir. Bu tür yaralanmalar sonucunda çok az histolojik değişiklik görülür ya da hiç görülmez ve iskemi yaklaşık 8 saatten fazla devam etmediği sürece etkiler geri döndürülebilir. İkincisinde ise , akson kesilir. Wallerian dejenerasyonu ortaya çıkar; bu dejeneratif lezyondur. İki tip dejeneratif lezyon vardır. İlkinde Schwann hücre zarfının bazal laminası sağlamdır ve akson düzenli bir şekilde distal Schwann hücre tüpüne doğru rejenere olabilir. İkinci tipte ise bazal lamina kesintiye uğramıştır ve spontan rejenerasyon yetersiz , düzensiz olmaktadır(32).

İnflamasyon periferik sinir rejenerasyonunu başlatan temel faktördür. Periferik sinirlerde mekanik veya metabolik hasar sonrası, wallerian dejenerasyon (WD) olarak adlandırılan aksonal dejenerasyon, miyelin yıkılması ve fagositozu ve destekleyici glial hücre proliferasyonunun olduğu inflamasyon dizisi başlar(43). Bu rejenerasyon sürecinde Schwann hücreleri ve makrofajlar, periferik sinir rejenerasyonunun başlıca hücresel araçlarıdır(44).

Periferik sinir yaralanmasından hemen sonra inflamasyon süreci başlar ,sinirin proksimal kısmında distale doğru dallanmalar ve akson uzantıları oluşmaya başlar. Yaralanma bölgesinin distal kısmında ise Wallerian dejenerasyon gelişir. Aksonal dejenerasyon, yaralanma bölgesinin hem proksimale hem de distale doğru uzandığı bir dizi olayı takip eder. Yaralanma bölgesinin proksimalinde, sağlam Ranvier düğümü seviyesine veya bazı durumlarda daha proksimale kadar ilerleyen travmatik dejenerasyon meydana gelir. Şişmiş hücre gövdesi, aksonal onarım ve büyüme için gerekli olan elementlerin üretimine başlar . Yaralanma bölgesinden uzakta, Wallerian dejenerasyon 24-48 saat içinde gerçekleşir yaralanmayı takiben aksonal bozulma ile başlar. Wallerian dejenerasyonu, aksonun nöronun hücre gövdesinden ayrılan

kısının yaralanmanın distalinde dejenere olduğu antegrad dejenerasyondur. Distal segment boyunca etkilenen Schwann hücreleri miyelini katabolize etmeye başlar. Bu distal dejenerasyon, bölgeye toplanan makrofajlarla birleşerek aksonal ve miyelin debrislerinin fagositozuna yol açar. Bu olaylar en sonunda miyelin tüpünün çökmesiyle sonuçlanır.

Wallerian dejenerasyonu sadece aksonu değil, sinir gövdesini , Schwann hücrelerini ve miyelin kılıfını da etkiler. Yaralanma bölgesinin distalinde akson dejenere olur; hücre iskeletinde ve aksoplazmada granüler bir parçalanma olur. Lezyon Schwann hücre bazal laminasının proksimalden distal segmente devamlılığını kesintiye uğratacak kadar şiddetli olmadığı sürece aksonların rejenerasyonu için orijinal yollar kalır. Dejeneratif lezyonların spontan iyileşme potansiyeli olanlar (aksonotmesis) ve önlem alınmadığı sürece iyileşmeyecek olanlar (nörotmesis) olarak ikiye ayrılmasının altında yatan ana neden , bazal laminanın devamlılığının korunması ve yok edilmesi arasındaki farktır. Wallerian dejenerasyon süreçleri her iki lezyon tipinde de aynıdır ancak bazal laminanın sağlam olduğu lezyonlarda çok daha az şiddetlidir çünkü rejenere olan akson distal Schwann hücreleriyle hızla yeniden temas kurabilir ve böylece bunlardan ve hedef dokulardan nörotrofin akışını yeniden sağlayabilir. Schwann hücreleri bazal laminanın sağlam olmadığı yaralanmalarda nöral bir tüp yapısı oluşturarak akson rejenerasyonunu sağlar.(32,35,43,44).

Schwann hücreleri Wallerian dejenerasyonunda kilit rol oynar. Yaralanmanın ilk 24 saati içinde aktif hale gelerek nükleus ve sitoplazmlarında genişleme ve mitotik hızda artış gelişir . Bu hücreler hızlı bir şekilde bölünerek dejenerasyon ve onarım sürecine yardımcı olmak üzere çok sayıda molekül ekspresyonunu salgılatılmasını sağlar. Schwann hücreleri dejenere olmuş aksonal ve miyelin kalıntılarının temizler ve ardından bunları makrofajlara iletir. Makrofajlar, öncelikle hemopoetik bir yolla, yaralanma bölgesinde geçirgen hale gelen kılcal damarların duvarlarından geçerek travmatize bölgeye göç ederler. Schwann hücreleri ve makrofajlar, 1 hafta ila birkaç ay süren bir süreçte fagositoz yapmak ve yaralanma bölgesini temizlemek için birlikte çalışır. Endonöryal mast hücreleri de bu süreçte önemli bir rol oynar ve yaralanma sonrası ilk 2 hafta içinde belirgin bir şekilde

çoğalır. Kapiller geçirgenliği artıran ve makrofaj göçünü kolaylaştıran histamin ve serotonin salgırlarlar(41).

Dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerinin düzenli bir şekilde ilerlemesi için, çok karmaşık bir hücresel iletişim sistemi gerekir. Bu yüzden sinir yaralanmaları sonrası sinir rejenerasyonu ve dejenerasyonunda nörotrofik faktörler önemli rol oynar. NGF, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, siliyer nörotrofik faktör ve birçok nörotrofik faktör sinir onarımında önemli rol oynar. Sinir büyüme faktörü(NGF) tanımlanan ilk nörotrofik moleküldür ve en önemli nörotrofik faktördür. NGF ve türevi faktörler periferik sinir hedef organlarından salınır ve retrograd aksonal taşıma yoluyla sinir hücresi gövdesine aktarılır. Sinir hasarından hemen sonra meydana gelen aksonal bozulmanın bir sonucu olarak hücre gövdesine ulaşan NGF ve diğer trofik faktörlerdeki azalma, onarım sürecini tetiklemek için gereken moleküler sinyallerin oluşmasını başlatır. Bu sinyalleri artması sonrası , NGF ve NGF mesajcı RNA miktarları, nörotrof rolleriyle tutarlı olarak büyük ölçüde artar. Ayrıca makrofajlar interlökin-1 $\beta$  salınımı yoluyla NGF üretimini artırır. Benzer şekilde, Schwann hücreleri yaralanma bölgesinde NGF dahil olmak üzere nörotrofik faktörler üretir. Nörotrofik faktörler, spesifik tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak gen aktivasyonunu düzenleyen bir sinyal iletirler. Büngner bantlarını oluşturan Schwann hücreleri üzerindeki sinir büyüme faktörü reseptör konsantrasyonu yaralanma sonrasında artar. Schwann hücreleri üzerindeki bu reseptörlere bağlanan NGF, yeniden büyüyen akson tomurcuklarını bağlanır. Akson tarafından alınan bu NGF daha sonra büyüme konisinden hücre gövdesine retro-grade olarak aktarılır ve ilerleyen akson için bir kılavuz olmanın yanı sıra büyüme için sürekli bir uyarın sağlar(41,45,46,47)

### **2.2.9. Periferik Sinirlerin Yaralanmalarının Sınıflandırılması**

Periferik sinir yaralanmaları sonrasında tanı, tedavinin düzenlemesi , tedavi alternatiflerinin belirlenmesi, prognoz ve postoperatif dönemde bakım açısından birçok sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalar hastaların yönetimi açısından kritik önem taşır.

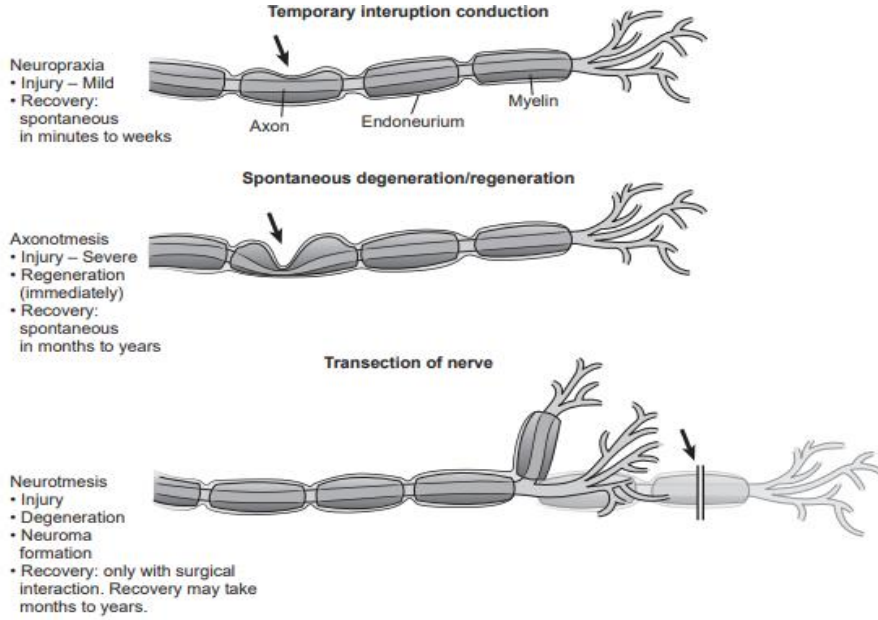
Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılmasının tanımlanması ilk olarak 1941 yılında Cohen tarafından yapıldı ancak bu yetersiz bir tanımlamaydı , daha

sonra 1943 yılında Seddon periferik sinir yaralanmalarını 3 temel gruba ayırdı: nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis . 1951 yılında Sunderland bu sınıflamaların yetersiz olduğunu düşünerek 2 yeni sinir yaralanma grubu ekleyerek 5 gruba ayırmıştır(48-49). Bu sınıflamalar hala pratik yaklaşımda ve hasta tedavi stratejisinde sıklıkla kullanılmaktadır.

### **Seddon Sınıflandırması**

- **Nöropraksi:** periferik sinir hasarının en hafif şeklidir olup aksonal bütünlük korunmuştur. Yaralanma mekanizması akson boyunca impulsun distale doğru iletiminde geçici bir kesintiden kaynaklanır. Endonörium, perinörium ve epinörium sağlam olup sinir yaralanma şekli fizyolojiktir ve yapısal değildir. İyileşme, wallerian dejenerasyon meydana gelmeden saniyeler ile haftalar arasında gerçekleşir. Genellikle motor fonksiyonlar duyuşal fonksiyonlardan daha fazla etkilenir , otonom fonksiyonlar ise genellikle korunur. Semptomlar tipik olarak lezyonun distalinde ortaya çıkar. Sinir ileti muayenesi proksimal segmentte ve distal segmentte normaldir ancak yaralanma alanında hasarlanmıştır.
- **Aksonotmezis:** nöropraksiden daha ciddi bir ezilme, traksiyon veya kontüzyon yaralanmasının sonucu gelişir. Schwann hücreleri, epinörium ve perinörium korunur sağlam kalır ancak aksonla devamlılıkta kesinti ve bütünlükte bozulma gelişir. Ekstranöral ve intranöral skarlaşma, wallerian dejenerasyon meydana gelir. Yaralanmadan 2 ila 3 hafta sonra yapılan EMG incelemesinde, yaralanma bölgesinin distalindeki kaslarda fibrilasyonlar ve denervasyon potansiyelleri görülür. Proksimal segmentten rejenerasyon başlar. Günde ortalama 1-2 mm rejenerasyon olur. Bu süreçte denerve organlarda kas atrofisi, organlarda küçülme, ekstremitelerde zayıflık gelişebilir.
- **Nörotmezis:** Sinire gelen travmanın niteliği ve niceliğine ve hasarın rejenerasyon ve iyileşme üzerindeki etkisine bağlı olarak periferik sinirleri içeren en ciddi yaralanma şeklidir. Etiyolojiler arasında laserasyon, ciddi bir kompresyon veya gerilim yaralanması yer alır. Aksonotmesise benzer şekilde, akson yaralanır. Buna ek olarak, etraf bağ dokuları da sürekliliğini

kaybederek hasarlanmıştır. EMG ile kaydedilen denervasyon değişiklikleri aksonometrik yaralanmada görülen değişikliklerle aynıdır. Genellikle motor, duysal ve otonomik fonksiyonlarda tam bir kayıp söz konusudur(48,49).



Şekil 7: Seddon sınıflandırılması (Carp, Stephen. Peripheral nerve injury an anatomical and physiological approach for physical therapy intervention kitabından alınan şekil )

|                                        | Nöropraksi            | Aksonotmezis         | Neurotmesis                                            |
|----------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Patoloji</b>                        |                       |                      |                                                        |
| Yapılan çevreleyen anatomik devamlılık | Korunmuş              | Korunmuş             | Kaybolabilir                                           |
| Birincil hasar                         | Hiçbiri               | Sinir lifi kesintisi | Sinir lifi ve kapsülleyici yapıların tamamen kesilmesi |
| <b>Klinik</b>                          |                       |                      |                                                        |
| Motor felç                             | Yok, kısmi veya tam   | Tamamlandı           | Tamamlandı                                             |
| Kas atrofisi                           | Hiçbiri               | İlerici              | İlerici                                                |
| Duyusal kayıp                          | Yok, kısmi veya tam   | Tamamlandı           | Tamamlandı                                             |
| Otonomik kayıp                         | Genellikle bağışlanır | Tamamlandı           | Tamamlandı                                             |
| Görsel fasikülasyonlar                 | Hayır                 | Evet                 | Evet                                                   |
| <b>Elektronöromiyografi Bulguları</b>  |                       |                      |                                                        |
| Dejenerasyona tepki                    | Mevcut                | Mevcut               | Mevcut                                                 |
| Lezyonun distalinde sinir iletimi      | Korunmuş              | Yok                  | Yok                                                    |
| Motor ünite aksiyon potansiyelleri     | Yok                   | Yok                  | Yok                                                    |
| Fibrilasyon                            | Nadir                 | Mevcut               | Mevcut                                                 |
| <b>Kurtarma</b>                        |                       |                      |                                                        |
| Cerrahi onarım gerekli                 | Asla                  | Ara sıra             | Temel                                                  |
| İyileşme oranı                         | Dakikadan haftaya     | 1-3 mm/gün           | Onarımdan sonra 1-3 mm/gün                             |
| İyileşme kalitesi                      | Mükemmel              | Bazen mükemmel       | Nadiren mükemmel                                       |

Şekil 8: Seddon sınıflaması (Sunderland, Sydney, and H. Bruce Williams. "Nerve injuries and their repair: a critical appraisal." (1992): 1170.)(51)

### Sunderland Sınıflandırması

- **1.Derece Yaralanmalar:** Seddon sınıflamasındaki en hafif yaralanma şekli olan nöropraksi olarak değerlendirilebilir. Aksonal yapılar ve etraf bağ doku ile sinir kılıfları sağlamdır; ancak hasarlanan sinir kısmında iletim kaybı ve fokal düzeyde demiyelinizasyon vardır. Wallerian dejenerasyon meydana gelmez, kendiliğinden iyileşir, prognoz iyidir. Pratikte manşon kullanımına bağlı gelişebilir, travmaya neden olan etken ortadan kaldırılması sonrası genellikle 6-8 içerisinde düzelir.
- **2. Derece Yaralanmalar:** Seddon sınıflamasında aksonotimezise denk gelir. Sinir kılıf yapıları sağlamdır; ama akson bütünlüğü bozulmuştur. Distal yaralanma bölgesinde Wallerian dejenerasyon gelişir. Schwann hücrelerinin bazal membranı ve bağ doku kılıflar sağlam olduğu için prognoz iyidir ve kendiliğinden iyileşir. İyileşme 1.derece yaralanmadan daha uzun sürer.
- **3. Derece Yaralanmalar:** Seddon sınıflamasında aksonotimezis ve nörotimezisin birleşimi olarak düşünülebilir. Bu tipte epinöriyum ve perinöriyum sağlamdır, ancak Schwann hücre kılıfı, endonöriyum hasarlanmış ve akson bütünlüğü yoktur. Distal güdük segmentinde Wallerian dejenerasyon meydana gelir. Endonöriyum ve Schwann hücre yapıların hasar görmesine bağlı gelişen endonöral skar ve fibroze bağlı iyileşme yeterince olmaz. Üçüncü derece bir yaralanmanın cerrahi müdahale olmadan iyileşmesi mümkündür ancak nadirdir bu yüzden Cerrahi tedavi planlanmalıdır, cerrahi onarım sonrası iyileşme oranları daha yüksektir.
- **4. Derece Yaralanmalar:** Epinöriyum dışındaki diğer sinir kılıfları hasarlanmıştır, aksonal bütünlük bozulmuştur. Mekanik olarak sinir devamlılığı mevcuttur ancak sadece epinöriyum devamlılığı vardır. Distal güdük segmentinde wallerian dejenerasyonu mevcuttur. Gelişen intranöral ve ektranöral skar dokusu sinir rejenerasyonunu engeller ve travma zonunda nöroma gelişmesine sebep olur. Kendiliğinden iyileşme çok nadir olduğundan cerrahi onarım yapılmalıdır. Travma zonunda gelişen nöroma dokusunun eksize edilerek uç uca veya sinir greftleri-sinir kondüitleri ile onarılması gerekir , ayrıca hasarlı sinir segmentinin eksize edilerek sinir uçlarının cerrahi olarak uç uca sütüre edilmeleri gerekir.

- **5. Derece Yaralanmalar:** Seddon sınıflamasında nörotmezisin karşılığı olarak kabul edilmektedir. Epinöriyumun bütünlüğü ve devamlılığı bozulmuş olup diğer bütün yapılar hasarlanmıştır ve sinir bütünlüğü yoktur. Cerrahi onarım şarttır, genellikle keskin penetran yaralanmalar sonrası gelişir(48,49).
- **6. Derece Yaralanmalar:** Mackinnon ,Sunderland sınıflamasına 6. derece sinir hasarı şeklinde yeni bir grup ekleyerek sınıflamayı modifiye etmiştir. Mikst tip sinir yaralanması denilen bu grupta, aynı sinirin değişik seviyelerinde ve farklı derecelerde sinir yaralanmaları bir arada toplanmıştır. Cerrahi tedavi yaralanma şekline göre belirlenir(50).

| Sunderland Terminolojisi | Eşdeğer Seddon Terminolojisi | Tanımlayıcılar                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Birinci derece           | Nöropraksi                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Devamlılık içinde sinir</li> <li>• Kompresyon veya iskemik etiyoloji</li> <li>• Yerel iletim bloğu</li> <li>• Dakikalar ila haftalar içinde kendiliğinden iyileşme</li> </ul>                                                                       |
| İkinci derece            | Aksonotmezis                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aksonda yaralanma</li> <li>• Kapsülleyici yapılar sağlam</li> <li>• Wallerian dejenerasyonu meydana gelir</li> <li>• İyileşme 1-3 mm/gün</li> <li>• Spontan iyileşme süresine bağlı</li> </ul>                                                      |
| Üçüncü derece            | Neurotmesis                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aksonda yaralanma</li> <li>• Endonöriyum bozulmuş; epinöriyum ve perinöriyum sağlam</li> <li>• Wallerian dejenerasyonu meydana gelir</li> <li>• Cerrahi nöroliz iyileşmeye fayda sağlayabilir</li> <li>• Spontan iyileşme süresine bağlı</li> </ul> |
| Dördüncü derece          | Neurotmesis                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aksonda yaralanma</li> <li>• Tüm kapsülleme elemanlarında bozulma ancak sağlam epinöriyum ile</li> <li>• Wallerian dejenerasyonu meydana gelir</li> <li>• İyileşme için cerrahi müdahale gerektirir</li> </ul>                                      |
| Beşinci derece           | Neurotmesis                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aksonda yaralanma</li> <li>• Tüm kapsülleme elemanlarında bozulma</li> <li>• Wallerian dejenerasyonu meydana gelir</li> <li>• İyileşme için cerrahi müdahale gerektirir</li> </ul>                                                                  |

Şekil 9: Sunderland sınıflaması (Sunderland, Sydney, and H. Bruce Williams. "Nerve injuries and their repair: a critical appraisal." (1992): 1170.)(51)

## 2.2.10. Periferik Sinir Yaralanmaları Sonrası Değerlendirme

Periferik sinir yaralanması olan hastanın değerlendirilmesi, hastadan alınan anamnez bilgileri , fizik muayene ile başlar. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınmalı ve yaralanmaya yol açan etyolojik faktörler detaylı şekilde belirlenmelidir. Hastanın ek hastalıkları , komorbid durumları, yaralanma mekanizması ve şekli, yaralanmanın üzerinden geçen süre bilgileri not edildikten sonra ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Hastaların motor muayenesi, kas gücü , duyu muayeneleri yapılmalıdır. Çünkü hiçbir görüntüleme yöntemi veya sinir ileti testi anamnez ve fizik muayenenin alternatifi değildir.

Ezilme tipi yaralanmalar çeşitli sinir yaralanmalarına neden olabilir ancak genellikle nöropraksiye yol açar. Penetran yaralanmalar kısmi veya tam sinir kesilerine yol açabilir, ateşli silahla ilişkili sinir yaralanmaları genellikle sinir defektlerine yol açar ,yaralanma şekli genellikle nörotmezis şeklinde olup yaralanma derecesi ilgili silahın özelliklerine bağlıdır. Kırıklarla ilişkili yaralanmalar travmaya yol ağan sebeplerin mekanizmalarıyla ilişkilendirilmelidir. Yüksek enerjili künt travma, rejenerasyon potansiyelini belirlemek için daha fazla inceleme gerektiren çeşitli yaralanma modellerine yol açabilir. Bükülme, traksiyon ve ezilme tipi yaralanmalar sinir sıkışmalarına ve sinir üzerinde gerilim tipi strese neden olarak nörotmezis ve aksonotmezise yol açabilir(52,53).

Periferik sinir yaralanmaları onarımı sonrası veya cerrahi yapılmadan takip edilen hasta grubunda elektrodiagnostik testler yapılmalıdır. Pratikte en çok kullanılan elektrodiagnostik test elektromiyografidir(EMG). Ancak bu testler hasta ve yakınlarından alınan ayrıntılı anamnez ve fizik muayenenin yerini hiçbir zaman tutmaz. Kapalı kemik kırıkları sonrası sinir yaralanması olan hastaların büyük çoğunluğunda cerrahi müdahale olmaksızın genellikle kendiliğinden sinir iyileşmesi ile sonuçlanır , bu yüzden erken dönemde takip edilmelidir(54). Bu tür hastalarda seri EMG çekimleri ile hastalar takip edilmelidir. Elektrodiagnostik çalışmalar ayrıca akut yaralanmaları kronik yaralanmalardan ayırt edebilir. Ayrıca etkilenen sinir lifi türünün belirlenmesine de yardımcı olabilirler. Takiplerde seri olarak çekilen testlerde , sinir iyileşmesinin haritasını çıkarabilirler. Sinir iletim çalışmaları genellikle başlangıçta bir tarama testi olarak kullanılır ve elektromiyografinin (EMG) eklenmesi, azalmış aksiyon potansiyelleri şeklinde değerli bilgiler sağlar(55).

Ultrasonografi(USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), periferik sinir hasarı için en çok kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Ultrasonografi sinir yaralanması olan hastalarda aksonal şişme, nöroma oluşumu ve kısmi laserasyon gibi bulguları gösterebilir(56), ancak klinik pratikte kullanımı sınırlıdır. MRG sinir yaralanmaları tanı ve cerrahi planlaması için faydalı bilgiler sağlayabilir. Yapılan çalışmalarda MRG'nin sinirlerde fasiküler paternlerin çözünürlüğünü sağlayabildiğini ve sinir ödemi gösterebildiğini , nörotmezisi yüksek dereceli aksonotmezisten ayırt edebileceğini göstermiştir(57).

### 2.2.11. Periferik Sinirlerin Onarımları

Periferik sinirlerin ilk yazılı tanımları Hipokrat'ın yazılarında M.Ö. 4. yüzyıla kadar dayanmaktadır, sinir onarımı ve rejenerasyon potansiyellerinin ilk tanımlamaları ise Galen'in M.S. 2. yüzyıldaki yazılarında bahsedilmiştir. Gabriele Ferrara 16. Yüzyılda kopmuş bir sinirin dikilmesi için cerrahi tekniğin ayrıntılı ve net bir tanımını yapmıştır. 1947'de genç bir hastada median sinir primer onarımından sonra fonksiyonel iyileşme bildiren Paget uçtan uca sinir onarımının ilk tanımını da içeren tam bir sinir transeksiyonunu onarmak için farklı cerrahi yaklaşımlara kapsamlı bir genel bakış açısı getirmiştir. Ototogreft sinir rekonstrüksiyonunun ilk tanımı 1870 yılında Philipeaux ve Vulpian tarafından yapılan yayınlarda bildirilmiş olsa da Albert 1878 yılında allogreft sinir onarımı yapan ilk kişi olarak kayıtlara geçmiştir. 20. Yüzyılda mikrocerrahinin gelişmesi ve mikroskobun kullanılmaya başlanması periferik sinir onarımlarında yeni bir dönüm bakış açısı getirmiştir(58-61).

Sinir onarımının zamanlaması, meydana gelen sinir hasarının tipine, yaranın durumuna ve sinir yatağının damar desteğine bağlıdır. Ayrıca hastanın genel durumu, hemodinamik instabilitesi, ek travmalar, hastanın yaşı, ek hastalıkları gibi faktörler de sinir onarımı cerrahisinin yapılıp yapılamayacağını ve zamanlamasını etkiler.

Ezilme tipi olmayan veya minimal düzeyde olan keskin açık tipte sinir yaralanmaları durumunda , primer sinir onarımı, sinir fonksiyonlarının geri dönmesi için en iyi seçenektir. Sinir yaralanmalarını takiben ilk 72 saatte yapılan cerrahi eksplorasyon ve sinir onarımı primer onarım, 72 saat-1 hafta arasında yapılan sinir onarımlarına gecikmiş primer onarım , 1 haftadan sonra yapılan onarımlara ise sekonder onarım adı verilir. Primer yani ilk 72 saat içerisinde yapılan periferik sinir onarımlarında daha az retraksiyon, daha az ekstra ve intranöral fibrozis , daha az gerilim görülür(62). Ancak primer onarımın mümkün olmadığı durumlarda gecikmiş onarım gereklidir veya cerrahisiz iyileşmenin cerrahi onarımla elde edilenden daha iyi sonuç verebileceği durumlarda tercih edilir. Bu durumda 3-6 ay hasta takip edilir, bu takip sonrası spontan iyileşmenin klinik ve elektrofizyolojik belirtilerinin olmaması cerrahi müdahaleyi gerekli kılar(63). Künt sinir yaralanmalarından sonra sinir liflerindeki hasarın derecesi, travmadan birkaç hafta sonra daha kesin olarak

değerlendirilebilir. Ancak gecikme oldukça Schwann hücrelerinin ve endonöriyal tüplerin canlılığı ve işlevselliği azalır. Endonöryal tüplerin yaralanmadan sonraki 18-24 ay içinde yenilenen aksonlarla temas halinde olması esastır, aksi takdirde dejenerasyon meydana gelecektir. Hedef kas atrofisi 12-18 aylık denervasyondan sonra geri döndürülemez hale gelir ve bu da onarımın sonuçlarını sınırlar ve geri dönüşsüz sonuçlara yol açabilir(63).Sinir liflerinin ilk üç hafta içinde sinir uzunluğunun %8'ine kadar ulaşabilen retraksiyonu , ikincil onarımı birincil onarımdan teknik olarak daha zor hale getirebilir ve sinir grefti gerektirebilir (64).

Doğrudan sinir onarımı, sinir defekti olmadığında veya minimal olduğunda ve iki uç minimal gerilimle yaklaştırılabildiğinde tercih edilir. Onarımdan sonra optimum sinir rejenerasyonu için sinir lifleri gerilim olmadan tam olarak hizalanmalı ve minimum doku hasarı ve minimum sayıda sütür ile atravmatik olarak onarılmalıdır.

#### **2.2.12. Periferik Sinirlerin Onarım Teknikleri (65)**

##### **1) Uç-uca onarım**

- a. Epinöral onarım
- b. Perinöral onarım
- c. Grup fasiküler onarım
- d. Epinöral sleeve onarım

##### **2) Uç-yan sinir onarımı**

##### **3) Sinir Greftleme**

- a. Sinir greftleri
- b. Damar greftleri
- c. Allogreftler
- d. Kondütler

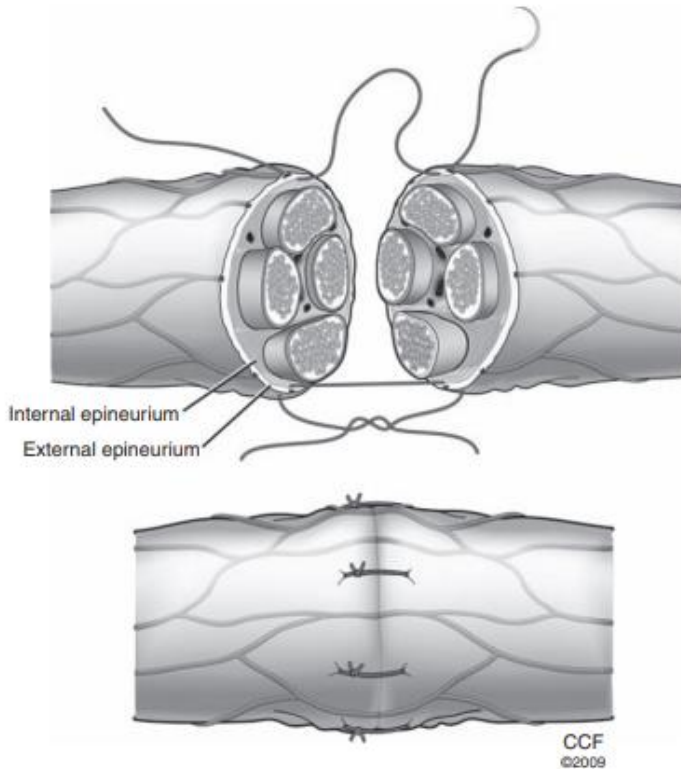
##### **4) Sinir transferleri**

##### **2.2.12.1. Uç-uca sinir onarımı**

**Epinöral onarım:** Epinörium içinden geçen dikişlerle ile sinir liflerinin karşılıklı koaptasyonu ilk kez 1873' de Hueter tarafından tanımlanmıştır. Uçtan uca sinir onarım teknikleri epinöral onarım, grup-fasiküler onarım ve fasiküler onarımı içerir.

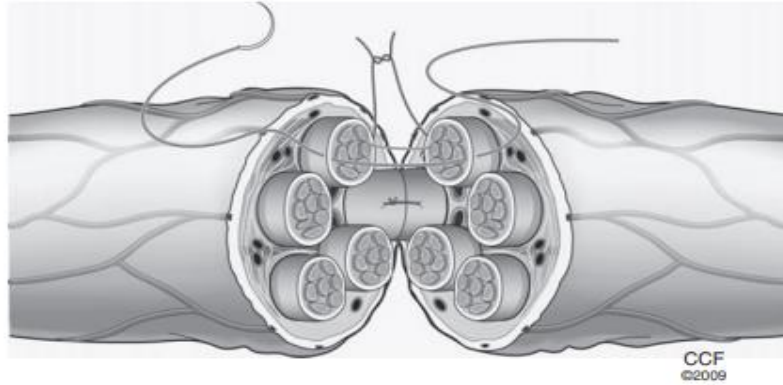
Epinöral onarım, sinir defektlerinin olmadığı keskin sinir yaralanmasını takiben yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Genellikle epinöral kılıf içinden 4-8

tek sütür geçilir. Epinöral onarımın ana hedefleri, sinir liflerinin gerginlik olmadan ve uygun fasiküler hizalama ile devamlılığını sağlamaktır. Doğru fasikül konumlandırması, epinörium içindeki kan damarları (vasa nervorum) gibi sinirin yüzey yapılarının devamlılığı, sinirin yapısı, fasiküllerin yapısı ile doğrulanabilir. Öncelikle sinir uçları, nekrotik doku içermeyen canlı bir sinir ucu elde etmek için mikrocerrahi aletlerkullanılarak nekrotik dokular debride edilir. Ancak bu debrdimn dikkatli yapılmalıdır, fazla yapılması durumunda sinir uçlarının primer şekilde uç uca yaklaştırılmasını zorlaştırabilir ve gergin şekilde dikilmesine sebep olur. Sinir uçları yaklaştırıldıktan sonra 9-0 veya 10-0 naylon sütürlerle primer ve tek tek olacak şekilde koaptasyon sağlanır. Bir dijital sinirde üç adet 9-0 sütür yeterli olabilirken, daha büyük bir ulnar veya median sinirde daha kalın(8-0) sütür materyali ile en az 5-6 sturle koapte edilir. Bu tekniğin en önemli dezavantajları sinirin doğru şekilde hizalanması ve koapte edilen sinir yapısının retrakte olarak gerilmesidir. Ortalama kalınlıktaki bir sinir, anatomik ve fizyolojik bütünlüğü bozulmadan %6' sı kadar gerilebilir, bunun üzerindeki gerilmeler sinirde iskemiye yol açabilir(65-67).



Şekil 10: Epinöral onarım (65)

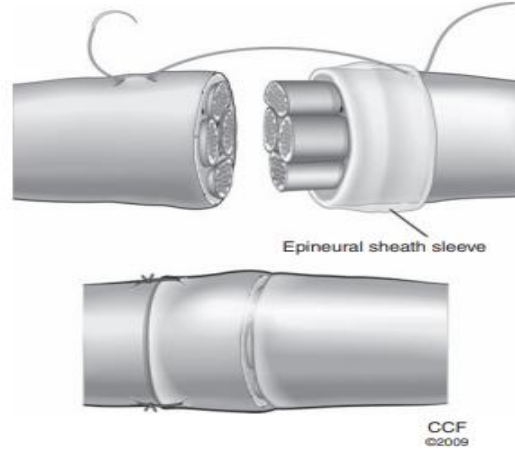
**Perinöral onarım:** Özellikle ezilme tipi sinir yaralanmasında veya sinir uçlarının kesilmesini gerektiren gecikmiş sinir onarımında, eşleşen fasikül gruplarının kolayca tanımlanabildiği karışık sinirlerde uygulanır. Epinörium, hasarlı sinirin debridmanından önce geri çekilir, karşılıklı gelen fasiküller yaklaştırıldıktan sonra dikişler perinörium içine yerleştirilir. Bu teknik interfasiküler epinöriumun diseksiyonunu ve fasiküllerin ayrılmasını gerektirir. Fasiküler onarım, gereken sütür sayısı (fasikül başına ortalama 2-3), skar dokusu oluşumuna katkıda bulunması ve teknik olarak zorlayıcı olması nedeniyle pek fazla tercih edilmez. Hem grup fasiküler hem de fasiküler perinöral onarım, rejenere aksonların yanlış yönlendirilmesini azaltarak daha iyi fasiküler hizalama sağlar; ancak, epinöral onarıma kıyasla gereken ek diseksiyon ve daha fazla sayıda sütür, intranöral skarlaşmanın artmasına ve intranöral kan akışının bozulmasına neden olabilir(66,67).



Şekil 11. Perinöral fasiküler onarım (65)

**-Epinöral sleeve onarım :** Primer sinir onarımı için bir başka yöntem epinöral sleeve nörorafidir. İlk olarak Snyder ve arkadaşları tarafından 1968 yılında tanımlanan bu teknik, Siemionow grubu tarafından modifiye edilmiştir. Bu teknikte, distal sinir güdüğünü örten epinörium geriye doğru çekilir ve 2 mm'lik bir sinir segmenti rezeke edilir. Oluşturulan epinöral kılıf proksimal sinir ucunun üzerine çekilir , iki sütür ile koaptasyon bölgesinin 2 mm proksimalindeki epinöriyuma dikilir. Bu yöntemin , standart epinöral uçtan uca onarıma kıyasla daha hızlı fonksiyonel iyileşme gösterdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yöntemde sinir sıkışması ve gerilim onarım bölgesinden proksimalde bulunan epinöriyuma aktarılır. Epinöral kılıf, transekte sinir uçlarından sızan aksoplazmik sıvı için biyolojik bir ortam sağlayarak büyüyen aksonlar için nöropermisif bir ortam sağlar.

Ek olarak, bu teknik sinir liflerinin yenilenmesi için rehberlik sağlayarak daha fazla sayıda aksonların hedef organlara ulaşmasını sağlar ve nöroma oluşumunu önler(65,68).



Şekil 12: Epinöral sleeve onarım (65)

#### 2.2.12.2. Uç-yan sinir onarımı

Periferik sinir yaralanmalarında başka bir onarım tekniği uç-yan sinir onarımıdır. Proksimal sinir güdüğünün olmadığı veya büyük bir sinir defektinin olduğu periferik sinir yaralanmalarının onarımı için umut verici bir tekniktir. Yaralanmış sinirin distal sinir ucunun sağlam bir donör sinire uç yan şeklinde koapte edilmesidir. Özellikle brakiyal plexus yaralanmalarında ve fasiyal sinir reanimasyonunda faydalıdır. Bu, akson kaynağı olarak kullanılabilecek proksimal sinir uçları olmadığında yapılır. Uç yan koapte edilmiş sinir segmentinde donör sinirden yaralanmış sinire doğru rejenerasyon için gelen sinyallerle distal yaralanmış sinir segmentinde rejenerasyon başlar. Bu yöntemin en önemli avantajlarından biri, donör sinirin işlevinden ödün vermeden yaralı sinirin işlevinin geri kazanılmaya çalışılmasıdır(67,69,70).

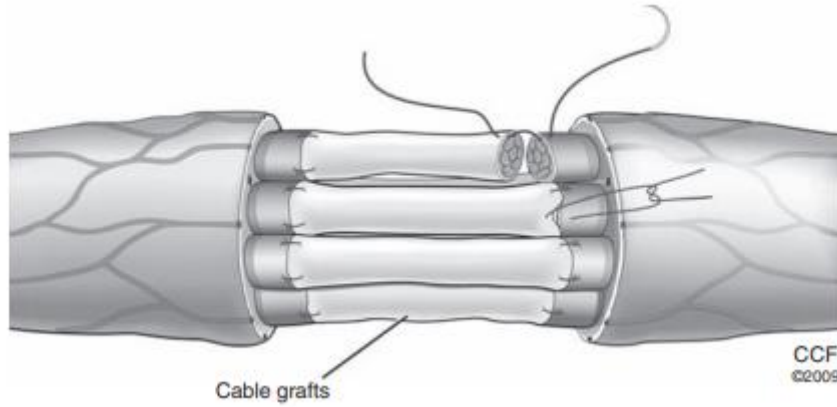
#### 2.2.12.3. Sinir greftleme

Sinir onarımları gerilim olmadan veya minimal gerginlikte yapılmalıdır. Minimal defektleri olan hastalarda sinirlerin elastikiyetesinden faydalanılarak sinir uç uca primer şekilde koapte edilebilir. Ancak bu onarım çok gergin olmamalıdır. Çünkü kan akımı ile sinir gerginliği ile ters orantılıdır. Gerginlik altında koapte edilen sinirlerde iskemi gelişir. Akut gerilme, skar oluşumuna yol açan intranöral hemoraji ile sonuçlanabilir. Skar olgunlaşması sinir liflerini sıkıştırabilir ve rejenerasyonu bozar, en nihayetinde nöroma oluşumu ile sonuçlanabilir. Sinir

onarımını takiben akut dönemde %4 sinir retraksiyonuna neden olur, bu da primer uçtan uca onarımı mümkün kılar. Ancak , beklenilmesi gereken veya cerrahisi ertelenen gecikmiş sinir onarımlarında %28'lik retraksiyon, kan akışında geri dönüşü olmayan azalmaya neden olur; bu nedenle sinir grefti gereklidir(71). Sinirlerin primer uç uca onarımı mümkün değilse alternatif rekonstrüksiyon seçenekleri düşünülmelidir. Sinirdeki defekt büyük ve uçlar arasında gerginlik olmadan koaptasyon mümkün değilse; sinir otogreftleri, allogreftler, sinir konduitle ve sinir transferleri diğer rekonstrüksiyon seçenekleri düşünülmelidir(72).

Gerilimsiz doğrudan onarım sağlanamadığında, otolog sinir greftler segmental sinir defektleri için altın standarttır(67). Sinir greftleri, sinir iskemisi oluşturan aşırı gerilim altında yapılan doğrudan onarımlarla karşılaştırıldığında daha üstün sonuçlar verdiği ortaya konulmuştur(73). Sinir grefti üzerine ilk deneysel çalışma Philipeaux ve Vulpian tarafından 1870 yılında tarafından gerçekleştirilmiştir. Ancak Albert sinir greftlerini ilk kez 1885 yılında klinik uygulamaya sokmuştur(58,61). Otolog sinir greftleri, Schwann hücre bazal laminaları, nörotrofik faktörler ve adezyon moleküllerini içerir. Schwann hücreleri yüzey hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve laminin ve fibronektin gibi hücre dışı matriks proteinleri içeren izin verici bir taban zemini sağlar, edilen fasiküler greft Wallerian dejenerasyonuna maruz kalır ve büyüyen aksonlar için destekleyici yapı oluşturarak mekanik rehberlik sağlar. Greftlenen sinir boyunca aksonal büyümeyi etkileyen en önemli faktörler; greftlenen sinir otogreftinin çapı ve çevre doku yatağının vaskülaritesidir. Vaskülarize olmayan otogreftler, çevre dokulardan gelen difüzyon , periferden ve sinir uçlarından gelen kapiller yatak ile beslenerek sinir revaskülarizasyonuna yol açar .Daha kalın sinir greftlerinin uygulanması, zayıf difüzyon ve gecikmiş revaskülarizasyon nedeniyle santral nekroz ve skar oluşumu riski taşır. Bu yüzden daha küçük kalibreli greftlerin daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, kötü vaskülarize doku yatağı skar oluşumunu artırır, sinir rejenerasyonunu geciktirir ve fonksiyonel sonuçları kötüleştirir. Duyusal kutanöz sinirler, otogreftleme için donör sinir olarak en çok kullanılır, çünkü otogreft olarak kullanılmaları durumunda kabul edilebilir morbidite ile sonuçlanmaktadır ve ciddi donör alan kayıplarına yol açmamaktadır. En çok kullanılan otogreft sural sinirdir, diğer alınabilecek sinirler lateral antebrachial kutanöz sinir (LCAN), medial

antebrachial kutanöz sinirin anterior bölümü (MACN), ulnar sinirin dorsal kutanöz dalı (DCBUN) ve radial sinirin superficial duyusal dalıdır . En iyi otolog sinir greftini seçmek için cerrahın onarılacak sinirin kalibresini, defektin uzunluğunu ve donör bölgeyi göz önünde bulundurması gerekir. Sinir otogreftlerinin en önemli dezavantajları donör alanda gelişen duyu kaybıdır, ayrıca cerrahiye sekonder olarak donör alanda skar dokusu ve ağrı gelişir(74). Alınan otogreftler defekt olan sinir uçları arasına kablo greftleme tekniği ile koapte edilir. Dijital sinirler gibi küçük sinirlerde onarım için genellikle sadece bir kablo gerekirken, median sinir gibi büyük sinirlerin daha proksimal lezyonlarında sinir kütüklerinin kesit alanını kaplamak için daha fazla kablo gerekir(65).



Şekil 13: Kablo otogreftleme (65)

Rekonstrüksiyonun mevcut sinir otogreftlerini aşan greft uzunluğu gerektiren sinir yaralanma durumlarında , kadavra donörlerden alınan allogreft sinir materyalleri kullanılabilir . Allogreft sinir, koapte edildiği sinir segmentinde büyüyen aksonların proksimalden distal güdüğe geçmesini ve hedef organları yeniden reinnervasyonunu sağlayan canlı donör Schwann hücreleri içerir. Allogreft materyalinin immünojenisitesi, immünosupresif ek tedaviler gerektirmesi en önemli dezavantajıdır. Sinir allogreftlerinin otogreftlerine göre en önemli avantajı, donör saha morbiditesinin olmaması ve istenilen uzunlukta sinir dokusunun kullanılabilir olmasıdır. Çünkü otogreftler difüzyonla beslendiklerinden sınırlı uzunlukta alınabilmektedir. Ayrıca, alınan allogreftler alıcıdaki hasarlı sinir donörden alınan aynı sinir tipiyle değiştirilebilir; örneğin, karışık duyusal-motor ulnar sinir donörden

alınan aynı karışık tip ulnar sinirle değiştirilebilir ve sadece duyuşal sural sinir greftine kıyasla daha iyi motor iyileşme sağlayabilir(75).

Otogreftlerle sinir defektlerinin onarımının donör saha morbiditesi, otogreft alımı için ikinci bir insizyon tarafına ihtiyaç duyulması ve uzamış ameliyat süreleri gibi dezavantajları, sinir defektleri onarımı için kondüit( sinir kılavuzları) geliştirilmesine neden olmuştur. Sinir konduitleri, sinir yaralanmasını takiben rejenere olan sinir liflerinin hedef son organ bölgesine ulaşmasını sağlayan bir borudan oluşur. Bu yapılar sentetik veya biyolojik olabilir. Biyolojik konduitler; hastanın kendi dokularından alınan materyaller olup en çok ven grefti olmak üzere arter, mukoza , epinöral kılıf, iskelet kası lifleri veya kollajen içeren yumuşak bir doku olabilir . Sinir kondüitleri daha çok küçük çaplı, daha az öneme sahip özellikle duyuşal sinirlerde kullanılmaktadır. Klinik uygulamalarda, özellikle saf duyuşal dijital sinir onarımında iyi fonksiyonel sonuçlar gösterilmiştir. Yapay konduit modeli, aksonların büyümesi, Schwann hücrelerinin büyümesi ve distal güdük tarafından nörotrofik stimölasyon için uygun ortam sağlayarak sinir fonksiyonunun optimal geri dönüşü için uygun zemini hazırlar(76,77).

#### **2.2.12.4. Sinir transferleri**

Sinir transferleri, nispeten daha az önemli bir sinirin fonksiyonel olarak daha önemli bir distal sinir segmentine kaopte edilerek transferine denilir. Özellikle brakial pleksus yaralanmalarında sinirin kök kısmından avölze olması sonucu dikilecek bir proksimal sinir güdüğünün olmadığı durumlarda ercih edilir. Alternatif olarak, bir sinirin tüm distal dalı (örneğin distal anterior interosseöz sinir) diseke edilebilir ve yaralı bir distal sinire (örneğin thenar motor dalı) aktarılabilir . Sinir transferleri proksimal sinir yaralanmalarında primer sinir onarımına göre belirgin bir avantaja sahiptir çünkü hedef organa çok daha yakın yapılı ve bu nedenle reinnervasyon için daha az zaman gerekir(78).

#### **2.2.13. Yağ Greftleri**

Lipofilling olarak da bilinen yağ grefti, otolog yağ dokusunun vücudun bir bölgesinden diğerine transferini içeren cerrahi bir tekniktir .Otolog yağ greftleri , plastik , rekonstrüktif ve estetik cerrahi de hem estetik amaçlı hem de rekonstrüktif amaçlı sık kullanılan otolog doku materyallerinden biridir. Çok sayıda kullanım

alanına sahiptir. Yüz ve vücudun diğer alanlarındaki düzensizliklerin ve kontür bozukluklarının düzeltilmesinde, dokuların augmentasyonunda, dokuların rejenerasyonunda ve birçok başka alanda sıkça kullanılmaktadır. Kolay elde edilebilir olmaları, hem genel hem lokal anestezi ile alınabilmeleri, ucuz olmaları , bol miktarda multipotent kök hücre ve faktör içermeleri, vücudun yağ dokudan zengin olması ,biyolojik olarak uyumlu olmaları, alındıkları alanda morbiditelerinin az olması, diğer otogreftlere göre daha kolay alınabilmeleri, hastaya göre değişmekle beraber istenilen miktarlarda alınabilmeleri gibi avantajlar nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır(79).

Yağ greftleri çok önceden kullanılmaya başlanılmıştır. İlk yağ grefti kullanımı glob boşluğunu augmente etmek amaçlı koldan aldığı yağ dokusunu göz çukuruna nakleden alman cerrah Neuber tarafından 1893'te gerçekleştirildi. Kısa bir süre sonra 1895'te Czerny, memenin lumpektomi defektini doldurmak için sırt bölgesinden alınan büyük bir lipomu kullandı. Bu, otolog yağ kullanılarak meme rekonstrüksiyonu yapılan ilk vaka olarak rapor edilmiştir. 1910 yılında Lexer, Romberg sendromlu bir hastanın yüz şekillendirmesi, yüzdeki kırışıklıklar ve çizgiler için dolgu olarak malar bölgelerin büyütülmesi amacıyla kozmetik cerrahide otolog yağ dokusunu kullanan ilk kişi oldu. Ayrıca Dupuytren hastalığının tedavisi için tendonların etrafındaki kaygan dokuyu onarmak amacıyla yağ greftlemeyi önerdi. 1911'de Brunning, burun dermise küçük yağ dokusu parçalarının enjeksiyonunu içeren bir rinoplasti tekniği yayınladı. 1950'lerde Peer, 1 yıl boyunca otojen yağ dokusu transferinin nakledilen yerde sağkalımını araştırdı ve yağ hücrelerinin yaklaşık %50'sinin enjeksiyondan sonra emildiğini ve greft yapısının fibröz doku ile değiştirildiğini gösterdi. Alıcı alanda sağkalan hücrelerin yağ dokusunu oluşturduğunu gözledi. Bunun üzerine yağ greftlerine olan ilgi azalmıştır.1974 yılında cerrahi eksizyon olmadan yağ dokusunun çıkarılmasına olanak tanıyan liposuction'ın kullanıma sunulmasından sonra yağ greftleri tekrar popüler hale gelmeye başlanılmıştır. 1992 yılında coleman yağ dokusunun toplanması, işlenmesi, santrifüje edilmesi ve sonrasında greft olarak kullanılması prosedürlerini açıkladıktan sonra yağ greftleri farklı bir döneme evrilmiştir. Coleman'ın tekniği yağ grefti sağkalımını arttırdı ve daha güvenilir ve öngörülebilir hale getirdi. Başlangıçta hacim eksikliklerini düzeltmek için dolgu maddesi olarak ve

estetik amaçlarla kullanılan yağ greftleri bu sayede daha geniş bir uygulama alanı buldu ve yağ dokusunun mezenkimal kök hücre rezervuarı içeren bir bağ dokusu olduğunu anlamasıyla rejeneratif tıp alanına girdi(80,81).

Yağ greftleri gerek estetik hacim amaçlı gerek de rejenerasyon ve doku iyileştirici olarak kullanılmaları durumunda en önemli dezavantajları enjekte edildikleri yerlerde emilmeleridir. Çünkü transfer edilen doku difüzyonla beslenmektedir. Yağ greftlerinin alınma şekli, alınma sırasında yapılan travmalar , nakledildikleri yerdeki yara yeri durumu ve vaskülerite durumu, hastanın genel durumu, hstanın yaşı ve vücutkitle indeksi, nakledilen yağ miktarı gibi birçok faktör otolog yağ greftlerinin yaşayabiliritesini etkiler(82).

Yağ greftinin donor alandan temel olarak 2 şekilde alınabilir. İlki Crezny nin yaptığı gibi yağ dokusunun cerrahi insizyonla doğrudan alınmasıdır. Günümüzde bu yöntem artık terk edilmiştir. İkinci yöntem ise sıkça kullanılan vakumlu cihazlarla yağ alma teknikleridir. Otolog yağ dokusu alındıktan sonra ya alınan greftler direk alıcı alana verilir veya günümüzde daha sık kullanılan şekliyle santrifüj cihazları aracılığı ile santrifüje edilen otolog yağ doku alıcı alana transfer edilebilir(81).

Periferik bir sinirin yaralanmasını takiben, distal güdük bölgesinde Wallerian dejenerasyon gelişir, proksimal güdük bölgesinde ise merkezi kromatoliz gelişir. Periferik sinir sisteminin miyelin hücreleri olan Schwann hücreleri, rejenere olmaya çalışan sinirlere destek sağlar. Yağ dokusu, birçok mezenkimal hücreye farklılaşabilen multipotent kök hücreler içerir. Hasarlanan sinir yapısında enjekte edilen yağ hücreleri schwann benzeri hücrelere farklılaşabilen ve aksonların rejenerasyonuna rehberlik etmeye yardımcı olan yağ doku kaynaklı kök hücreler içerir. Bu kök hücreler ayrıca beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), glial kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF), sinir büyüme faktörü (NGF),insülin benzeri büyüme faktörü 1 dahil olmak üzere çeşitli nörotrofik ve anjiyogenik faktörleri salgılayarak periferik sinirlerin rejenerasyonuna katkıda bulunur(83-85).

Periferik sinir cerrahisinden sonra gelişen perinöral skar dokusu sinir iyileşmesini bozabilir ve kalıcı ağrıya neden olabilir. Yağ hücre kökenli kök hücreler sinir rejenerasyonunu artırmanın yanı sıra sinirin zarar görmesini de önleyebilir. Yağ

greftlerinin, iyileşen sinirlerin etrafındaki skar dokusu gelişimini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Böylece, yağ dokusu iyileşme süreci sırasında bir bariyer görevi görerek sinirleri mekanik olarak korumakla kalmaz, aynı zamanda pro-rejeneratif özelliklere sahip biyolojik bir bileşik olarak da hareket edebilir(86).

#### **2.2.14. Ven Greftleri**

Ven greftleri periferik sinir cerrahisinde sıkça kullanılan biyolojik kondüt materyallerinden biridir. Wrede tarafından 1909 yılında insanlarda sinir defektlerinin kapatılmasında ven greftlerinin kullanılmasına yönelik ilk girişimlerden bu yana sinir defektlerinde sık sık tercih edilmektedir. 3 cm'den daha küçük distal duyu siniri defektleri için tercih edilebilir. Sinir defektlerini kapatmak için arterler, kaslar ve tendonlar çalışılmış olsa da, bunlar arasında en fazla ven greftleri ilgi konusu olmuştur. Ven greftleri kullanmanın çeşitli avantajları vardır. Venlerin doku bileşimi sinir dokusuna benzerlik gösterir. Venin endotel tabakasını oluşturan bazal lamina, laminin açısından zengindir; adventisya ise esas olarak kollajenden oluşur. Damar duvarları, skar büyümesine karşı bir bariyer görevi görece kadar dayanıklıdır ve uygun besinlerin difüzyonuna izin verecek geçirgenliğe sahiptir. Vücudun birçok bölgesinden ven grefti alınabilmesi, düşük maliyetli olmaları ve sinir greftleriyle karşılaştırıldığında nispeten daha az donör alan morbiditeleri olmaları, otojen dokular olmaları nedeniyle immünojenik reaksiyonlara yol açmamaları , daha az inflamatuvar reaksiyona neden olmaları nedeniyle sık tercih edilmektedirler. Ayrıca, çevre dokudan korumalı bir biyokimyasal ortam sunarak, yenilenen aksonal doku için mekanik bir destek sağlayabilirler(87,88). Ven greftlerinin ,biyolojik olarak uyumlu olması ve intima tabakasının kayma hareketlerine olanak sağlaması nedeniyle sinirin etrafına yerleştirmek için ideal bir biyolojik otolog materyal olabilir . Bu sayede sinirin hareketine izin vererek perinöral skar gelişmesini azaltarak iyileşmeyi artırabilir(89).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Rat Siyatik Sinirinde Oluşurulan Ezilme Tarzı Yaralanma Sonrası Ven ve Yağ Grefti Uygulamalarının Sinir İyileşmesi ve Adezyon Azaltıcı Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı deneysel tez çalışması Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun (DÜHADEK) 06/03/2023 toplantı tarihinde alınan kararla 2023/02 protokol numaralı deneysel çalışma onayı alındı. Helsinki Deklarasyonuna ve Avrupa Konseyinin önerdiği şartlara uyularak çalışma Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM) merkezinde gerçekleştirildi. Çalışma sonrası deney hayvanları olan ratlardan alınan numunelerin histopatolojik incelenmesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi.

#### 3.1. Deney Hayvanları

Deneysel çalışmamızda 24 adet Sprague-Dawley türünde ortalama 300-350 gr ağırlığında 14- 16 haftalık dişi ratlar kullanıldı. Deney hayvanları 4 hafta boyunca 21-24 °C’de, %50-70 nem oranında, 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusüne uyulacak şekilde kafeslerde tutuldu. Deney öncesi ve deneysel süreçte standart sıçan yemi kullanıldı ve suları (ad libitum) olarak verildi. Stres ve korku ortamı oluşturmamak adına tüm hayvanlara 3 günlük alışma süreci sonrasında cerrahi işlem başlatıldı. Deney öncesi dönemde ilgili laboratuvarın veteriner hekimi tarafından deney yapılacak ratlar değerlendirildi. Tüm deney hayvanlarında cerrahi işlemler genel anestezi altında, veteriner hekim gözetiminde yapıldı.

#### 3.2. Deney Grupları

Çalışmada bir kontrol grubu 2 adet deney grubu olmak üzere toplamda 3 grup oluşturuldu. 24 adet rat randomize olarak 8’erli 3 gruba ayrıldı. Her kafeste 4 hayvan olacak şekilde 6 kafeste(4 deney- 2 kontrol) takipleri yapıldı.

**Kontrol grubu:** Deney hayvanları olan ratların sağ ischial bölgesine yapılan 2 cm’lik longitudinal cilt insizyonu sonrası diseksiyon yapıp siyatik sinirlere ulaşıldı, sinir proksimal ve distal kısımları identifiye edildikten sonra Aesculap FB363R klemp yardımı ile yaklaşık 60 sn boyunca 150 g kapanma basıncı (1471 Newtona eşit) ile sıkıştırılarak ezilme tarzında travmatize edildi ve ek müdahale

yapılmadı. 28. Gün sıçanlar sakrifiye edildi ve travmatize olan siyatik sinir numuneleri alındı.

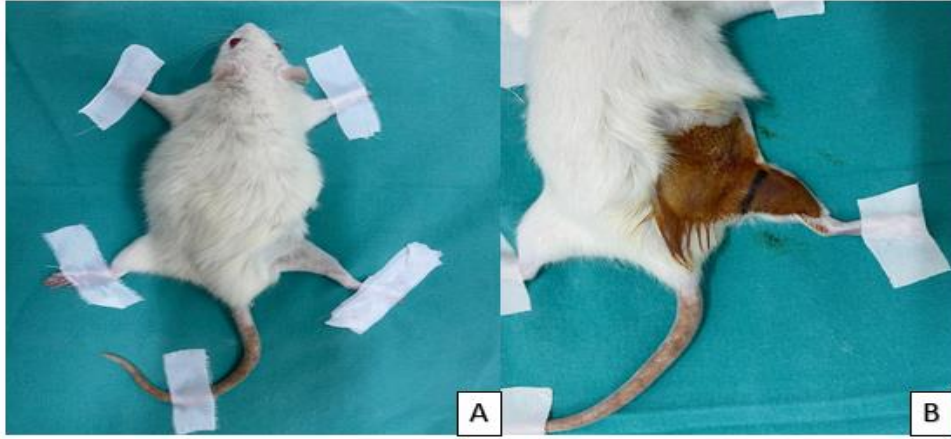
**Yağ grefti deney grubu:** Deney hayvanları olan ratların sağ ischial bölgesine yapılan 2 cm'lik longitudinal cilt insizyonu sonrası diseksiyon yapıp siyatik sinirlere ulaşıldı, sinir proksimal ve distal kısımları identifiye edildikten sonra Aesculap FB363R klemp yardımı ile yaklaşık 60 sn boyunca 150 g kapanma basıncı (1471 Newtona eşit) ile sıkıştırılarak ezilme tarzında travmatize edildi. Sonrasında sol ischial bölgeden alınan yağ greftleri travmatize edilmiş siyatik sinire sarıldı. 28. Gün sıçanlar sakrifiye edildi ve travmatize olan siyatik sinir numuneleri alındı.

**Ven grefti deney grubu :** Deney hayvanları olan ratların sağ ischial bölgesine yapılan 2 cm'lik longitudinal cilt insizyonu sonrası diseksiyon yapıp siyatik sinirlere ulaşıldı, sinir proksimal ve distal kısımları identifiye edildikten sonra Aesculap FB363R klemp yardımı ile yaklaşık 60 sn boyunca 150 g kapanma basıncı (1471 Newtona eşit) ile sıkıştırılarak ezilme tarzında travmatize edildi. Sonrasında sol femoral bölgeden alınan femoral ven grefti travmatize edilmiş siyatik sinire sarıldı. 28. Gün sıçanlar sakrifiye edildi ve travmatize olan siyatik sinir numuneleri alındı.

### 3.3. Cerrahi Girişim

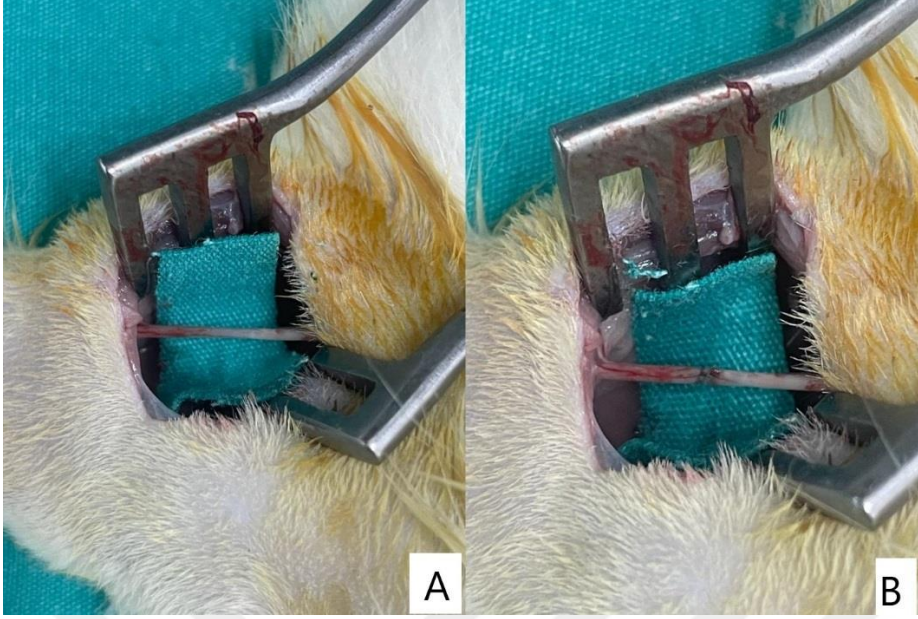
Cerrahi işlemler her 3 grupta aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirildi. Tüm hayvanlarda sağ siyatik sinir deney amaçlı kullanıldı. Aseptik şartlarda tüm sıçanlara intramüsküler yolla ketamin hidroklorür (50 mg/kg-Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve xylazine hidroklorit (5 mg/kg-Rompun®, Bayer, Türkiye) verilerek tüm cerrahi işlemler genel anestezi altında yapıldı.

Genel anestezi sağlandıktan sonra ratların sağ ischial bölgeleri bacağı tıraş edildi , ayrıca yağ grefti deney grubundaki ratların sol ischial bölgeleri , ven grefti deney grubunun sol femoral bölgeleri tıraş edildi. Cerrahi alanlar povidon iyot çözeltisi ile boyanarak antisepsi sağlandı.



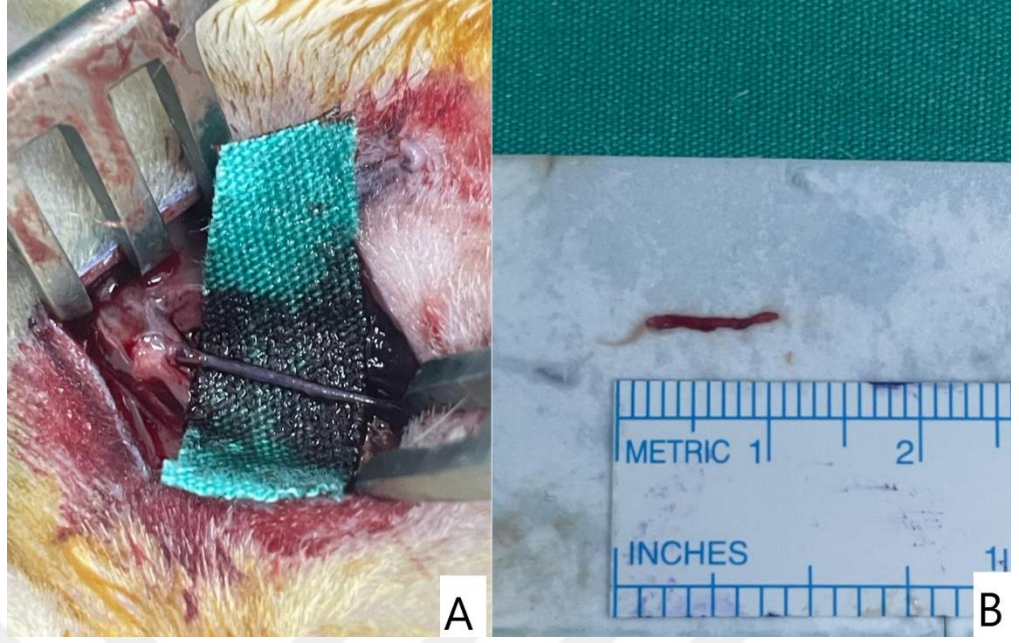
Şekil 14: A.Sağ gluteal bölgenin tıraşlanması. B.Sağ gluteal bölgenin povidon-iyot ile hazırlanması

**Kontrol Grubu:** Ratların sağ ischial bölgelerine yaklaşık 2 cm'lik longitudinal cilt insizyonu sonrası gluteus maksimus ve biceps femoris kasları arasından girilerek künt disseksiyon ile sağ taraftaki siyatik sinire ulaşıldı. Sağ siyatik sinirde, siyatik çentik ve dallanma bölgesi arasındaki sinir segmenti identifiye edildikten sonra Aesculap FB363R klemp yardımı ile yaklaşık 60 sn boyunca 150 g kapanma basıncı (1471 Newtona eşit) ile sıkıştırılarak ezilme tarzında travmatize edildi . Ezilen sinire herhangi bir ek müdahale yapılmadı. Ardından insizyon bölgeleri 3/0 Propylene(Doğsan,İstanbul,Türkiye) ile sütüre edilip, %10'luk povidon iyodin solüsyonu (Batticon®, Adeka İlaç Ltd Şti, Samsun, Türkiye) ile pansuman yapıldı. İmmobilizasyon yapılmayacağından dolayı atelleme yapılmadı. Postoperatif süreçte ağrı kontrolü için 5 mg/kg Tramadol intraperitoneal olarak verildi.

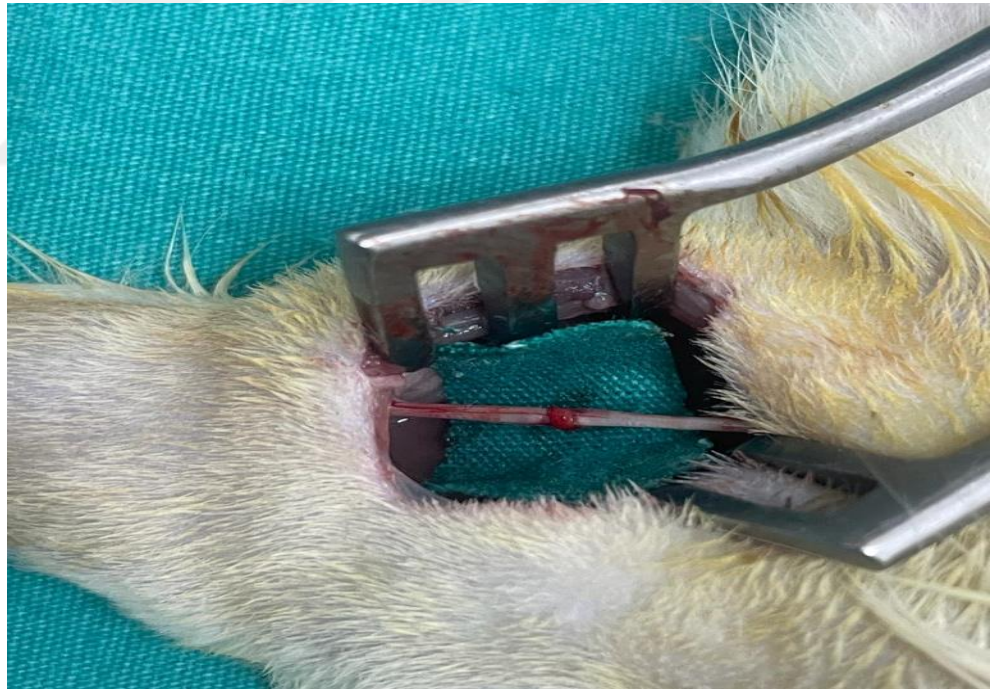


Şekil 15: A.Sağ siyatik sinir eksplorasyonu. B.Sağ siyatik sinirde ezilme modeli

**Ven grefti deney grubu :** Ratların sağ ischial bölgelerine yaklaşık 2 cm'lik longitudinal cilt insizyonu sonrası gluteus maksimus ve biceps femoris kasları arasından girilerek künt disseksiyon ile sağ taraftaki siyatik sinire ulaşıldı. Sağ siyatik sinirde, siyatik çentik ve dallanma bölgesi arasındaki sinir segmenti identifiye edildikten sonra Aesculap FB363R klemp yardımı ile yaklaşık 60 sn boyunca 150 g kapanma basıncı (1471 Newtona eşit) ile sıkıştırılarak ezilme tarzında travmatize edildi . Daha sonra sol femoral bölgeye %10' luk povidon iyot ile sterilize edildi. Femoral bölgede femoral nörovasküler yapılara paralel yaklaşık 2 cm'lik insizyon yapıldı. Mikroskop ve mikrocerrahi aletlerle uygun diseksiyonlar sonrası mikroskop altında femoral arter, sinir ve ven identifiye edildi. Femoral venin proksimal ve distalinden yaklaşık 10 mm'lik segmenti 6/0 ipek sutur kullanılarak ligate edildi. Femoral ven grefti alınarak izotonik içine alındı. Donör alan 4/0 polipropilen suturele onarıldı. 10 mm uzunluğundaki femoral ven longitudinal olarak kesilip spiral şekline getirildikten sonra siyatik sinirde crush yaralanma oluşturulan bölgeye 8/0 yuvarlak propilen ile 3 adet suture tespit edildi. Donör alan iki tabaka halinde kapatıldı.Kas ve fasiya tabakası 6/0 poliglaktik asit (Vycryl) suture edildi. Cilt 4/0 polipropilen kapatıldı.



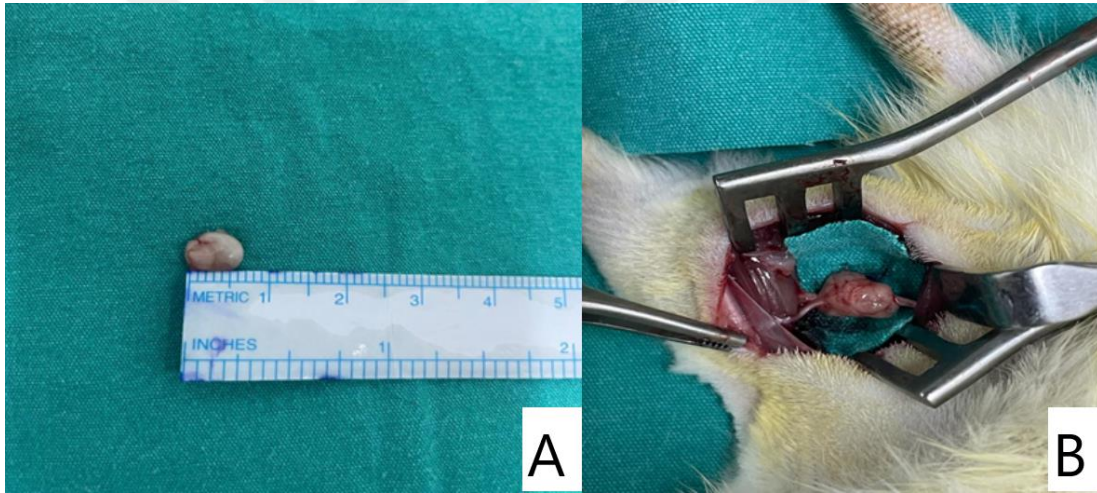
Şekil 16: A. Femoral ven eksplorasyonu , B. Alınan femoral ven grefti



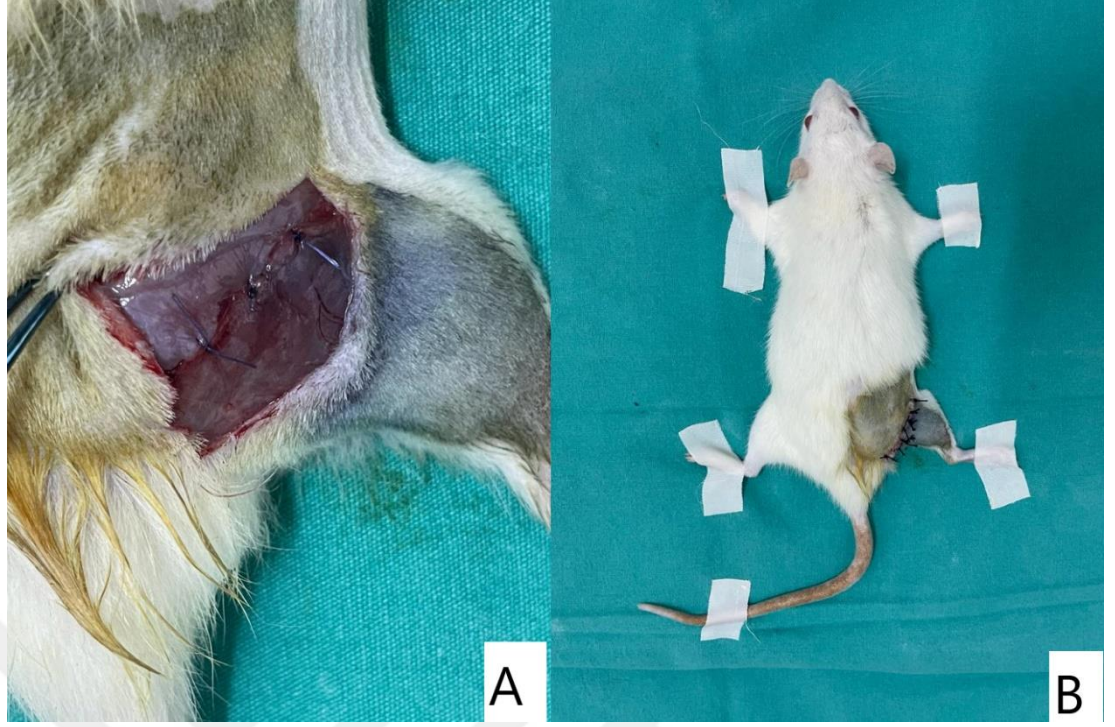
Şekil 17: Alınan femoral ven greftinin ezilmiş siyatik sinirin etrafına suture edilmesi

**Yağ grefti deney grubu :** Ratların sağ ischial bölgelerine yaklaşık 2 cm'lik longitudinal cilt insizyonu sonrası gluteus maksimus ve biceps femoris kasları arasından girilerek künt diseksiyon ile sağ taraftaki siyatik sinire ulaşıldı. Sağ siyatik

sinirde, siyatik çentik ve dallanma bölgesi arasındaki sinir segmenti identifiye edildikten sonra Aesculap FB363R klemp yardımı ile yaklaşık 60 sn boyunca 150 g kapanma basıncı (1471 Newtona eşit) ile sıkıştırılarak ezilme tarzında travmatize edildi . Daha sonra sol ischial bölgeye %10' luk povidon iyot ile sterilize edildi. Uygun insizyonla girildi, uygun insizyonla yağ dokuya ulaşıldı yağ greftleri uygun diseksiyonla toplandı. Toplanan yağ dokusu koleksiyonları aseptik olarak salin ile doldurulmuş kaplara yerleştirildi. Yağ dokusundan yaklaşık 10x10x5 mm<sup>3</sup> ' lük yağ greftleri hazırlandı. Yağ grefti Siyatik sinirin ezilen segmentinin çevresine sarıldı. Yuvarlak iğneli polypropyylene 7/0 cerrahi dikiş kullanılarak yağ grefti onarım hattına sütüre edildi. Döner alan iki tabaka halinde kapatıldı.Kas ve fasya tabakası 6/0 emilebilir poliglaktik asit (Vycrl) ile onarıldı. Cilt 4/0 polipropilen ile kapatıldı.



Şekil 18: A. Sol ischial bölgeden hazırlanan yağ grefti, B. Ezilen siyatik sinire sarılmış yağ grefti



Şekil 19: Kesi yerinin 2 tabaka halinde sutureasyonu, A. Fasya kapatılması , B. Cilt kapatılması ve Povidon iyot solüsyonuyla pansumanı

### 3.3. Sinir Örneklerinin Alınması

Deney hayvanları olan ratlar deney amaçlı yapılan cerrahi işlemden sonra doku örneklerinin alınması üzere 4 hafta sonra tekrar operasyona alındı. Uygun genel anestezi sonrası ratlara ötenazi uygulandı. Ratların eski insizyon yerleri makroskobik değerlendirme amaçlı uygun fotoğrafları çekildi. Daha sonra povidon iyot ile yara yerlerinde asepti-antisepsi sağlandıktan sonra eski insizyon yerlerinden uygun insizyonla girildi, cilt, cilt altı doku, kas dokusu geçildikten sonra ezilme modeli oluşturulan sinir segmenti distalde trifürkasyon dallanma noktasından proksimalde ise ana kökten ayrılma yerinden kesilip tek parça halinde enblok çıkarıldı. Alınan numuneler %10'luk formaldehit solüsyonlu patoloji kaplarının içine konuldu. Kaplar gruplara uygun şekilde (kontrol 1, yağ grefti grubu 3 şeklinde) numaralandırıldı. Numuneler uygun saklama koşullarına uyularak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına teslim edildi.

### 3.4. Deney Sonuçlarını Değerlendirme Yöntemleri

Deney hayvanları olan ratlar 4 haftalık bekleme süresi sonrası sakrifiye edildikten sonra makroskobik ve histopatolojik olarak değerlendirilmeye alındı.

### 3.4.1. Makroskopik değerlendirme

4 haftalık bekleme süresi sonrası deney hayvanları genel anestezi altında sakrifiye edildikten sonra eski insizyon yerlerinden uygun insizyonla girilerek keskin diseksiyonla siyatik sinire ulaşıldı , siyatik sinir distalde trifurkasyon dallanma noktasından proksimalde ise ana kökten ayrılma yerine kadarki seyri eksplore edildi. Diseksiyon sırasında cilt, kas ve kas fasyasının iyileşmesi ve bütünlüğü, sinir dokusunun çevre yapılara olan yapışıklılığı ve ekplorasyon sırasında sinirin çevre yapılardan ayrılabilirliği 1996 yılında Peterson tarafından tariflenen evreleme sistemine göre değerlendirilmeye alındı(90).

Tablo 1: Petersen tarafından tariflenen sınıflandırma (90)

| DOKU                                                  | EVRE                                                     |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Cilt ve kas fasyası kapanma durumu                    | Cilt ve kas fasyası tam kapalı                           |
|                                                       | Cilt ve kas fasyası kısmen açık                          |
|                                                       | Cilt ve kas fasyası tamamen açık                         |
| Sinir yapışıklığı ve çevre dokulardan ayrılabilirliği | Diseksiyona gerek yok veya hafif künt diseksiyon yeterli |
|                                                       | Daha güçlü künt diseksiyon gerekli                       |
|                                                       | Keskin diseksiyon gerekli                                |

### 3.4.2. Histopatolojik İnceleme

4 haftalık bekleme süresi sonrası deney hayvanları genel anestezi altında sakrifiye edildikten sonra eski insizyon yerlerinden uygun insizyonla girilerek keskin diseksiyonla siyatik sinire ulaşıldı , siyatik sinir distalde trifurkasyon dallanma noktasından proksimalde ise ana kökten ayrılma yerine kadarki yaklaşık 10 mm lik sinir segmenti tek parça şeklinde eksize edildi. Alınan sinir örnekleri nötral formalin solüsyonunda konuldu, yaklaşık 16 saatlik sinir dokusu takibi sonrasında doku örnekleri parafine emdirilmiş bloklara konuldu. Parafin bloklarına konulan örnekler mikrotom yardımı ile yaklaşık 4 mikron kalınlığında horizontal kesitler alınarak Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyandı. Ardından ışık mikroskobu (Eclipse 50i, Nikon, Japonya) yardımı ile 4X, 10X, 20X ve 40X büyütmelemlerde

histopatolojik inceleme yapıldı. İki farklı araştırmacı tarafından bağımsız şekilde histopatolojik değerlendirme yapıldı. Her bir örnekten 4 adet farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Toplamda bir gruptan 32 farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Yapılan histopatolojik incelemede , nöronal dejenerasyon, inflamasyon ,fibrozis ve dilatasyon parametreleri incelendi. Değerlendirme kriterleri histopatolojik olarak 0-3 arası skorlandı, 0:şiddetli/kötü, 1:Hafif, 2:Orta, 3:iyi olacak şekilde derecelendirildi.

### **3.5. İstatistiksel inceleme**

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 26.0 (SPSS®, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Çalışmada tanımlayıcı veriler n, % ile gösterildi. Kullanılan analizlerin tamamında anlamlılık kriteri olarak  $P<0.05$  değeri kabul edildi. Bağımsız üç grubun karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Ratlar 4 haftalık bekleme süresi sonrası genel anestezi altında sterilite şartlarına uyularak sakrifiye edildi. Yukarda belirtilen değerlendirme kriterlerine uygun olarak makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirmeye alındı.

### 4.1. Makroskopik Bulgular

Ratlar ilk cerrahi müdahaleden 4 hafta sonrası tekrar operasyona alındı , eski kesi yerlerinden uygun insizyonla girildi , cilt , cilt altı doku kas fasası ve kas tabakaları sırasıyla geçilerek siyatik sinirler distalde ve proksimalde 10 mm lik sinir segmenti olacak şekilde eksplore edildi. Ratlarda herhangi bir yara yeri enfeksiyonu , yara yerlerinde açılma, akıntı, abse ve suture reaksiyonuna rastlanılmadı. Diseksiyon sırasında cilt, kas ve kas fasyasının iyileşmesi ve bütünlüğü, sinir dokusunun çevre yapılara olan yapışıklılığı ve ekplorasyon sırasında sinirin çevre yapılardan ayrılabilirliği petersen tarafından tariflenen ve tablo-1 de özetlenen yöntemle değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

#### 4.1.1. Cilt ve Kas Fasyası Kapanma Durumu

Çalışmada cilt ve kas fasyası kapanması ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı görüldü, üç grubun bütün ratlarında (%100) cilt ve kas fasyası tam kapanmış olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo 2: Deney gruplarına göre cilt ve kas fasyası kapanması

|                                   | Grup             |                    |                     |
|-----------------------------------|------------------|--------------------|---------------------|
|                                   | Kontrol<br>n (%) | Ven Graft<br>n (%) | Yağ Grafti<br>n (%) |
| Cilt ve Kas Fasyası<br>Tam Kapalı | 8 (33,3%)        | 8(33,3%)           | 8 (33,3%)           |

#### 4.1.2. Sinir Yapışıklığı ve Çevre Dokulardan Ayrılabilirliği

Her bir grubun sinir ve çevre dokulardan ayrılabilirliği makroskopik olarak değerlendirildikten sonra aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

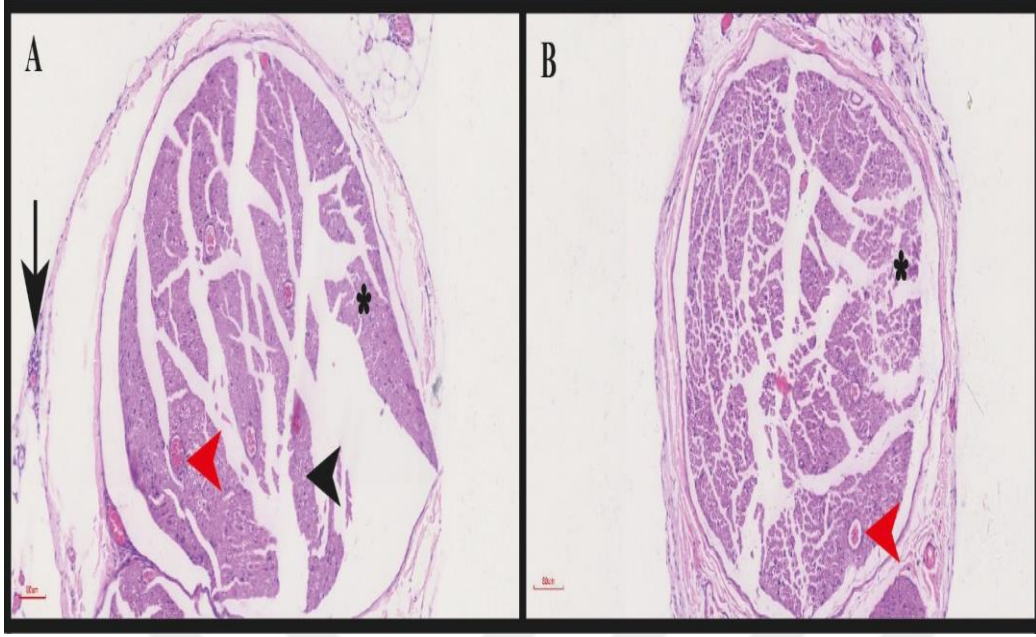
Tablo 3: Deney gruplarına göre sinir yapışıklılığı ve çevre dokulardan ayrılabilirliği durumu

|                                                      | Gruplar  |            |            | p     |
|------------------------------------------------------|----------|------------|------------|-------|
|                                                      | Kontrol  | Ven Grefti | Yağ Grefti |       |
|                                                      | n (%)    | n (%)      | n (%)      |       |
| Diseksiyona gerek yok/ hafif künt diseksiyon yeterli | 5(29,4%) | 7(41,2%)   | 5(29,4%)   | 0,482 |
| Daha güçlü künt diseksiyon gerekli                   | 3(50%)   | 1(16,7%)   | 2(33,3%)   |       |
| Keskin diseksiyon gerekli                            | 0(0%)    | 0(0%)      | 1(100%)    |       |

\*: Chi-Square Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p \leq 0,05$

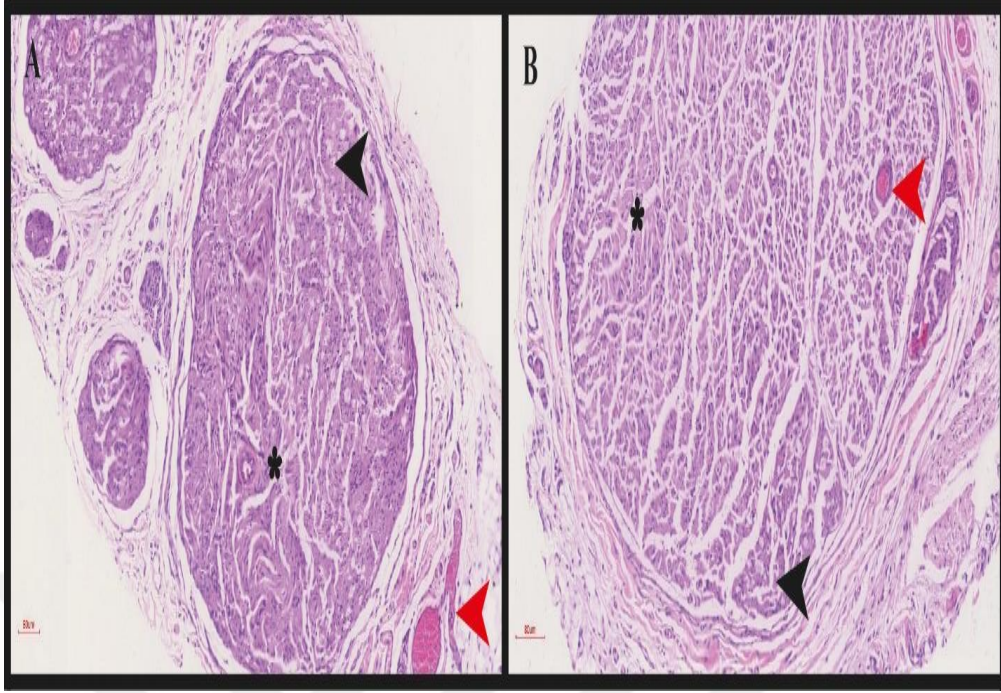
#### 4.2. Histopatolojik Bulgular

Ratlardan alınan sinir numunelerinin histopatolojik incelemeleri iki ayrı değerlendirici tarafından bağımsız şekilde 4X, 10X, 20X ve 40X büyütmelemlerde ışık mikroskobu yardımı ile değerlendirildi. Sinir segmentleri fibrozis , nöronal dejenerasyon, inflamasyon ve dilatasyon parametreleri yapılarak değerlendirilmeye alındı. Değerlendirme sırasında çekilen fotoğraflar şekil 20-22 de, ve değerlendirme sonrası yapılan istatistikler tablo 4-7 de gösterilmiştir.



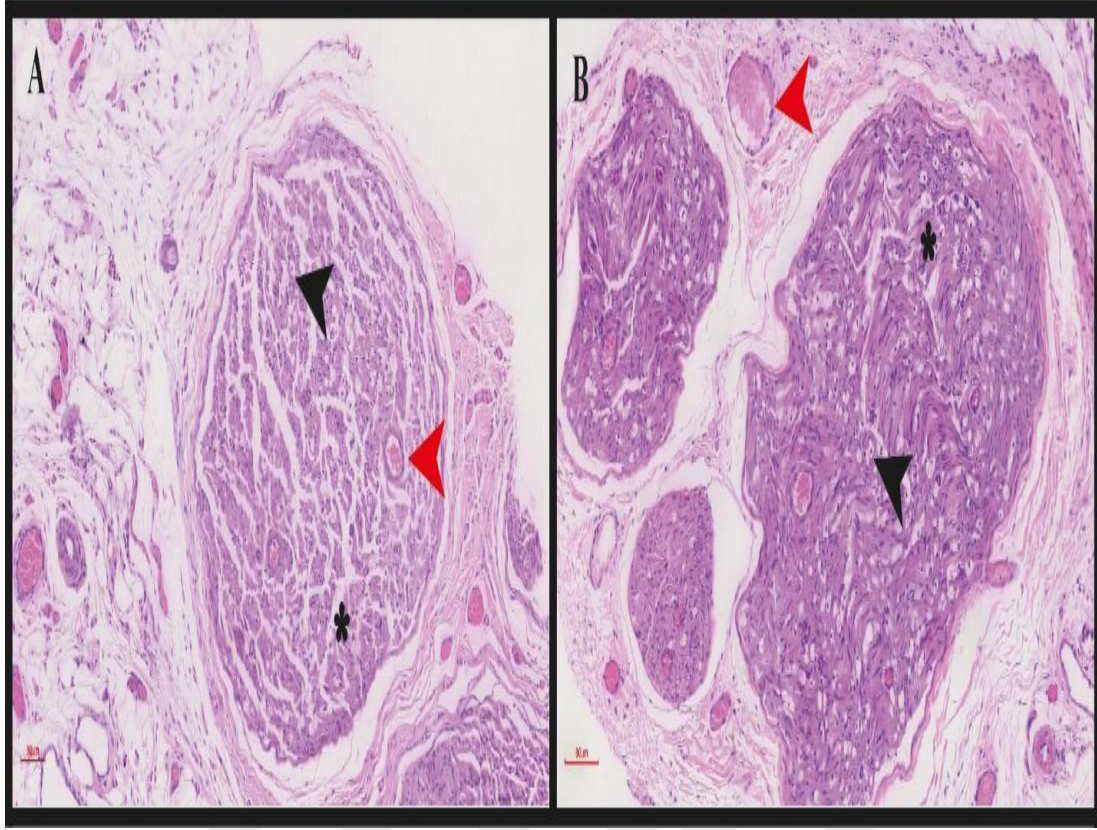
Şekil 20: Kontrol grubuna ait sinir kesitlerinin hematoksilin eozin ile boyaması. Siyah ok: perinöryumda lökosit infiltrasyonu; kırmızı okbaşı: vasküler dilatasyon ve konjesyon; siyah okbaşı: sinir dejenerasyonu; asterisk: fibrozis

Kontrol grubu hematoksilin eozin ile boyanma sonrası yapılan incelemede sinir kesitleri incelendiğinde, sinir fasikülünün etrafındaki bağ doku tabakası olan perinöryumun dejenere olduğu ve bütünlük kaybına uğradığı izlendi. Sinir uzantılarında dejenerasyon ve fibrozis artışı izlendi. Vasküler yapılarda konjesyon-dilatasyon varlığı görüldü. Sinir fasikülünde bütünlük kaybı olduğu ve lökosit infiltrasyonu olduğu değerlendirildi.



Şekil 21: Ven grefti grubuna ait sinir kesitlerinin hematoksilin eozin ile boyaması, kırmızı okbaşı: lökosit infiltrasyonu içeren vasküler dilatasyon ve konjesyon; siyah okbaşı: sinir dejenerasyonu; asterisk: fibrozis

Ven grubuna ait sinir yapılarının hematoksilin eozin ile boyanma sonrası sinir kesitleri incelendiğinde, sinir fasikülü etrafındaki perinöryumun daha düzenli olduğu, sinir dejenerasyonu ve fibrozisin kontrol grubuna göre görece azaldığı, ancak kan damarlarındaki konjesyon ve dilatasyonun devam ettiği izlendi. Benzer şekilde inflamasyon ve lökosit infiltrasyonun da kontrol grubuna göre görece daha az olduğu kaydedildi.



Şekil 22: Yağ grefti grubuna ait sinir kesitlerinin hematoksilen eozin boyaması ,kırmızı okbaşı: lökosit infiltrasyonu içeren vasküler dilatasyon ve konjesyon; siyah okbaşı: sinir dejenerasyonu; asterisk: fibrozis

Yağ grubuna ait sinir yapılarının hematoksilen eozin ile boyanma sonrasında sinir kesitleri incelendiğinde, sinir fasikülü etrafındaki bağ doku kılıfının histolojik olarak normale yakın bir görünümde olduğu gözlemlendi. Sinir dejenerasyonu ve fibrozis açısından kontrol grubuna göre azalış izlendi ancak sinir hasarının devam ettiği kaydedildi. Vasküler dilatasyon ve konjesyonla beraber lökosit infiltrasyonunda devam ettiği izlendi.

### Nöronal Dejenerasyon

8 rat üzerinde yapılan çalışmada her bir örnekten 4 farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Toplamda bir gruptan 32 farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Yapılan istatistiksel incelemede nöronal dejenerasyon açısından üç deney grubu arasında anlamlı farklılık gözlemlendi( $p=0.000$ ). ven grefti-yağ grefti arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen kontrol-ven grubu ve kontrol-yağ grefti grubu arasında anlamlı farklılık gözlemlenmiş olup farkı oluşturanın Kontrol grubu olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4: Gruplar arasındaki nöronal dejenerasyon histopatolojik sonuçlar

|                      |               | Grup            |                    |                    | p     |
|----------------------|---------------|-----------------|--------------------|--------------------|-------|
|                      |               | Kontrol<br>n(%) | Ven Grafti<br>n(%) | Yağ Grafti<br>n(%) |       |
| Nöronal Dejenerasyon | Şiddetli/Kötü | 19(86,4%)       | 0(0%)              | 3(13,6%)           | 0,000 |
|                      | Hafif         | 13(48,1%)       | 5(18,5%)           | 9(33,3%)           |       |
|                      | Orta          | 0(0%)           | 10(40%)            | 15(60%)            |       |
|                      | İyi           | 0(0%)           | 17(77,3%)          | 5(22,7%)           |       |

\*: Chi-Square Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p \leq 0,05$ **Fibrozis**

8 rat üzerinde yapılan çalışmada her bir örnekten 4 farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Toplamda bir gruptan 32 farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Yapılan istatistiksel incelemede fibrozis açısından üç deney grubu arasında anlamlı farklılık gözlemlendi( $p=0.009$ ). Kontrol-yağ grefti grupları arasında anlamlı farklılık görülmezken ven grefti-kontrol grubu ve ven grefti-yağ grefti arasında anlamlı farklılığı oluşturanın ven grefti grubu olduğu görüldü.

Tablo 5: Gruplar arasındaki fibrozis histopatolojik sonuçlar

|          |               | Grup            |                    |                    | p     |
|----------|---------------|-----------------|--------------------|--------------------|-------|
|          |               | Kontrol<br>n(%) | Ven Grafti<br>n(%) | Yağ Grafti<br>n(%) |       |
| Fibrozis | Şiddetli/Kötü | 7(43,8%)        | 3(18,8%)           | 6(37,5%)           | 0,009 |
|          | Hafif         | 21(43,8%)       | 10(20,8%)          | 17(35,4%)          |       |
|          | Orta          | 4(15,4%)        | 15(57,7%)          | 7(26,9%)           |       |
|          | İyi           | 0(0%)           | 4(66,7%)           | 2(33,3%)           |       |

\*: Chi-Square Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p \leq 0,05$ **Dilatasyon**

8 rat üzerinde yapılan çalışmada her bir örnekten 4 farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Toplamda bir gruptan 32 farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Yapılan

istatistiksel incelemede dilatasyon açısından üç deney grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi( $p=0.388$ ).

Tablo 6: Gruplar arasındaki dilatasyon histopatolojik sonuçlar

|            |               | Grup     |            |            | p     |
|------------|---------------|----------|------------|------------|-------|
|            |               | Kontrol  | Ven Graftı | Yağ Graftı |       |
|            |               | n(%)     | n(%)       | n(%)       |       |
| Dilatasyon | Şiddetli/Kötü | 8(42,1%) | 5(26,3%)   | 6(31,6%)   | 0,388 |
|            | Hafif         | 10(26,3) | 15(39,5%)  | 13(34,2%)  |       |
|            | Orta          | 14(40%)  | 9(25,7%)   | 12(34,3%)  |       |
|            | İyi           | 0(0%)    | 3(75%)     | 1(25%)     |       |

\*: Chi-Square Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p \leq 0,05$

### İnflamasyon

8 rat üzerinde yapılan çalışmada her bir örnekten 4 farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Toplamda bir gruptan 32 farklı sinir fasikülü değerlendirildi. Yapılan istatistiksel incelemede inflamasyon açısından üç deney grubu arasında anlamlı farklılık gözlemlendi( $p=0.000$ ). Kontrol-yağ grefti grupları arasında anlamlı fark görülmeyip ven grefti-kontrol ve ven grefti-yağ grefti grupları arasında anlamlı farklılık görülüp farklılığı oluşturan grubun Ven Graftı grubu olduğu görülmüştür.

Tablo 7: Gruplar arasındaki inflamasyon parametresine ait histopatolojik sonuçlar

|             |               | Grup      |            |            |      |
|-------------|---------------|-----------|------------|------------|------|
|             |               | Kontrol   | Ven Graftı | Yağ Graftı |      |
|             |               | n(%)      | n(%)       | n(%)       |      |
| İnflamasyon | Şiddetli/Kötü | 6(42,9%)  | 0(0%)      | 8(57,1%)   | ,000 |
|             | Hafif         | 10(41,7%) | 3(12,5%)   | 11(45,8%)  |      |
|             | Orta          | 16(41%)   | 12(30,8%)  | 11(28,2%)  |      |
|             | İyi           | 0(0%)     | 17(89,5%)  | 2(10,5%)   |      |

\*: Chi-Square Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p \leq 0,05$

## 5. TARTIŞMA

Periferik sinirler ; ilk kez M.Ö. 300 yılında Herophilus tarafından tendon yapılarından farklı yapılar olduğu öne sürülmüştür. Titiz bir diseksiyonla periferik sinirleri medulla spinalise kadar diseke ederek sinir sisteminin devamlılığını ortaya koymuştur. MS 900 yılında Rhazes, sinir onarımları ile ilgili ilk çalışmaları yapmıştır . Ancak 1795 yılına kadar Cruikshank sinir iyileşmesi ve onarım sonrasında distal ekstremitte fonksiyonunun düzelmediğini ortaya koymuştur. 1900'lerin başında Cajal, aksonların nöronlardan yenilendiği ve kemotrofik maddeler tarafından yönlendirildiği konseptine öncülük etmiştir.1945'te Sunderland, sinir onarımı sonuçlarını iyileştirmek için mikrocerrahi teknikleri ortaya koyarak snir onarımında çığır açmıştır(51).

O zamandan beri periferik sinir rekonstrüksiyonunda bir takım ilerlemeler ve yeni modaliteler ortaya konulmuştur. Sinir hasarının moleküler biyolojisine ilişkin araştırmalar, periferik sinirlerin onarımları ve müdahaleleri sonrasında sonuçların iyileştirilmesine yönelik mevcut stratejileri genişletmiştir. Bu stratejilerden bazıları farmakolojik ajanların, bağışıklık sistemi modülatörlerinin, arttırıcı faktörlerin ve entübasyon odalarının kullanımını içerir. Bu yenilikçi yeni yöntemleri çevreleyen tartışmaları değerlendirmek için sinir hasarı ve onarımına ilişkin temel kavramların tam olarak anlaşılması gereklidir.

Periferik sinir hasarları ; fonksiyonel bozukluklara , kalıcı sakatlığa, iş gücü kaybına , sosyopsikolojik problemlere yol açtığından önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu olarak yerini hala korumaktadır. Tüm travma hastalarının yaklaşık %3'ünde periferik sinir yaralanması olduğu tahmin edilmektedir(91). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 50.000'den fazla periferik sinirlere yönelik cerrahi operasyon gerçekleştirilmektedir(92). Periferik sinir yaralanmaları çocuklarda daha önce tanımlanandan daha yaygındır ve büyük sosyal ve ekonomik yüklerle neden olabilir. Periferik sinir yaralanmalarının etkilendiği hasta grubu genellikle aktif olarak işlevselliğe sahip ve çalışan 18-45 yaş aralığındaki yetişkinlerdir(91). Sinir hasarı ve iyileşmesinde rol oynayan patofizyolojinin ve biyolojik faktörlerin anlaşılmasındaki ilerlemenin yanı sıra modern tanısal prosedürlerin ve gelişmiş

mikrocerrahi tekniklerin mevcudiyetine rağmen periferik sinir onarımları sonrasında duyu ve motor fonksiyon eski durumuna geri dönüşü hala yetersizdir. Bu yüzden sinir iyileşmesini artırmak ve mekanizmalarını anlayabilmek için daha detaylı deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Periferik sinir yaralanmalarının etiyolojisinde birçok faktör rol almaktadır. Gerilme ve avülzyon, kompresyon, ezilme, penetran şeklinde künt veya keskin yaralanmalar neden olabileceği gibi kompartman sendromu ve tuzak nöropatilerdeki iskemi, enfeksiyöz prosesler , radyasyon, elektrik yanıkları , temas yanıkları da periferik sinirlerde yaralanmalara yol açabilir. Hangi sebepten olursa olsun sinirde hasara yol açan yaralanmalar sonrasında sinir yapısında fizyopatolojik değişiklikler meydana gelir. Sinir gövdesi ile akson arasında anterograd ve retrograd transport ve nörotransmitter akışında bozulma gelişir. Hasarlanma mekanizması hafif ve sinirsel yapılar erken dönemde iyileşebilecek düzeyde ise sinir yapısının mekanizması orjinal haline dönebilir ; ama hasarlanma düzeyi fazla ve travma şiddetli ise geri dönüşsüz hasarlar gelişebilir ve buna bağlı yaralanan sinirin proksimal ve distal segmentlerinde programlı hücre ölümü meydana gelir, bu da geri dönüşsüz kalıcı sakatlıklara yol açar(93).

Periferik sinir yaralanmaları sonrası gelişen sinir hasarları akut, subakut ve kronik yaralanmalar olarak sınıflandırılır. Akut yaralanmalar sinire uygulanan ani kompresyon, germe veya laserasyon kuvvetlerinin sonucu gelişir. Subakut ve kronik sinir yaralanmaları ise dokuların aşırı kullanımı sonrası sinirlere uygulanan tekrarlayıcı mikrotravmalar sonucu gelişir. Aşırı ve tekrarlayıcı kullanıma bağlı yaralanmalar, insan vücudundaki kaslarda, eklemlerde, tendonlarda, sinirlerde ve yumuşak dokularda rahatsızlık veya ağrıya neden olan çeşitli durumlar için kullanılan bir terimdir. Aşırı kullanım yaralanması, aynı hareketin sürekli tekrarlanması, kalıcı kas kasılması veya zorlanması, şiddetli hareketler gibi birçok faktörün sonucu olarak gelişir(94).

Periferik sinir yaralanmaları sonrası gelişen yaralanmanın tipini belirlemek ve buna göre tedavi protokolünü belirlemek amacıyla pratikte en çok Seddon ve Sunderland sınıflandırmaları kullanılmaktadır. Seddon sinir yaralanmalarını

nöropraksi, aksonotmesis ve nörotmezis olarak 3 ana sınıfa ayırmıştır . Nörapraksi, genellikle kompresyon ve gerime sekonder olarak ortaya çıkan lokal miyelin hasarı ile karakterizedir. Akson devamlılığı korunur ve yaralanan sinirin distal segmenti dejenerasyona uğramaz. Aksonotmesis, sinirin bağ dokusu elemanlarının değişken oranlarda korunmasıyla birlikte aksonların devamlılığının kaybı olarak tanımlanır. Nörotmezis ise sinirin tüm yapısının kesintiye uğradığı ve sinirde tam fizyolojik bozulmanın gerçekleştiği en ciddi yaralanma türüdür. Daha sonra Sunderland aksonotmetik yaralanmaların çok değişken prognozlara sahip olduğunu anlaşılmaya dayanarak bu sınıflandırmayı daha da geliştirdi. Bağ dokusu tutulumunun derecesine bağlı olarak Seddon'un aksonotmesis derecesini üç tipe ayırarak 5 tip yaralanmaya ayırdı. Her ne kadar Sunderland tarafından yapılan bu sınıflandırma sinir hasarının kısa ve anatomik tanımını sağlasa da, bu sistemin klinik faydası tartışmalıdır. Çünkü birçok yaralanma tek bir dereceye sınıflandırılmaz. Periferik sinir yaralanmaları arasında tüm liflerin değişen derecelerde etkilendiği mikst sinir yaralanmaları yaygındır(48-50).

Bizim yaptığımız deneysel çalışmamızda, periferik sinir yaralanması sonrası sinirin bütünlüğünün devam ettiği ancak ezilme tarzında bütün yapıların bozulduğu mikst tip yaralanma modeli üzerinde çalışılmıştır.

Periferik sinir yaralanmaları ve yaralanmadan sonra yapılan müdahaleler sonrası sinir yapısındaki iyileşme ve fonksiyonların geri dönmesi birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Yaralanmanın türü, travmanın şiddeti , gelişen ek travmalar, yaralanan sinirin seviyesi , yapılan müdahalenin zamanı, cerrahi operasyonun türü ve cerrahın tecrübesi , sinirde defekt olup olmaması , cerrahide kullanılan dikiş malzemeleri, hastanın cinsiyeti, yaşı, komorbid durumlar, alkol ve sigara kullanımı gibi birçok faktörden sinir ve doku iyileşmesi etkilenmektedir. Yapılan birçok çalışmada en önemli faktörlerden birisinin yaralanmanın seviyesinin olduğu anlaşılmıştır(95). Periferik sinir onarımları üzerinde yapılan bir çalışmada 84 ulnar sinir onarımı sonrası postoperatif yapılan değerlendirmede düşük seviyeli sinir onarımlarının %96,9'unda orta seviye onarımların %43,6'sında ve yüksek seviye onarımların %15,4'ünde motor iyileşmelerin mevcut olduğu gözlenmiştir(96). Ayrıca yaralanan sinir tipi ve innerve ettiği kas grubuna göre de iyileşme farklılık

göstermektedir. Ruijs ve arkadaşları tarafından yapılan bir metanalizde median sinir yaralanmalarının motor fonksiyon sonuçlarının(%61) ulnar sinir motor fonksiyonlarına(%45) kıyasla daha iyi olduğunu bulmuşlardır(97). Periferik sinir onarımlarına ilişkin onarım sonuçlarının farklı olması sinirin uyardığı kaslara , içerdiği motor lif sayısına ve seyrine bağlı değişkenlik göstermektedir. Ulnar sinirin ince intrinsik kasları innerve etmesine bağlı motor fonksiyonlarda iyileşme oranı daha düşüktür(98). Periferik sinirlerin yaralanmaları sonrası sinir fonksiyonları motor, propriyoseption , dokunma ,sıcaklık, ağrı ve sempatik sırasına göre kaybolurken geri dönüş en son motor fonksiyonlar olacak şekilde tam tersi sırayla gerçekleşir(25).

Periferik sinir yaralanmaları ve cerrahisi için hayvan deneyleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla fare, rat , kobay, tavşan , maymun , domuz , köpek modelleri kullanılabilir. Ancak seçilecek hayvan modelinin seçimi maliyet, bakım, bulunabilirlik, etik kaygılar, barınma ve kurumsal onay dahil olmak üzere belirli kriterlere ve deneysel tasarımlara bağlıdır(99). Ratlar en çok kullanılan hayvan modelleridir(99). Sıçanların ekonomik olarak düşük maliyetli olmaları, bakımlarının kolay olmaları , büyük gruplar halinde deneysel çalışma yapılabilir olmaları, cerrahi enfeksiyonlara karşı dirençli olmaları , EMG , fonksiyonel iyileşme, kas ve sinir morfolojisi , sinir rejenerasyonu açısından olaylıkla değerlendirilebilir olmaları nedeniyle deneysel hayvan modellerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca deneysel amaçla kullanılacak hayvanların tür, cinsiyet, yaş, standart ağırlık ile hasarlanma modeli ve şeklinin standardize edilmesi deneysel çalışma sonucu elde edilecek sonuçların karşılaştırılmasının önemli olması nedeniyle seçilecek hayvan modelinin bu parametreler göz önünde bulundurularak seçilmesi gereklidir(100-101).

Periferik sinir rejenerasyonlarına yönelik klinik öncesi araştırmalarda , hayvan deneyi modellerinde en çok kullanılan sinir modeli siyatik sinirdir. Ayrıca peroneal sinir, femoral sinir, tibial sinir kullanılabilir. Kullanılan hayvan modellerinde en büyük sinir olması , kolay cerrahi erişilebilir olması , daha önce yapılan deneysel çalışmaların çoğunlukla siyatik sinir üzerinde olmasına bağlı önceki çalışmalarla karşılaştırılabilir olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir(102).

Bizim çalışmamızda standart veriler elde etmek için için aynı yaş, cinsiyet ve ağırlıkta 24 adet Sprague Dawley ratlar kullanılmıştır. Ratların sağ ischial bölgelerine yaklaşık 2 cm'lik longitudinal cilt insizyonu sonrası gluteus maksimus ve biceps femoris kasları arasından girilerek künt disseksiyon ile sağ taraftaki siyatik sinire ulaşıldı. Sağ siyatik sinirde, siyatik çentik ve dallanma bölgesi arasındaki sinir segmenti identifiye edildikten sonra klemp yardımı ile ezilme tarzında deney modeli oluşturulmuştur.

Periferik sinir yaralanmaları sonrasında sinir hücrelerinin gövdesinde ve aksonda birtakım fizyopatolojik olay meydana gelir. Hücre gövdesi şişer , nissl granüllerinin dağıldığı ve hücre gövdesinin nispeten eozinofilik hale geldiği bir süreç olan kromatolize uğrar. Hücre çekirdeği perifere doğru yer değiştirir. Bu, nörotransmitterlerin üretiminden haberci RNA, lipitler, aktin, tübülün ve büyümeyle ilişkili proteinler gibi akson onarımı ve büyümesi için gerekli yapısal materyallerin üretimine kadar metabolik olayların başladığını gösterir.

Yaralanmadan kısa bir süre sonra proksimal akson, yaralanma bölgesi içinde travmatik dejenerasyona uğrar. Çoğu durumda, yaralanma bölgesi proksimalde bir sonraki Ranvier düğümüne kadar uzanır, ancak yaralanmanın mekanizmasına ve enerjisine bağlı olarak hücre gövdesinin ölümü meydana gelebilir. Wallerian dejenerasyonu adı verilen yaralanma bölgesinin distalindeki aksonun parçalanması, yaralanmadan 48 ila 96 saat sonra başlar. Yaralanan akson yapısı distal segmente yaklaştıkça bu dejenerasyon o kadar hızlı olmaya başlar. Miyelin bozulması başlar ve akson düzensizleşir. Schwann hücreleri çoğalır ve miyelin ve aksonal kalıntıları fagosite eder. Wallerian dejenerasyonundan sonra Schwann hücreleri bazal lamina boyunca hareket etmeye devam eder. Schwann hücreleri kendilerini uzunlamasına hizalayarak Büngner bantları adı verilen ve aksonların yenilenmesi için destekleyici ve büyümeyi teşvik eden bir mikro ortam sağlayan hücre sütunları oluşturur. Endonöral tüpler de büzülür ve Schwann hücreleri ve makrofajlar tüpleri doldurur. Yenilenen aksonun ucunda hareketli özel bir büyüme konisi bulunur. Büyüme konisi, lamellipodia adı verilen düzleştirilmiş hücresel matris tabakalarından oluşan bir yapıdan oluşur; buradan filopodia adı verilen çoklu parmak benzeri çıkıntılar, mikro çevreye doğru uyanım gösterir. Filopodia elektrofilitiktir ve

bazal laminanın katyonik bölgelerine bağlanır. Filopodia içinde aksonal uzama oluşturmak için kasılma yeteneğine sahip aktin polipeptitleri bulunur. Koni, hedef organına giden yolu açmak için yolundaki matrisi çözen proteazı serbest bırakarak distale doğru rejenerasyonu başlatır(25).

Schwann hücreleri, Wallerian dejenerasyonunda birçok olayın tetiklenmesinde en önemli hücreler olup yaralanma bölgesindeki protein ekspresyonundaki değişiklikler ve aksonal rejenerasyonunun anahtarlarıdır(103). Schwann hücreleri kök hücre görevi görerek yeni nöral yapılara dönüşebilmenin yanında ürettiği maddeler aracılığı ile makrofajların hasarlı alana göç etmesini sağlar .Schwann hücreleri tarafından uyarıları alan makrofajlar, sinir hasarının olduğu bölgeye hızla ulaşırlar , ancak bu süreç kan-sinir bariyerinin parçalanmasına bağlıdır. Makrofajlar ve schwann hücreleri hasarlı ortamdaki dokuları fagosit ederek temizler, makrofajlar ayrıca hasar görmüş sinirlerdeki kolesterolü depolar ve diğer lipoproteinlerin yanı sıra apolipoprotein E'yi üretir ve schwann hücre proliferasyonunu daha da teşvik eden faktörleri üretir(103-105). Schwann ve makrofaj hücreleri sinir iyileşmesinde özetle ; miyelin yapılarının yıkılması ve fagositozu , sinir rejenerasyonu için mikroortamın oluşturulması ve sonraki süreçte hasarlanan sinirin etrafında gelişen skar dokusu ve fibrozise yol açan kollajen yapımından sorumludur(103).

Periferik sinir onarımları sonrası yaralanmaya ve müdahalelere bağlı gelişen fibrozis ve skar dokusuna bağlı yapışıklıklar ; sinirin etrafında ve epinöryum katmanında ise ektranöral fibrozis, endonöryum ve perinöryum katmanlarına sınırlı ise intranöral fibrozis olarak tanımlanır(106). Yapışıklıklara yol açan fibrozis dokusu ve kollajen demetleri eklemlerin hareketleri sırasında sinir hareketlerinde kısıtlılığa yol açar. Buna bağlı sinir yapısında gelişen gerim gücü ve baskı sinirde iskemiye yol açarak sinirlerde ileti problemlerine , bloklara ve sinir fonksiyonlarında kayıplara yol açar. Ayrıca aksonal rejenerasyonu ve sinir iyileşmesini önleyebilir hatta ek sinir hasarına neden olabilir(107). Ektranöral skar dokusu , sinirlerin etrafında doku kontraktürüne ve sinir gövdesi üzerinde baskıya neden olur, bu da sinir hasarını takip eden ilk üç ay içinde sinirlerin çapını %80-90'a kadar

azaltabilir(107). Bu nedenle, ekstrasöral-intranöral fibrozis ve yapışıklıkların önlenmesi, periferik sinir hasarının iyileşmesi alanında önemli bir araştırma odağıdır. Sinir rejenerasyonun yapısı ve işlevi üzerine yapılan önceki çalışmalar, sinir rejenerasyonunun mikro ortamına yönelik terapötik müdahalelerin, skar ve adezyon oluşumunu etkili bir şekilde önleyebileceğini ileri sürülmüştür(108-109). Bu amaçla birçok deneysel ve klinik çalışma literatürde mevcuttur.

Fibrozise bağlı yapışıklıkları azaltmak ve sinir iyileşmelerini arttırmak amacıyla çok sayıda cerrahi teknik çeşidi ve farmakolojik ajan denenmiştir(14-15). Ama sinir iyileşmesinin komplike mekanizması ve yapılan müdahalelerin sonuçlarının standardize olmaması nedeniyle bu konuda fikir birliğine varılamamış ve tatmin edici sonuçlara hala varılamamıştır.

Bir antrasiklin antikanser ajanı olan doksorubisin klinik uygulamada esas olarak lenfoma ve yumuşak doku sarkomunun tedavisinde immun modülatör olarak kullanılır . Albayrak ve arkadaşları tarafından , cerrahi sonrası hasarlı sinirlerin etrafına 5 dakika boyunca doksorubisin uyguladığında 12 hafta sonra ekstrasöral skar oluşumunun ve adezyonların azaldığını bildirmişlerdir(110). Ancak diğer deneysel çalışmalar doksorubisinin sinirlere intranöral mikroenjeksiyon yoluyla uygulansa bile anterograd aksonal taşınmaya olan etkilere nedeniyle nörotoksik etkilere yol açabileceğini bildirmiştir(111). Yine seprafilm olarak bilinen hyaluronik asit -karboksimetilselüloz karışımı biyolojik membran Magill ve arkadaşları tarafından sinir yaralanmasının ardından kullanıldığında ekstrasöral skarlaşmayı önemli ölçüde azalttığı ve aksonal liflerin çapını arttırdığı gözlemlenmiştir(112). Özgenel ve arkadaşlarının yaptığı deneysel sinir çalışmasında , siyatik sinirin yaralanma bölgesine insan amniyotik membran sargısı uygulayarak sinirlere hyalunorik asit enjekte etmişler ve bu tedavi yönteminin ekstrasöral skarlaşma ve adezyonu önlemede güvenli ve etkili olduğunu bildirmişlerdir(17). Başka bir deneysel ezilme tarzı rat modelinde ezilen siniri uygulanan hyalunorik asit ile kombine edilmiş kitosan conduitlerin ekstrasöral skar dokusunu azalttığı bildirilmiştir(113). Özgenel ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel rat çalışmasında hasarlanan siyatik sinirin etrafına insan amniyon sıvısı ve hyalüronik

asit kombinasyonu terapötik olarak uygulanma sonrası ekstrasöral fibrozis ve aksonal dejenerasyonun azaldığı gösterilmiştir(17).

Periferik sinir yaralanmaları sonrası gelişen skar dokusunu azaltmak ve siniri iyileşmesini artırmak amacıyla tarafımızca otolog dokular olan yağ ve ven greftleri kullanılmıştır. Otolog doku olarak sinir iyileşmelerinde ven grefti ve yağ grefti kullanımının avantajları ve dezavantajları bulunmakla birlikte literatürde kapsamlı bir çalışma bulunmamakta ve ikisini karşılaştıran deneysel herhangi bir çalışma bulunmaması nedeniyle bu iki doku tercih edilmiştir, ayrıca otojen olmaları , maliyetli olmamaları, kolaylıkla alınabilmeleri , dokuların yağ ve venlerden zengin olmaları diğer tercih edilme nedenleridir.

Periferik sinirlere yönelik yapılan terapötik müdahalelerde hasarlanan sinir segmentinin etrafına koyulacak ideal materyalin ; siniri çevredeki fibrosis dokusu tarafından sıkıştırılmaktan koruyabilmeli, çevre dokuya yapışık yara oluşumunu engelleyebilmeli, aksonal büyümeyi yönlendirebilmeli, nöromayı önleyebilmeli, sinirin hareketi sırasında kaymasını kolaylaştırmalı ve sinir gövdesi içindeki skarlaşmayı azaltmalıdır. Uygun bir materyal aynı zamanda bozulmaya karşı dirençli olmalı, inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonları en aza indirmeli ve sinire uzun süreli bası kaynağı olmamalıdır(89). Bu yüzden çalışmamızda bu özelliklerin çoğuna sahip 2 otojen doku tercih edilmiştir.

Ven greftleri plastik ve rekonstrüktif cerrahide sıklıkla kullanılmaktadır. Sinir ve diğer yapılara benzerlik göstermeleri, rahatlıkla alınabilmeleri, maliyetli olmamaları nedeniyle birçok amaçla kullanılmaktadır. Xu J ve arkadaşları tarafından kompresyon nöropati üzerindeki yaptıkları çalışmada ven greftlerinin hasarlı sinir yapılarının çevre skar dokularından koruyarak sinir fonksiyonunun iyileşmesini sağlayabileceğini ve rekürren kompresif nöropatinin cerrahi tedavisi için etkili ve uygulanabilir bir teknik olduğunu göstermişlerdir(89). Düşük donör saha morbiditeleri nedeniyle sıkça kullanılan otojen ven greftleri, insanlarda 3 cm'ye kadar sinir defektleri için sinir condütleri olarak kullanılabilir(114). Venlerin en dış tabakası olan adventisyal yüzeyinin nörotrofik çevreye katkıda bulunarak sinir rejenerasyonunu teşvik ettiği ve sinirin vaskülarizasyonunu artırdığı

gösterilmiştir. Media tabakası ise laminin içeren ince bir kas tabakasıdır. Endotel tabakası tunika intimada lamininden zengin bir bazal tabaka içerir. Laminin kompleks bir glikoproteindir ve bazal membranların kollajen olmayan ana bileşenidir. Laminin nöron gelişimine teşvik edici bir yapıya sahiptir ve Schwann hücre proliferasyonunu uyarır. Ven greftleri içeriğindeki kollajen ve laminin yaralanma sonrasında sinir rejenerasyonunu artırması, rejenere olan aksonlara rehberlik etmeleri , nörit teşvik edici mikro ortam sağlamaları, pürüzsüz endotelyal yüzeylerinin sinir ve damar arasındaki kaymayı artırması düşünüldüğünden tarafımızca tercih edilmiştir(115).

Yağ greftleri plastik cerrahide birçok amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. İçeriğindeki yoğun sayıda kök hücre nedeniyle rejeneratif cerrahide dokuların iyileşme süreçlerini hızlandırmak amaçlı kullanılabilir. Periferik sinir yaralanmasından sonra fonksiyonların yeterince eski haline dönebilmesi için travmaya bağlı hasarlı sinir yapısının vaskülarizasyonu, nöronlarının hayatta kalması, sinir lifi iletiminin restorasyonunun yanı sıra remiyelinizasyon için gerekli olan akson büyümesi ve Schwann hücre proliferasyonu dahil olmak üzere sinirin yapı ve fonksiyonunun restorasyonunu sağlayan karmaşık bir süreç başlar. Bu süreçte periferik sinir rejenerasyonu için anahtar hücre tipi, yaralanma sonrası sinir rejenerasyonu sırasında mikroortam oluşturarak aksonları destekleyen ,yönlendiren ve onlara dönüşebilmek kök hücre görevi gören schwann hücreleridir. Periferik sinir onarımları sonrası hasarlı sinir segmentinin etrafına sarılacak olan yağ greftleri sinir yapısına mekanik bir bariyer olarak görev görerek iyileşen sinirin çevre dokulara olan yapışıklarını azaltır ve kayma hareketlerinin azalmasını önler(116). Ayrıca yağ greftleri içeriğinde bol miktarda multipotent kök hücre içerir. Bu kök hücreler sinir rejenerasyonunda anahtar rol alan schwann hücrelerine dönüşerek sinir iyileşmesine katkıda bulunurlar. Aynı zamanda bu kök hücreler nöroenez ve nörorejenerasyonun farklı aşamalarına katılan proteinleri kodlayan nöron büyüme teşvik edici transkriptleri eksprese etme yeteneği de gösterilmiştir. Bu tür proteinlerin ekspresyonuna bağlı olarak kök hücreler , akson büyümesinden ve Schwann hücre çoğalmasından sinir lifi miyelinasyonuna ve iletkenliklerinin restorasyonuna kadar onarılmış bir sinirin yapısal ve fonksiyonel iyileşmesinin farklı aşamaları üzerinde

etkiye sahiptirler(117,118). Yapısal değişiklikler sürecinde yağ dokusu, bir yandan erken evrelerde büyüyen sinir lifleri için mekanik bir bariyer görevi görürken, diğer yandan siyatik sinirin yenilenmesi ve hasarlı bölgenin onarılması üzerinde uyarıcı bir etki yaratır.

Periferik sinirlere uygulanan travmatik yaralanmalar ve cerrahi işlemler sonucunda sinir çevresinde skar dokusu oluşabilir. Bu durum periferik sinirlerin rejenerasyonunu kötüleştirir ve traksiyon nöropatilerine yol açabilir. Cerrahi yapılan alandaki gelişen skar dokusuna bağlı sinir sıkışması hala perinöral skarlarla ilişkili semptomların ana nedenidir(119). Traksiyon nöropatileri, sinir dekompresyonu, primer sinir onarımı gibi elektif prosedürlerin sonucu gelişebilir. Örneğin, karpal tünel sendromu için uygulanan medyan sinir gevşetilmesi sonrası hastaların %7-20'si ağrı ve semptomların tekrarladığını bildirmektedir (120). Bu nedenle periferik sinir yaralanmaları, etkilenen insanların yaşam kalitesini tehlikeye atmakta ve bunun sonucunda önemli bir sosyoekonomik etki ortaya çıkmaktadır. Bu patolojik durumdaki birincil rol, yaralanan sinir çevresinde skar dokusu oluşumu sorumludur. Özellikle, ekstrinsik sinir skarlaşması epinöryumun periferinde meydana gelirken, intrinsik sinir skarlaşması sinir içinde meydana gelir ve tüm seviyelerdeki nöral yapıları çevreleyebilir. Skar dokusu oluşumunun üstesinden gelmek için birçok farklı yapışma önleyici cihaz test edilmiş, geliştirilmiş ve klinik uygulamaya denenmiştir. Ancak periferik sinir yaralanmaları sonrası yapılan müdahalelere ve travmaya bağlı gelişen skar dokusunun miktarı klinik çalışmalardaki etkinliklerini karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Bu amaçla deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda skarı indüklemek, skar miktarı ve gelişen skar dokusunun yoğunluğu ölçmek için farklı teknikler kullanılmıştır. Ancak hala skar dokusunu indükleyen ve skar miktarını doğru biçimde ölçebilen etkili, güvenilir ve tekrarlanabilir standardize edilmiş bir protokol oluşturulamamıştır(9,121). Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında sıklıkla kullanılan yöntem siyatik sinirde atravmatik düzgün kesi oluşturma sonrasında sinirin primer satürasyonudur(121). Ancak en çok kullanılan bu deneysel yöntem klinik pratiğinde hastalarda karşılaşılan tablolarla uyuşmamaktadır. Çünkü çevre dokunun travmaya bağlı etkilenmesi, ek travmalar,

ezilme tarzı sinir yaralanmaları , parsiyel kesilme yaralanmaları ve diğer yaralanma türlerini içermemektedir.

Yaptığımız deneysel çalışmada yağ greftleri ve ven greftlerinin kanıtlanmış olan, kök hücre özellikleri, antiinflamatuvar ve antifibrotik özelliklerinden yararlanarak sinir iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırdık. Çalışmamızda 24 adet sıçanın sağ siyatik sinirleri uygun diseksiyon sonrası identifiye edildikten sonra aesculap klemp yardımı ile 60 saniye boyunca ezilme tarzı travmatize edilmiştir. Daha sonra deney hayvanlar 3 gruba ayrılmıştır. İlk grup kontrol grubu olup ezilme sonrası herhangi bir müdahale yapılmamıştır. İkinci grup yağ grefti grubu olup alınan yağ greftleri ezilen sinirin etrafına suture edilmiştir. Üçüncü grup ise ven grefti grubu olup alınan femoral ven grefti ezilen sinirin etrafına suture edilmiştir. Dört haftalık takip süresi sonrası deney hayvanları genel anestezi altında tekrar operasyona alınarak petersen tarafından tariflenen makroskobik ve histopatolojik olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Değerlendirme sonrası makroskobik bulgular incelendiğinde cilt ve kas fasyası kapanmasının her 3 grupta aynı olduğu görüldüğünden istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Sinir ve çevre dokulardan ayrılabilirlik durumu makroskobik olarak değerlendirildiğinde ven grefti grubunda kontrol ve yağ grefti grubuna göre daha iyi bulunmuştur ancak istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Histopatolojik incelemede sinir segmentlerinde fibrozis , nöronal dejenerasyon, inflamasyon ve dilatasyon parametreleri üzerinde değerlendirilme yapılmıştır. Yapılan istatistiksel incelemede inflamasyon açısından üç deney grubu arasında anlamlı farklılık gözlemlendi, kontrol-yağ grefti grupları arasında anlamlı fark görülmeyip ven grefti-kontrol ve ven grefti-yağ grefti grupları arasında anlamlı farklılık görülmüştür, farklılığı oluşturan grubun ven Grefti grubu olduğu görülmüştür( $p<0,05$ ). Nöronal dejenerasyon hem yağ hem de ven grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ), ancak yağ ve ven grefti grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir( $p>0,05$ ). Yapılan istatistiksel incelemede fibrozis açısından üç deney

grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Kontrol-yağ grefti grupları arasında fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken( $p>0,05$ ), ven grubu yağ grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü( $p<0,05$ ). Dilatasyon her üç deney grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi( $p>0,05$ ).

Yaptığımız deneysel rat çalışmasında yağ ve ven greftlerinin periferik sinirlerin yaralanmalarında sinir yapılarının iyileşmelerini artırmak, yapışıklıklarını ve skar dokularını azaltmaya yönelik kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak yaptığımız deneyin birtakım kısıtlamaları mevcuttur, takip sürelerinin nispeten kısa olması, yürüme-koşma testlerinin yapılamaması, EMG yapılamaması deneysel çalışmamızın kısıtlamalarıdır. Bu yüzden bu konuda daha uzun takip süreli daha detalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ

Periferik sinir yaralanmaları klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan yaralanma durumlarından biridir, tek başına olabileceği gibi genelde diğer yaralanmalara ve ek travmalara eşlik eder. Yaralanmaların şiddeti hafif kompresyondan ciddi ezilme ve kopmalara kadar değişebilir. Yaralanmalar sonrasında motor ve duyu fonksiyonların etkilenmesine bağlı hastaların yaşam kalitesinde ciddi etkilenmeler ve zayıflıklarla sonuçlanır . sinir yapılarının kompleks yapıları ve iyileşme süreçlerindeki karmaşık süreçler nedeniyle mevcut tedaviler optimalin altında kalmaktadır. Yaralanmaların boyutunu tanımlayan sınıflandırma şemaları, klinisyenlere ve bilim adamlarına, sinir patofizyolojisini hasta semptomları ve prognoz ile ilişkilendirebilecek ortak bir konsensus sağlar. Yapılan deneysel çalışmalar sinir hücresi bileşenleri arasındaki etkileşimleri aydınlatmış ve yaralanmanın mikro ortamındaki faktörler arasındaki karmaşık etkileşimi ortaya çıkarmıştır. Bu mikro ortama yapılan terapötik müdahalelerin sinir iyileşmesini artırabileceği ve sinir iyileşmesi sırasında gelişebilecek adezyon ve yapışıklıkları azaltabileceği gösterilmiştir. Fakat sinir iyileşmesi sırasında gelişen skar dokusunun deneysel ortamda oluşturulması ve bunun önlenmesi açısından yapılacak müdahaleler açısından literatürde hala standardize edilmiş bir tedavi protokol bulunmamaktadır. Sinir onarımları sonrası sinir iyileşmelerini artırarak , hızlandırmak ve gelişen yapışıklıkları önlemek amacıyla kullanılan yapay condüitler, biyomateryaller ve ilaçların her hastanede bulunamaması, yüksek maliyetli olmaları, yan etkilere neden olmaları kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bu yüzden çalışmamızda otolog olan 2 doku tercih edilmiştir. Yaptığımız bu deneysel hayvan çalışmasında elde ettiğimiz verilere dayanarak yağ ve ven greftleri sinir onarımları sonrası yapışıklıkları ve adezyonu azaltmak amaçlı ve sinir iyileşmelerini artırarak travma sonrası gelişen motor ve duyu defisitlerini en az düzeye indirmek için kullanılabildiği sonucuna vardık. Sinir hasarının, sinir fasikülünün histolojik yapısını ve bütünlüğünü bozduğunu, vasküler dilatasyon/konjesyona ve lökosit infiltrasyonuna (inflamasyon) neden olduğu izlendi. Ayrıca, sinir fasikülünün etrafındaki bağ doku kılıflarının dejenerasyonuna ve fasikülde fibrozis gelişimine sebebiyet verdiği kaydedildi. Yağ greft ve ven greft uygulamasının sinir rejenerasyonu indükleyerek sinir histolojisini restore ettiği, oluşan sinirsel ve diğer patolojileri iyileştirdiği ancak damarlarda etkili olmadığı

izlendi. Greftler açısından ven uygulamasının yağ uygulamasına göre sinirsel histolojik analiz yönünden daha yararlı olduğu izlendi. Fakat daha geniş kapsamlı deneysel ve klinik bazlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. REFERANSLAR

1. Lundborg G, Richard P. Bunge memorial lecture. Nerve injury and repair--a challenge to the plastic brain. *J Peripher Nerv Syst*. 2003 Dec;8(4):209-26.
2. Winograd JM, Mackinnon SE. Peripheral nerve injuries: Repair and reconstruction. In: Mathes SJ, editor. *Plastic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Vol. 7: 47–514
3. Seckel BR. Current Status of Peripheral Nerve Surgery. *Perspectives in Plastic Surgery*. 1990; 4: 91-104
4. Faroni A, Mobasser SA, Kingham PJ, Reid AJ. Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015 Mar;82-83:160-7.
5. Lundborg G. Enhancing posttraumatic nerve regeneration. *J Peripher Nerv Syst*. 2002 Sep;7(3):139-40.
6. Huang W, Begum R, Barber T, Ibba V, Tee NC, Hussain M, Arastoo M, Yang Q, Robson LG, Lesage S, Gheysens T, Skaer NJ, Knight DP, Priestley JV. Regenerative potential of silk conduits in repair of peripheral nerve injury in adult rats. *Biomaterials*. 2012 Jan;33(1):59-71.
7. Liuzzi FJ, Tedeschi B. Peripheral nerve regeneration. *Neurosurg Clin N Am*. 1991: 31-42.
8. Burnett MG, Zager E.L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*. 2004; 16: 1–7
9. 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;101(4):648-52.
10. 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 neurotomy. *J Hand Surg Eur Vol*. 2010 Mar;35(3):214-9.
11. 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.
12. bercrombie, M. and M. Johnson. Collagen content of rabbit sciatic nerve during Wallerian degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat*. 1946; 9: 113-8.
13. Prinz RA, Nakamura-Pereira M, De-Ary-Pires B, Fernandes D, Fabião-Gomes BD, Martinez AM, de Ary-Pires R, Pires-Neto MA. Axonal and extracellular matrix responses to experimental chronic nerve entrapment. *Brain Res*. 2005 May 24;1044(2):164-75.
14. Pleasure, D. Bora, W.F. Lane, J. Prockop, D. Regeneration after nerve transection: effect of inhibition of collagen synthesis. *Exp. Neurol*. 1974; 45: 72-8.
15. Prinz RA, Nakamura-Pereira M, De-Ary-Pires B, Fernandes D, Fabião-Gomes BD, Martinez AM, de Ary-Pires R, Pires-Neto MA. Axonal and extracellular matrix responses to experimental chronic nerve entrapment. *Brain Res*. 2005 May 24;1044(2):164-75.

16. Ozgenel GY, Fílíz G. Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg.* 2004 Feb;20(2):153-7.
17. Ozgenel GY, Fílíz G. Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg.* 2004 Feb;20(2):153-7.
18. Mai, Jürgen K., and George Paxinos, eds. *The human nervous system.* Academic press, 2011.
19. Netter, F. H. "Atlas d'anatomie humaine 3ème edn. Icon Learning System." (2003): 382.
20. Catala, Martin, and Nathalie Kubis. "Gross anatomy and development of the peripheral nervous system." *Handbook of clinical neurology* 115 (2013): 29-41.
21. Butler SJ, Bronner ME. From classical to current: analyzing peripheral nervous system and spinal cord lineage and fate. *Dev Biol.* 2015 Feb 15;398(2):135-46.
22. Le Douarin, Nicole M., and Julian Smith. "Development of the peripheral nervous system from the neural crest." *Annual review of cell biology* 4.1 (1988): 375-404.
23. Cochard, Larry R. *Atlas d'embryologie humaine de Netter.* De Boeck Supérieur, 2015.
24. Menorca RMG, Fussell TS, Elfar JC, Nerve physiology. Mechanisms of injury and recovery, *Hand Clinics*, 2013; 29 (3): 317-30
25. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000 Jul-Aug;8(4):243-52.
26. Fahri Dere. *Nöroanatomi atlası.* Cilt 3. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2000. 124-45.
27. Junqueira, L. C., and J. Carneiro. "Basic Histology.(Translated, Edited by: Aytekin, Y., Solakoğlu, S.)." (2006): 284-288
28. Halpain S: Actin and the agile spine: how and why do dendritic spines dancer *Trends Neurosci* 2000;23{4):141.
29. Morell P, Norton WT: Myelin. *Sci Am* 1980;242:88.
30. Cui, Dongmei, et al. *Atlas of histology: with functional and clinical correlations.* Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
31. Rigoard P, Buffenoir K, Wager M, Bauche S, Giot JP, Robert R, Lapierre F. Organisation anatomique et physiologique du nerf périphérique [Anatomy and physiology of the peripheral nerve]. *Neurochirurgie.* 2009 Mar;55 Suppl 1:S3-12.
32. Birch, Rolfe. *Peripheral nerve injuries: a clinical guide.* Springer Science & Business Media, 2012.
33. Hall, J. H. "Editör; Çağlayan Yeğen B, Alican İnci, Solakoğlu Z." *Guyton ve Hall Tıbbi fizyoloji* 13: 255-57.)
34. Lee, Steve K. MD; Wolfe, Scott W. MD. Peripheral Nerve Injury and Repair. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 8(4):p 243-252, July 2000.
35. Lundborg G. Vascular systems. In: Lundborg G, *Nerve injury and repair.* 1 st ed. Edinburgh:Churchill Livingstone; 1988. p. 32–43.

36. Hall SM. Biomaterials for the repair of peripheral nerves. In: Cellular response to biomaterials. Cambridge: Woodhead Publishing Ltd; 2009. p. 252–90, Chapter 11
37. Rydevik BL, Kwan MK, Myers RR, Brown RA, Triggs KJ, Woo SL, Garfin SR. An in vitro mechanical and histological study of acute stretching on rabbit tibial nerve. *J Orthop Res*. 1990;8:694–701
38. Millesi H, Zöch G, Reihnsner R. Mechanical properties of peripheral nerves. *Clin Orthop*. 1995;314:76–83
39. Driscoll PJ, Glasby MA, Lawson GM. An in vivo study of peripheral nerves in continuity: Biomechanical and physiological responses to elongation. *J Orthop Res*. 2002;20:370–375
40. Carp, Stephen. Peripheral nerve injury an anatomical and physiological approach for physical therapy intervention. FA Davis, 2015.
41. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*. 2004 May 15;16(5):E1.
42. Benowitz LI, Popovich PG. Inflammation and axon regeneration. *Curr Opin Neurol*. 2011 Dec;24(6):577-83.
43. Koeppen AH. Wallerian degeneration: history and clinical significance. *J Neurol Sci*. 2004 May 15;220(1-2):115-7.
44. Mackinnon, Susan E., and Andrew Yee. Nerve surgery. New York: Thieme, 2015.
45. Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB, Johnson EM Jr. Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves: ultrastructural location, suppression by axonal contact, and binding properties. *J Neurosci*. 1988 Feb;8(2):664-81
46. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*. 1998;18(7):397-405.
47. Yan Q, Elliott J, Snider WD. Brain-derived neurotrophic factor rescues spinal motor neurons from axotomy-induced cell death. *Nature*. 1992 Dec 24-31;360(6406):753-5.
48. Seddon HJ, Medawar PB, Smith H. Rate of regeneration of peripheral nerves in man. *J Physiol*. 1943 Sep 30;102(2):191-215.
49. SUNDERLAND S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951 Dec;74(4):491-516.
50. Mackinnon S, Dellon A: Surgery of the Peripheral Nerve. New York, Thieme, 1998. 111-5
51. Sunderland, Sydney, and H. Bruce Williams. "Nerve injuries and their repair: a critical appraisal." (1992): 1170.)
52. Shah SR, Bindra R, Griffin JW. Irreducible dislocation of the thumb interphalangeal joint with digital nerve interposition: case report. *J Hand Surg Am*. 2010 Mar;35(3):422-4.
53. Isaacs J. Treatment of acute peripheral nerve injuries: current concepts. *J Hand Surg Am*. 2010 Mar;35(3):491-7; quiz 498.

54. Bishop J, Ring D. Management of radial nerve palsy associated with humeral shaft fracture: a decision analysis model. *J Hand Surg Am.* 2009 Jul-Aug;34(6):991-6.e1.
55. Strandberg EJ, Mozaffar T, Gupta R. The role of neurodiagnostic studies in nerve injuries and other orthopedic disorders. *J Hand Surg Am.* 2007 Oct;32(8):1280-90
56. Toros T, Karabay N, Ozaksar K, Sugun TS, Kayalar M, Bal E. Evaluation of peripheral nerves of the upper limb with ultrasonography: a comparison of ultrasonographic examination and the intra-operative findings. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Jun;91(6):762-5.
57. Grant GA, Britz GW, Goodkin R, Jarvik JG, Maravilla K, Kliot M. The utility of magnetic resonance imaging in evaluating peripheral nerve disorders. *Muscle Nerve.* 2002 Mar;25(3):314-31.
58. Battiston B, Papalia I, Tos P, Geuna S. Chapter 1: Peripheral nerve repair and regeneration research: a historical note. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:1-7.
59. Artico M, Cervoni L, Nucci F, Giuffr  R. Birthday of peripheral nervous system surgery: the contribution of Gabriele Ferrara (1543-1627). *Neurosurgery.* 1996 Aug;39(2):380-2; discussion 382-3.
60. Koopmans G, Hasse B, Sinis N. Chapter 19: The role of collagen in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:363-79.
61. Papalia I, Geuna S, D'Alcontres FS, Tos P. Origin and history of end-to-side neurorrhaphy. *Microsurgery.* 2007;27(1):56-61.
62. Dvali L, Mackinnon S. Nerve repair, grafting, and nerve transfers. *Clin Plast Surg.* 2003 Apr;30(2):203-21.
63. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol.* 2008 Sep;119(9):1951-65.
64. Trumble, T. E. "Peripheral nerve injury: pathophysiology and repair." *Trauma* 4 (2000): 1047-55.
65. Siemionow M, Brzezicki G. Chapter 8: Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:141-72.
66. Matsuyama T, Mackay M, Midha R. Peripheral nerve repair and grafting techniques: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2000 Apr;40(4):187-99.
67. Dahlin LB. Techniques of peripheral nerve repair. *Scand J Surg.* 2008;97(4):310-6.
68. Lubi towski P, Unsal FM, Nair D, Ozer K, Siemionow M. The epineural sleeve technique for nerve graft reconstruction enhances nerve recovery. *Microsurgery.* 2008;28(3):160-7.
69. Bontioti E, Kanje M, Lundborg G, Dahlin LB. End-to-side nerve repair in the upper extremity of rat. *J Peripher Nerv Syst.* 2005 Mar;10(1):58-68.
70. Liu K, Chen LE, Seaber AV, Goldner RV, Urbaniak JR. Motor functional and morphological findings following end-to-side neurorrhaphy in the rat model. *J Orthop Res.* 1999 Mar;17(2):293-300.
71. Trumble TE, Shon FG. The physiology of nerve transplantation. *Hand Clin.* 2000 Feb;16(1):105-22.

72. Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Dec 4;95(23):2144-51.
73. Birch, R., and A. R. Raji. "Repair of median and ulnar nerves. Primary suture is best." *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 73.1 (1991): 154-157.
74. Matsuyama T, Mackay M, Midha R. Peripheral nerve repair and grafting techniques: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000 Apr;40(4):187-99. doi: 10.2176/nmc.40.187. PMID: 10853317.
75. Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, Trulock EP. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2001 May;107(6):1419-29.
76. Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ, Wolff M, Lovelace RE. Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery*. 1982 Feb;91(2):226-33.
77. Meek MF, Coert JH. US Food and Drug Administration /Conformit Europe-approved absorbable nerve conduits for clinical repair of peripheral and cranial nerves. *Ann Plast Surg*. 2008 Apr;60(4):466-72.
78. Mackinnon SE, Colbert SH. Nerve transfers in the hand and upper extremity surgery. *Tech Hand Up Extrem Surg*. 2008 Mar;12(1):20-33.
79. Di Summa PG, Schiraldi L, Cherubino M, Oranges CM, Kalbermatten DF, Raffoul W, Madduri S. Adipose Derived Stem Cells Reduce Fibrosis and Promote Nerve Regeneration in Rats. *Anat Rec (Hoboken)*. 2018 Oct;301(10):1714-1721
80. Costanzo D, Romeo A, Marena F. Autologous Fat Grafting in Plastic and Reconstructive Surgery: An Historical Perspective. *Eplasty*. 2022 Mar 1;22:e4.
81. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg*. 1995 Sep-Oct;19(5):421-5.
82. Geissler PJ, Davis K, Roostaeian J, Unger J, Huang J, Rohrich RJ. Improving fat transfer viability: the role of aging, body mass index, and harvest site. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Aug;134(2):227-232.
83. Kingham PJ, Kalbermatten DF, Mahay D, Armstrong SJ, Wiberg M, Terenghi G. Adipose-derived stem cells differentiate into a Schwann cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro. *Exp Neurol*. 2007 Oct;207(2):267-74
84. Xu Y, Liu L, Li Y, Zhou C, Xiong F, Liu Z, Gu R, Hou X, Zhang C. Myelin-forming ability of Schwann cell-like cells induced from rat adipose-derived stem cells in vitro. *Brain Res*. 2008 Nov 6;1239:49-55.
85. Podsednik A, Cabrejo R, Rosen J. Adipose Tissue Uses in Peripheral Nerve Surgery. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 7;23(2):644.
86. 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.
87. Wang KK, Costas PD, Bryan DJ, Eby PL, Seckel BR. Inside-out vein graft repair compared with nerve grafting for nerve regeneration in rats. *Microsurgery*. 1995;16(2):65-70.
88. Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ, Wolff M, Lovelace RE. Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery*. 1982 Feb;91(2):226-33.

89. 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.
90. Petersen J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver J, Kliot M. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*. 1996 May;38(5):976-83
91. Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008 May;87(5):381-5
92. Evans GR. Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs. *Anat Rec*. 2001 Aug 1;263(4):396-404.
93. Bittner, George D., Timothy Schallert, and Jean D. Peduzzi. "Degeneration, trophic interactions, and repair of severed axons: a reconsideration of some common assumptions." *The Neuroscientist* 6.2 (2000): 88-109.
94. Krivickas LS. Anatomical factors associated with overuse sports injuries. *Sports Med*. 1997 Aug;24(2):132-46.
95. Murovic JA. Upper-extremity peripheral nerve injuries: a Louisiana State University Health Sciences Center literature review with comparison of the operative outcomes of 1837 Louisiana State University Health Sciences Center median, radial, and ulnar nerve lesions. *Neurosurgery*. 2009 Oct;65(4 Suppl):A11-7.
96. Roganovic Z, Pavlicevic G. Difference in recovery potential of peripheral nerves after graft repairs. *Neurosurgery*. 2006 Sep;59(3):621-33
97. Ruijs AC, Jaquet JB, Kalmijn S, Giele H, Hovius SE. Median and ulnar nerve injuries: a meta-analysis of predictors of motor and sensory recovery after modern microsurgical nerve repair. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Aug;116(2):484-94;
98. Kim DH, Han K, Tiel RL, Murovic JA, Kline DG. Surgical outcomes of 654 ulnar nerve lesions. *J Neurosurg*. 2003 May;98(5):993-1004.
99. Angius D, Wang H, Spinner RJ, Gutierrez-Cotto Y, Yaszemski MJ, Windebank AJ. A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials*. 2012 Nov;33(32):8034-9.
100. Talac R, Friedman JA, Moore MJ, Lu L, Jabbari E, Windebank AJ, Currier BL, Yaszemski MJ. Animal models of spinal cord injury for evaluation of tissue engineering treatment strategies. *Biomaterials*. 2004 Apr;25(9):1505-10.
101. DeLeonibus A, Rezaei M, Fahradyan V, Silver J, Rampazzo A, Bassiri Gharb B. A meta-analysis of functional outcomes in rat sciatic nerve injury models. *Microsurgery*. 2021 Mar;41(3):286-295.
102. Geuna S. The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *J Neurosci Methods*. 2015 Mar 30;243:39-46.
103. Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin*. 2013 Aug;29(3):317-30.
104. Brück W. The role of macrophages in Wallerian degeneration. *Brain Pathol*. 1997 Apr;7(2):741-52.

105. Baichwal RR, Bigbee JW, DeVries GH. Macrophage-mediated myelin-related mitogenic factor for cultured Schwann cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Mar;85(5):1701-5.
106. Sakurai M, Miyasaka Y. Neural fibrosis and the effect of neurolysis. *J Bone Joint Surg Br*. 1986 May;68(3):483-8.
107. Farjah GH, Fazli F. The effect of chick embryo amniotic fluid on sciatic nerve regeneration of rats. *Iran J Vet Res*. 2015 Spring;16(2):167-71.
108. Ip WY, Shibata T, Tang FH, Mak AF, Chow SP. Adhesion formation after nerve repair: an experimental study of early protected mobilization in the rabbit. *J Hand Surg Br*. 2000 Dec;25(6):582-4.
109. Ikeda K, Yamauchi D, Osamura N, Hagiwara N, Tomita K. Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion. *Br J Plast Surg*. 2003 Jun;56(4):342-7.
110. Albayrak BS, Ismailoglu O, Ilbay K, Yaka U, Tanrioer G, Gorgulu A, Demir N. Doxorubicin for prevention of epineurial fibrosis in a rat sciatic nerve model: outcome based on gross postsurgical, histopathological, and ultrastructural findings. *J Neurosurg Spine*. 2010 Mar;12(3):327-33.
111. England JD, Rhee EK, Said G, Sumner AJ. Schwann cell degeneration induced by doxorubicin (adriamycin). *Brain*. 1988 Aug;111 ( Pt 4):901-13.
112. Magill CK, Tuffaha SH, Yee A, Luciano JP, Hunter DA, Mackinnon SE, Borschel GH. The short- and long-term effects of Seprafilm on peripheral nerves: a histological and functional study. *J Reconstr Microsurg*. 2009 Jul;25(6):345-54.
113. Li R, Liu H, Huang H, Bi W, Yan R, Tan X, Wen W, Wang C, Song W, Zhang Y, Zhang F, Hu M. Chitosan conduit combined with hyaluronic acid prevent sciatic nerve scar in a rat model of peripheral nerve crush injury. *Mol Med Rep*. 2018 Mar;17(3):4360-4368.
114. Fields RD, Le Beau JM, Longo FM, Ellisman MH. Nerve regeneration through artificial tubular implants. *Prog Neurobiol*. 1989;33(2):87-134.
115. Levine MH, Yates KE, Kaban LB. Nerve growth factor is expressed in rat femoral vein. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Jul;60(7):729-33.
116. Dumanian GA, McClinton MA, Brushart TM. The effects of free fat grafts on the stiffness of the rat sciatic nerve and perineural scar. *J Hand Surg Am*. 1999 Jan;24(1):30-6.
117. Masgutov R, Masgutova G, Mukhametova L, Garanina E, Arkhipova SS, Zakirova E, Mukhamedshina YO, Margarita Z, et al. Allogenic Adipose Derived Stem Cells Transplantation Improved Sciatic Nerve Regeneration in Rats: Autologous Nerve Graft Model. *Front Pharmacol*. 2018 Mar 6;9:86.
118. Zack-Williams SD, Butler PE, Kalaskar DM. Current progress in use of adipose derived stem cells in peripheral nerve regeneration. *World J Stem Cells*. 2015 Jan 26;7(1):51-64.
119. Tos, P., Crosio, A., Pugliese, P., Adani, R., Toia, F., & Artiaco, S. Painful scar neuropathy: principles of diagnosis and treatment. *Plastic and Aesthetic Research*, 2015; 2, 156-164.

120. 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.
121. 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.

