

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA VASKÜLERİZE TUBA UTERİNA TUBULER FLEBİNİN
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ REJENERASYONLARINDA
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Emin Cem YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MEHMET DADACI

KONYA

2019



TEŞEKKÜR

Bildiklerini hiçbir zaman esirgemeyen, beni kendi ailelerinin bir ferdi gibi gören, sevinçlerime ve üzüntülerime içtenlikle ortak olan **tüm Hocalarıma**,

Akademik ve cerrahi anlamda her zaman bizlerin gelişmesi ve iyi birer Plastik Cerrah olmamız için bizlere vizyon kazandıran, destek olan Meram Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Kliniği kurucusu Anabilim Dalı Başkanımız **Sayın Prof. Dr. Nedim Savacı'ya**,

En büyük hayallerimden biri olan 'Mikrocerrah' olmak yolunda kendime örnek aldığım, kendisinden çok şey öğrendiğim, aynı zamanda tez danışmanım olan **Sayın Doç. Dr Mehmet Dadacı'ya**,

Gelecek nesillere bırakılabilecek en büyük mirasın bilime katkı olduğu inancını aşılaman, bana bilimsel makale yazmayı öğreten Meram Tıp Plastik Cerrahi Kliniği'nin ön plana çıkmasına katkıda bulunan **Sayın Doç. Dr. Bilsev İnce'ye**,

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Kliniği'nin mezun olduktan sonra bir ekolü devam ettiren, her zaman bizlere moral ve destek veren, güler yüzü, iyi niyeti ve şefkatiyle öğreten **Sayın Doç. Dr. Zeynep Altuntaş'a**,

Meram Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Kliniği'ni üst sıralarda tercih etmemi sağlayan, aynı zamanda Tıp Fakültesi öğrencilik yıllarımda bana Plastik Cerrahi'yi sevdiren **Sayın, Prof. Dr. Mehmet Bekerecioğlu'na**,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, eğitimime katkıda bulunan **Sayın Doç. Dr. A. Özlem Gündeşlioğlu'na**, ve asisteliğim ilk yıllarında birlikte çalıştığım **Dr. Tuğda Sodalı'ya**,

Çalışma gruplarının elektromiyografik çalışmalarını gerçekleştiren **Sayın Prof. Dr. Recep Aygül'e**, çalışma gruplarının patolojik incelemelerini yapan **Sayın Doç. Dr. Pembe Oltulu'ya** ve çalışmanın istatistiksel analizini yapan **Sayın Öğr. Üye. Dr. Mehmet Uyar'a**,

Asistanlık dönemimin her sürecinde sırt sırta verdiğimiz, zorlukları paylaştığımız, yoğun tempoda sorumluluklarımı hafifleten **tüm Asistan arkadaşlarıma,**

Asistanlık sürecimin büyük bir bölümünde içtenlikleriyle, yardımlarıyla ve paylaştıklarıyla asla unutamayacağım **Dr. Serhat Yarar'a, Dr. İlker Uyar'a ve Dr. Shalaleh Ghavami'ye,**

Eğitim hayatım boyunca paha biçilemez emekleri olan **Değerli Aileme** ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER.....	5
ÖZET	7
ABSTRACT	8
KISALTMALAR.....	11
ŞEKİLLER.....	12
TABLolar.....	13
1- GİRİŞ.....	14
2- GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Sinir Sistemi	15
2.2. Santral Sinir Sistemi	15
2.3. Periferik Sinir Sistemi.....	15
2.4 Periferik Sinir Sistemi Histolojisi.....	16
2.5 Periferik Sinir Yaralanması.....	18
2-6 Periferik Sinir Onarımının Tarihçesi	22
2-7 Sinir Onarım Prensipleri ve Zamanlaması.....	22
2-8 Sinir Onarım Teknikleri.....	24
2-9 Postoperatif Bakım	27
2-10 Sinir Greftleri	27

2-11	Sinir Konduitleri.....	28
2-12	Elektromiyografi (EMG).....	34
2-13	Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi.....	35
2-14	Sıçan Tuba Uterina Anatomisi ve Histolojisi.....	36
3-	GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4-	BULGULAR.....	45
5-	TARTIŞMA.....	50
6-	SONUÇ.....	53
7-	KAYNAKLAR.....	54

Özet

Sinir defektlerinde, donör alan morbiditesi ve elde edilecek sinir greftinin sınırlı ölçüde olması sinir grefti ile onarım yönteminin en önemli handikaplarıdır. Bu nedenle, sinir kondüitleri periferik sinir sistemi yaralanmalarında primer onarımın mümkün olmadığı durumlarda kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı pediküllü tuba uterina tübüler flebinin periferik sinir sistemi rejenerasyonlarında etkinliklerinin araştırılmasıdır.

Bu çalışma her bir grupta (6 grup) 10 adet Wistar- Albino cinsi 14-16 haftalık toplam 60 adet dişi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. 1. Grup: Sham grubu, 2. Grup: Sinir grefti; 1 cm'lik siyatik sinir segmenti kesilerek tekrar aynı yerine koapte edildi, 3. Grup: Tuba uterina flebi, doğru yön; Tuba uterininin over - uterus yönü doğru yön olarak kabul edildi ve flep sinir kondüiti olarak proksimal – distal yönde yerleştirildi, 4. Grup: Tuba uterina flebi, ters yön; Flep, Grup 3'ün ters yönünde yerleştirildi, 5. Grup: Tuba uterina grefti, doğru yön: Tuba uterina segmenti kendisini besleyen pedikülden tamamen ayrılarak greft şeklinde kaldırıldı ve defekt alana yerleştirildi, 6. Grup: Tuba uterina grefti, ters yön: Grup 5'in tersi yönünde yerleştirildi.

Cerrahi işlemler sonrası 3 ay süreyle sıçanlar takip edildi. Bu sürenin sonunda yürüme testi ile Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFI) hesaplanarak ve EMG ile değerlendirme, ışık ve elektron mikroskopisi ile değerlendirme yapılarak grupların sinir rejenerasyonlarındaki etkileri karşılaştırıldı.

Yürüme testinde değerlendirilen SFI sırasıyla: Grup 1'de 76.23, Grup 2'de 36.1 , Grup 3'te 52.75, Grup 4'te 51.79, Grup 5'te 45.54, Grup 6'da 46.79 olarak hesaplandı. Bu indekse göre 0-100 arasında değerlendirilme yapılmaktadır ve 0'a yakın değerler fonksiyonel olarak daha iyi sonuçlardır.

EMG sonuçlarında ise Grup 5 ve Grup 6'da ki CMAP ve CMAP eğrileri altında kalan alanlar Grup 3 ve 4'e göre fazlaydı, ancak Grup 2'ye göre daha düşüktü.

Işık mikroskopisinde ise Grup 5'te düzenli sinir iyileşmesi ortalama skoru 2.2, Grup 6'da 2,4, Grup 3'te 1,3, Grup 4'te 1,2'ydi. Grup 2'de ise bu değer 2,7'du. Grup 1'de herhangi bir rejenerasyon gözlenmedi. Fibrozis, inflamasyon ve vaskülarite Grup 5 ve 6'da benzer olup, Grup 2'den yüksek, Grup 3 ve 4'ten düşüktü. Sinir alanından elde edilen TEM kesitleri ultrayapısal olarak değerlendirildiğinde Grup 2'de aksonlar organize ve koyu boyanmış, sağlıklı bir morfolojide izlenirken, myelinize sinir sayısı diğer gruplardan daha fazlaydı. Grup 5 ve 6'ya ait TEM mikrografları, miyelin ve akson yapılarının oldukça düzenli ve kan damarlarının bol bulunduğunu gösterdi ve Grup 3 ve 4'e göre myelinize sinir sayımı daha fazlaydı. Ayrıca, Grup 3 ve 4'te tuba uterinadaki lümen epitel hücreleri ise Grup 5 ve 6'dakilere kıyasla daha organize ve sağlıklı bir morfolojide izlendi. Grup 5 ve 6 ile Grup 3 ve 4'e ait ultrayapısal bulgular kendi aralarında benzer bir morfoloji sergiledi.

Sonuç olarak, çalışmamızda tuba uterina tübüler kondüitinin greft olarak aktarılmasının flep olarak aktarılmasına göre sinir rejenerasyonu üzerine etkisinde daha başarılı olduğu ve silyalı yapıların yönünün bu sonuç üzerinde anlamlı etkilerinin olmadığı saptandı.

Abstract

In nerve defects, donor site morbidity and limited nerve graft are the most important handicaps of nerve graft repair. Therefore, nerve conduits can be used in cases where primary repair is not possible in peripheral nervous system injuries. The aim of this study is to investigate the efficacy of pedicular tuba uterine tubular flap in peripheral nervous system regeneration.

This study was performed on a total of 60 female rats, who were 14-16 weeks old Wistar-Albino Rats. 60 female rats were divided 6 groups. Group 1: Sham group, Group 2: Nerve graft; The sciatic nerve segment of 1 cm was cut and coaptated to the same site again. Group 3: Tuba uterine flap, right direction; Ovarian - uterine direction of the uterus was accepted as the right direction and flap was placed proximal - distal as nerve conduit, Group

4: Tuba uterine flap, reverse direction; The flap was placed in the opposite direction of Group 3, Group 5: Tuba uterine graft, right direction: The tubal uterine segment was completely removed from the pedicle feeding itself and placed in the defect area. Group 6: Tuba uterine graft, reverse direction: Group 5 in the opposite direction. The rats were followed up for 3 months after the surgical procedures. At the end of this period, the effects of the groups on nerve regeneration were compared by calculating the Sciatic Function Index (SFI) by walking test and EMG evaluation, light and electron microscopy. SFI was evaluated as 76.23 in Group 1, 36.1 in Group 2, 52.75 in Group 3, 51.79 in Group 4, 45.54 in Group 5, and 46.79 in Group 6, respectively. According to this index, it is evaluated between 0-100 and values closer to 0 are functionally better results. In the EMG results, the areas under CMAP and CMAP curves in Group 5 and Group 6 were more than Group 3 and 4, but were lower than Group 2. According to evaluation of the light microscopy, the mean score of nerve regeneration was 2.2 in Group 5, 2.4 in Group 6, 1.3 in Group 3, and 1.2 in Group 4. In group 2, this value was 2.7. No regeneration was observed in Group 1. Fibrosis, inflammation and vascularity were similar in Groups 5 and 6, higher than Group 2, and lower than Groups 3 and 4. When the TEM sections obtained from the nerve area were evaluated ultrastructurally, the axons were observed in an organized and dark stained, healthy morphology in Group 2, whereas the number of myelinated nerves was higher than the other groups. TEM micrographs of groups 5 and 6 showed that myelin and axon structures were fairly regular and blood vessels were abundant, and myelinated nerve count was higher than Groups 3 and 4. In addition, the luminal epithelial cells in the tuba uterine in Groups 3 and 4 were observed in a more organized and healthy morphology than in Groups 5 and 6. The ultrastructural findings of Groups 5 and 6, and Groups 3 and 4 showed a similar morphology each other.

In conclusion, it was found that tubular uterine tubular conduit as a graft was more

successful in the effect on nerve regeneration than transferring as a flap and the direction of ciliated structures had no significant effect on this result.



KISALTMALAR

PSS : Periferik sinir sistemi SSS :

Santral sinir sistemi

GAPs : Growth Associated Protein

NGF : Nerve Growth Factor

IGF : Insulin-Like Growth Factor

PDGF : Plateled-Derivated Growth Factor

bFGF : basic Fibroblast Growth Factor aFGF :

acidic Fibroblast Growth Factor

PVDF : Polyvinylidene fluoride

PGA : Poliglikolik asit

EMG: Elektromiyografi

CMAP : Evoked Compound Muscle Action Potential

SEM :Scanning Electron Microscopy

mV : Milivolt

ms : Milisec

DC : Direct Current

SPB : Sorenson's Phosphate Buffer

v.b : ve benzeri

bkz.: bakınız

ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Periferik Sinir Yapısı	18
Şekil 2. Sunderland sınıflandırması	21
Şekil 3. Epinöral sinir onarımı	25
Şekil 4. Sinir onarım teknikleri	26
Şekil 5. Sinir kondüiti uygulanması halinde sinir iyileşme sahfaları	30
Şekil 6. Sıçan siyatik siniri eksplorasyonu	36
Şekil 7. Sıçan tuba uterina uteri eksplorasyonu	37
Şekil 8. Gasrokinemius ve Soleus kaslarında oluşan CMAP eğrisi,(Eğrinin yüksekliği CMAP'ı, eğri altındaki alan değeri ise CMAP eğrisi altındaki alanı verir.)	43
Şekil 9. Tüm grupların 3. Ay sonunda yürüyüş analizlerinin görünümleri	46
Şekil 10. Her bir gruptan Işık Mikroskobu görüntüleri	48
Şekil 11. Her bir grubun SEM görüntüsü	49

TABLÖLAR

Tablolar

Sayfa

Tablo 1. Grupların SFI, CMAP-CMAP eğrileri altında kalan alan, Düzenli Sinir İyileşmesi, Vasküler Proliferasyon, Fibrozis, İnflamasyon değerleri ortalamaları.

48



1. GİRİŞ

Periferik sinir sistemi (PSS) içinde yaşamış olduğumuz dış çevre ile santral sinir sistemi arasında ki iletişimi sağlayan tüm organizmaları birbirine bağlayan sinir sisteminin bir parçasıdır. Periferik sinirler, medulla spinalis ön boynuzların, dorsal ganglionlardaki duyu köklerin ve sempatik ganglionlardaki sempatik nöronların aksonal uzantılarından meydana gelir. Motor, duyu ya da otonomik fonksiyonları yerine getirmek üzere hedef organa ulaşan yapılardır (1,2). Dış çevreden gelen uyarılar periferik duyu sinirleri vasıtasıyla santral sinir sistemine ulaşır. Uyarılar değerlendirildikten sonra ortaya çıkacak cevap için uyarı hedef doku ve organlara periferik motor sinirler aracılığıyla iletilir. Bu yolakta oluşacak aksama insan hayatının olumsuz yönde etkilenmesine neden olur (3).

PSS yaralanmalarının sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. PSS travması sonrası yaralanmış sinir dokusu erken dönemde karşılıklı getirilmek suretiyle koaptasyon yapılması yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Aksonal yaralanmanın olduğu alanın distalinde Wallerian dejenerasyon, proksimalinde ise aksonal tomurcuklanma meydana gelir.

Aksonal tomurcuklanma alanı yaralanmış distal sinir segmentini klavuz baz alarak sinir iyileşmesi gerçekleşmeye başlar. Sinir onarımı sürecinde gerginlik yaratılmadan primer koaptasyon çok önemlidir (4,5). Sinir onarımında her iki uç karşılıklı gelmediği takdirde yani bir defekt söz konusu olduğunda defekt alana sinir grefti konulmak suretiyle yeniden onarım iyi sonuçları ortaya çıkarmaktadır. Ancak sinir grefti alınması verici alanda morbitiye yol açabilir. Ortaya çıkabilecek morbitiye azaltmak için sinir kondüitleri (sinir kılavuz kanalları) kullanılarak her iki sinir ucu arasında bağlantı oluşturulabilir (6-8). Bu kondüitler arter, ven, sinir kılıfları, organik- inorganik emilen veya emilemeyen biomateryallerden elde edilebilir. Bununla birlikte periferik sinir onarımı ile ilgili proksimal ve distal uçları arasında ki

anatomik koaptasyonun sağlanması amacıyla birçok çalışma literatürde yer almaktadır

(9-12). Gerek otolog greftlerin yani arter, ven, sinir kılıfları, gerekse de biomateryallerin birbirine karşı çeşitli avantaj ve dezavantajları vardır. Sinir kondüiti olarak kullanılan otojen materyallerin hepsi greft olarak kullanılmıştır (13-16). Tıp literatüründe şimdiye kadar hiçbir canlıda kendi dokuları kullanılarak vaskülerize pediküllü flep şeklinde sinir kondüiti kullanılmamıştır.

Bu çalışmada dişi ratların tuba uterinaları vaskülerize pediküllü flep şeklinde kaldırılıp sinir kılavuz kanalları oluşturulması ve bu içerisinde silyalı doku bulunan flep şeklinde hazırlanmış sinir kılavuz kanallarının periferik sinir sistemi rejenerasyonunda etkinliğinin araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sinir Sistemi

Sinir sistemi, merkezi ve periferik olmak üzere iki bölümde ele alınır ve bu özelleşmiş sistem tüm vücudumuzu yayılarak bir iletişim ağı oluşturur. Çevresel veya organizma içerisinde gelen uyarıları reseptörler aracılığıyla alınması ve bu uyarıların analiz edilmesi, iletilmesi ve bu uyarılara cevap oluşturulması gibi bir takım motor, visseral, endokrin aktiviteleri sağlayan bir sistemdir.(17)

2.2 Santral Sinir Sistemi (SSS)

Beyin ve omurilik birlikte SSS'i oluşturur. Canlı organizma içerisinde veya çevreden gelen uyarıları değerlendirir. Bilişsel veya bilişsel olmayan hareketleri düzenler, uyarı verir, bellek, öğrenme ve duygusal fonksiyonları düzenler (17).

2.3 Periferik Sinir Sistemi (PSS)

Beyin ve omurilik dışındaki sinir sistemi tarafından oluşur. SSS'indeki aksonlarının uzantılarından ve vücut içerisindeki ganglionlar ve bunların uzantılarından oluşmaktadır. Periferik sinir sisteminin afferent kısmı, periferik dokulardan gelen uyarıları SSS'e iletir.

Efferent kısmı ise SSS'nde oluşan yanıtları periferik dokulara iletir.

Bilişsel hareketleri oluşturan uyarıları çizgili kaslara ileten bölümü somatik sinir sisteminin periferik bölümüdür. Hormonal bezler, kalp ve düz kaslarda bilişsel olmayan işlevi bulunan doku ve organlara giden uyarıları ileten kısmı ise otonomik sinir sisteminin periferik bölümünü meydana getirir. Otonomik sinir sistemi ise sempatik ve parasempatik olmak üzere iki ayrı sistemde ele alınır.

PSS kraniumdan çıkan 12 kafa çiftinden ve medulla spinalisten çıkan 31 çiftinden oluşur ve tüm vücuda yayılır. Servikste 8, torakal bölgede 12, lumbal bölgede 5, sakrumda ise 5 çift olan spinal sinirler abdomen, ekstremiteler, toraksta bulunan organların innervasyonunu yaparlar. Kafa çiftleri ise beyin, mezensefalon, pons ve medulla oblangatadan çıkarlar. Anatomik olarak komşuluğu bulunan sinirlerle pleksus, trunkus gibi yapılar oluştururak hedef organı innerve ederler. (18-21).

2.4 Periferik Sinir Sistemi Histolojisi

Nöronlar sinir sisteminin temel hücreleridir ve üç ana bölümden oluşur.

Akson: Sinapslara, kaslara ve gland dokularına uyarıların transferini sağlayan uzantılardır.

Perikaryon: Nükleus ve diğer organellerden oluşan hücre gövdesidir. Dendrit: Sinir periferinden uyarı alan uzantılardır. İmpulslar sinir hücreleri arasında sinapslar vasıtasıyla iletilir (17).

MSS ile motor ve sensöriyel innervasyonu bulunan son organlar arasında PSS iletişimi sağlarlar (22).

Motor, sensöriyel, sempatik sinir lifleri birleşerek PSS'de fasikülleri oluştururlar.

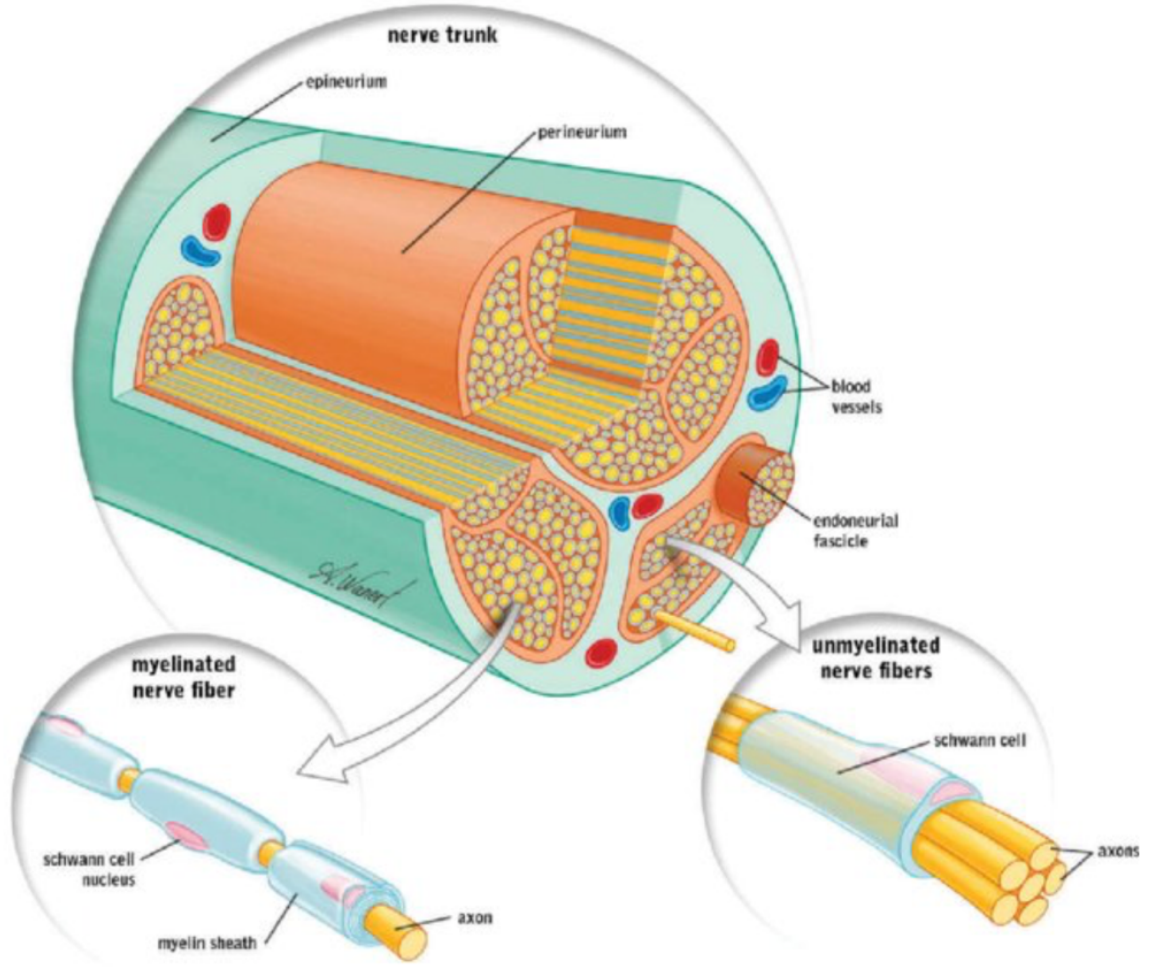
Nörol yapılar ektodermden köken alır. Myelin kılıflar sinir liflerini çepeçevre sararlar. Sinir ileti hızını artıran ve yalıtımı sağlayan bu yapılar SSS'de bulunan oligodentrositlerden, PSS'de ise Schwann hücreleri tarafından sentezlenirler.

Myelin bazı sinirlerde bulunmaz ve bu sinirlerde ileti hızları bu nedenle düşüktür ve

genellikle bu sinir liflerinin çapları küçüktür. Myelin lamininden oldukça zengindir.(22) Myelin bulunmayan sinir liflerinde ise çift bazal membran mevcuttur.(23) Ranvier boğumları, myelin bulunan sinir aksonlarında Schwann hücreleri arasında kalan boşluklardır. (24,25).

Sinir lifleri kollajence zengin endonörium ile çevrelenmiştir. Bu sinir lifleri bir araya gelerek fasiküller meydana gelir. Fasiküllerin çevresini ise perinörium ismi verilen bağ dokusu sarmalar. (26)

Bu bağ dokusu nöron içerisinde iyon dengesini sağlayarak interfasiküler basıncı pozitifliği korur. Enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Fasiküller birleşerek periferik sinirleri oluşturur ve sinirlerin etrafını ise en dıştan epinörium adı verilen bağ dokusu sarar. Aynı zamanda epinöriumda fibroblast hücreleri bulunur ve inflamasyon sonrasında epinöriumu kalınlaştırarak cevap oluşturur. (17,18,20,22,25,27,28). (Şekil 1) Aksonal ileti sinir fibrillerinde her iki yönde gerçekleşir.



Şekil 1. Periferik sinir yapısı (Ilfeld BM, Preciado J, Trescot AM. Novel cryoneurolysis device for the treatment of sensoru and motor peripheral nerves. Expert Rev Med Devices. 2016 Aug;13(8):713-25)

2.5. Periferik Sinir Yaralanmaları

Periferik sinir sisteminde bir yaralanma meydana geldiğinde bu bölgenin proksimalinde ve distal segmentinde bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Yaralanmanın derecesine ve perikaryona olan mesafeye göre farklı derecelerde, proksimalde travmatik dejenerasyon gözlenir.

Yaralanmadan kısa süre sonra akson tomurcuklanır ve yeni akson uzantıları oluşmaya başlar. Fibril uçlarında rejenarasyon sonucunda filopodialar oluşur. Bu yapılar ilerleyerek bağ dokusundaki bazal laminalar boyunca meydana gelir. Yaralanma bölgesinin distalinde bulunan segmentte ise Wallerian dejenerasyon gelişir (29-32).

Yaralanan sinirin distalindeki schwann hücrelerinin proliferasyonu sonucu myelin artıklarının fagositasyonu gerçekleşir.

Nörotropik maddeler yaralanmış sinir etrafında ki fibroblast, myosit, akson ve schwann hücrelerinden salgılanır. Bu maddeler nöral artıkların fagositozunu kolaylaştırır. Schwann hücreleri rejenerasyon süresince kilit rol oynar (29).

Rejenerasyon boyunca çeşitli hücrelerden birçok büyüme faktörü, sitokinler, nörotropik maddeler salgılanır. Bu maddelerin bu süreçte önemli yerleri vardır (29). Schwann hücreleri aynı zamanda Büngner bantları ismi verilen bazal lamina bantlarını oluşturur ve bu yapılar sayesinde proksimal ve distal sinir uçları arasında ilişki sağlanır. Aksonlar bu bantları kılavuz olarak hedeflerine ilerler (25,29).

Nörotropik maddelerin otokrin ve parakrin etkileri vardır ve sinir liflerinin boyuna uzamasını, maturasyonunu sağlar. Rejenerasyon sonucu sinir liflerinin hedef organ spesifitesine nörotropizm denir (33).

Motor ve sensöriyal sinir liflerinin ayrı ayrı motor son plaklara ve duyu reseptörlerine ulaşması sonucu fonksiyonel iyileşme gerçekleşir. Literatürde rejenerasyon gelişen sinirlerde doku, organ spesifitesine sahip olduklarını ortaya koyan deneysel çalışmalar vardır. İndükleyici ajanlar sayesinde yaralanma gerçekleşen sinir fibrilleri çevresel bağ dokularına doğru gitmek yerine arasında boşluk bulunan distal sinirlere doğru ilerler (34-36).

1948 yılında Seddon tarafından, 1951 yılında Sunderland tarafından tanımlanan sinir yaralanmaları sınıflandırmaları mevcuttur.

Seddon sinir yaralanmalarını 3'e ayırmıştır;

1. Akson devamlılığı bozulmadığı şeklinde tamınlanan nöropraksi gelişen hafif yaralanmalardır. Sinirsel iletide aksama mevcuttur ancak bu durumda birkaç hafta içerisinde kendiliğinden iyileşme sağlanır.

2. Aksonotmesis: Bu derecede akson bütünlüğü bozulmuştur. Sinirde iletim bloğundan söz edilir. Yaralanma bölgesinin distalinde Wallerian dejenerasyon görülür. Prognozları bazal membran devamlılığı bozulmadığından dolayı iyidir.

3- Nörotmesis: Sinirin tümüyle koptuğu veya rejenerasyonun mümkün olmadığı şiddetli yaralanma tipidir. Cerrahi koaptasyonu yapılmadığı takdirde iyileşme mümkün değildir (25,37).

Sunderland ise sinir yaralanmalarını 6 derecede sınıflandırmıştır; Sinir fasiküllerinin yapısına göre sınıflandırma yapmış ve yaralanmaları derecelendirmiştir (25,38). (Şekil 2.)

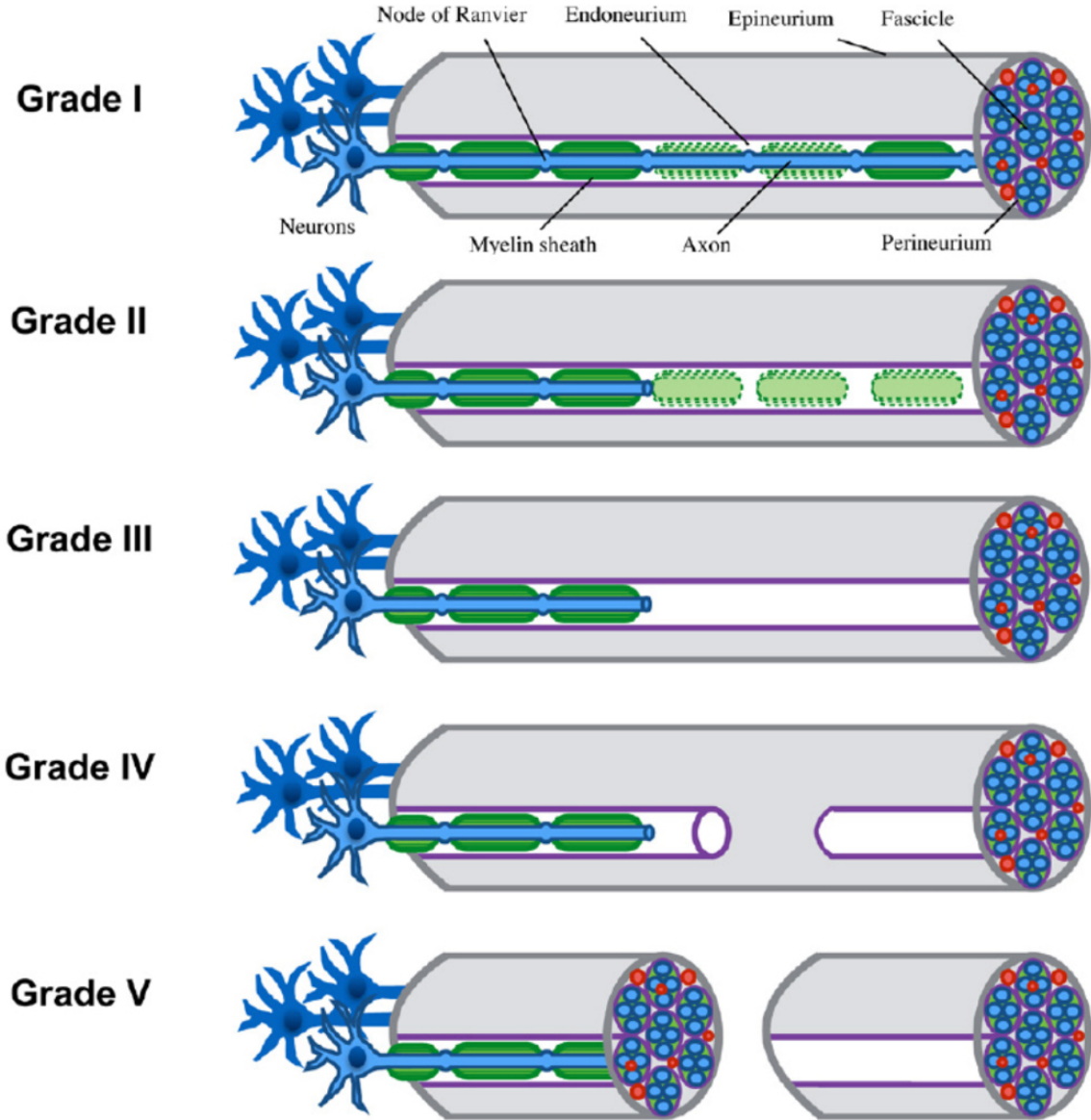
1. Derece: Segmental demyelinizasyon ve buna bağlı lokalize iletim bloğu söz konusudur. Akson hasarı yoktur. 3 ay içerisinde tamamıyla iyileşme beklenir.

2. Derece: Akson hasarı mevcuttur ve distalde Wallerian dejenerasyon gelişir. Proksimalde ise sinir liflerinde 1 inc./30 gün hızında iyileşme beklenir. Tamamiyle iyileşmenin sağlanması beklenir. Sinir iyileşme sürecinde Tinnel bulgusuna bakılarak rejenerasyonun olup olmadığı araştırılabilir (39,40).

3. Derece: Distalde yine Wallerian dejenerasyon gelişir ve buna ek olarak endonöriumda fibrozis görülür. Bu fibröz doku eksizyonu yapılmazsa rejenerasyon sürecinde ki sinir liflerini etkiler ve tamamiye iyileşme sağlanmaz.

4. Derece: Sinir hasarı sonucu yaralanan bölgede tam kalınlıkta fibrotik eskar gelişir ve fibröz dokunun eksizyonu yapıp sinir koaptasyonu yapılmazsa veya sinir grefti konulmazsa tamamiyle iyileşme sağlanmaz.

5. Derece: Sinir bütünlüğü tamamen bozulmuştur. Rejenerasyonun sağlanması için cerrahi onarım gerekmektedir.



Şekil 2. Sunderland sınıflandırması (Caillaud M, Richard L, Vallat JM et al. Peripheral nerve regeneration and intraneural revascularization. Neural Regen Res. 2019 Jan;14(a):24-33.)

2.6 Periferik Sinir Onarımın Tarihçesi

Galen tarafından ortaya atılan periferik sinir rejenarasyonunun mümkün olmadığı görüşü orta çağa kadar hakim olmuştur. 14. Yüzyılda Guy de Chaliac tendon ve sinir dokuların cerrahisini gerçekleştirmiş ve iyi sonuçlar almıştır, ancak bu gelişme benimsenmemiştir (41). Tarihte ilk olarak periferik sinir iyileşmesi Cruikshank tarafından ortaya atılmıştır. (42) Haighton çalışmalarıyla bunu izlemiştir (43). Sonrasında 19. Yüzyıl ortalarında Müller yapmış olduğu deneysel hayvan çalışmasında tavşanlarda siyatik sinir kesisi varlığında kesilen sinir bölgesinde iyileşme ve akson varlığını tespit etmiştir. Bu dönemde yaralanan alanda aksonların kaynağı araştırılmış ve çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır (44). Waller ve ark. bu fibrillerin proksimal kısımdaki sinirin uzantıları olduğunu iddia etmişlerdir. Distal segmentteki fibrillerin ise yaralanma sonrası canlılığını sürdürdükleri ve sonrasında proksimaldekilerle iletişim kurarak tekrar bütünleştikleri ile ilgili çeşitli hipotezlerde ortaya atılmıştır (45).

Literatürde sinir yaralanmaları hakkında ortaya atılan ilk tasnif edilmiş dökümanlar Mitchell tarafından kaleme alınan 'Injuries of the Nerves' isimli kitapta yer almaktadır. Bu eser yazarın Amerika iç savaşı dönemindeki tecrübelerini içermektedir (46). Yine benzer şekilde I. Dünya Savaşı döneminde Tinel kendi ismini taşıyan Tinel Sign'i tanımlamıştır (47).

II. Dünya Savaşı döneminde ise Seddon ve Woodhall brakial pleksustan çıkan ve distale kadar uzanan sinir traseleri üzerinde ve ayrıca sinir greftleri, sinir onarımları üzerinde çalışmışlardır (48,49). Yine bu dönemde Sunderland periferik sinir yapıları üzerinde çalışmış, sinir rekonstrüksiyon ve fasikuler sinir onarımları hakkında tanımlamalar yaratmıştır (38).

2.7 Sinir Onarım Prensipleri ve Zamanlaması

Uygun mikrocerrahi materyaller, uygun büyütme ile olabilecek ilk en yakın zamanda sinir onarımlarının yapılması önerilir. Bu onarım gerginlik yaratılmadan yapılmalıdır. Yaralanan

sinirin anatomik seyirinin bilinmesi postoperatif dönemde yüz güldürücü sonuçları elde etmeyi sağlar (50,51). Avülziyon olmayan, düz kesi bulunan sinirlerde daha iyi sonuçlar elde edilmesi beklenir. Operasyon sırasında kopan sinirin proksimal ve distal segmentleri incelenerek üzerlerindeki damar seyirlerinin saptanması ve koronal düzlemde bu damarların yönüne göre düzgün onarım yapılarak uc uca gelmesi önemli bir noktadır. Nöroma gelişmesi, kesilen sinir uçlarının retraksiyonları proksimal ve distal kısımları tam uc uca gelmesini güçleştirir (52).

Yaralanma sonrası onarım saatler sonrasında yapılırsa bu primer sinir onarım olarak tanımlanır. Bu onarım 5-7 gün içinde yapılırsa gecikmiş primer onarım denir. Eğer, 7 günden sonra onarım yapılırsa sekonder sinir onarımı şeklinde tanımlanır.

Savaş dönemlerinde enfekte, kirli yaralarda, genel durumu kötü olan hastalarda sekonder sinir onarımları gerçekleştirilmiş ve sonrasında sonuçların iyi olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle o dönemde temiz ve düz kesilerde bile sekonder siniri onarımları yapılmıştır. Bu sayede sinir onarımı sinirsel aktivitenin yoğun olduğu dönemde gerçekleştirildiği düşünülmekteydi (53). Sinir hasarı sonrası bir süre beklemek onarımın daha iyi olacağı düşünülebilir. Bunun nedeninin, bu süreçte Growth Associated Protein (GAP) üretiminin ve yaralanmış kısma olan transfer süresinin hızlanması olarak belirtilmiştir (54). Ancak, ortaya atılan tüm bu fikirlere rağmen gecikmiş sinir onarımının postoperatif dönemde daha iyi sonuçlar göstereceği ortaya çıkarılamamıştır. Yapılan deney hayvanları çalışmalarında düz sinir kesilerinde, primer onarımın gecikmiş veya sekonder onarıma üstün olduğu ortaya konulmuştur (55-58). Sonrasında yapılan klinik çalışmalarda da yine n. Medianus ve n. Ulnaris kesilerinde primer onarımın gecikmiş veya sekonder onarıma göre sonuçlarının çok daha iyi olduğu gösterilmiştir (59-62).

Düz bir kesi hattı ve avülziyon tarzda yaralanmış sinirlerin uçları tazelenmesi ve gerginlik yaratılmaması primer sinir onarımları için çok önemlidir. Enfekte olmayan, temiz yaralarda primer sinir onarımı başarılı sonuçları ortaya çıkarır. Kemik immobilizasyonu, geniş

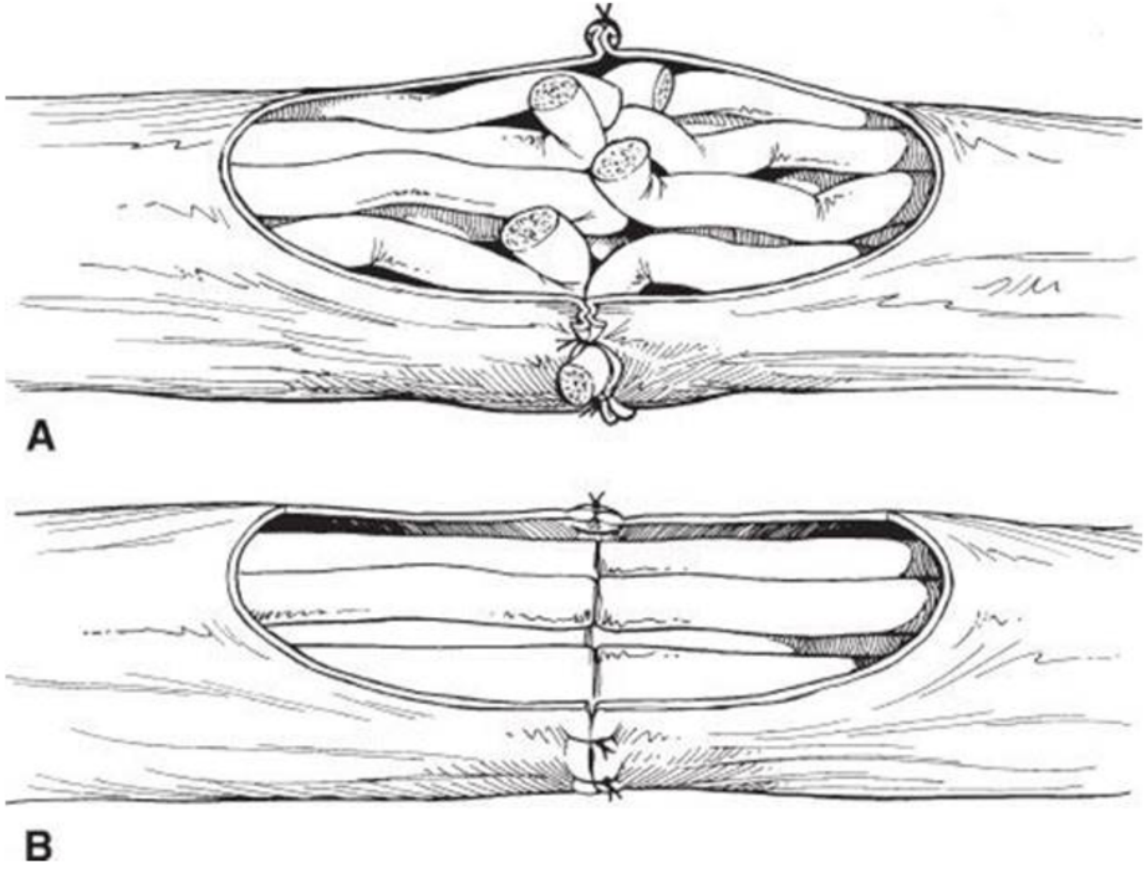
yumuşak doku defektleri ve dolaşım problemleri söz konusu olması halinde sinir onarımları ertelenebilir. Bir diğer önemli bir nokta ise canlılığı söz konusu olmayan dokular içerisinde ki sinirlerin canlı dokular içerisine transpozisyonu sağlanmalıdır. Canlı ortamların söz konusu olmadığı zamanda sinir onarımları ertelenmelidir(25, 63).

2.8 Sinir Onarım Teknikleri

Nöral anatomi, sinirden sinire veya aynı sinirin trasesinde bile çeşitlilik gösterebilir. Alt ve üst ekstremitedeki sinirlerin proksimal kısımlarının fasikülleri tektir. Bununla birlikte sensörial ve motor lifler karmaşık olarak bulunur. Distale doğru gidildikte fasiküller çoğalır, sensörial ve motor lifler birbirinden ayrılarak uzanır. Periferik sinirlerin trasesi boyunca sinirler içerisinde fasiküllerin pleksuslar gibi aralarında giriş ve çıkış noktaları bulunur (64-66). Onarım tekniğine karar verilirken bu fasiküllerin sayıları, motor ve sensörial duyuların iç içe geçme miktarları, fonksiyonel açıdan yerleri göz önünde bulundurulmalıdır (63).

Anestezi tipide hastaya göre uygun olarak seçilmelidir. Uygun büyütmede, uygun aletler cerrahın tecrübesine göre belirlenmelidir. Bu cerrahi başarıyı artıracaktır (67).

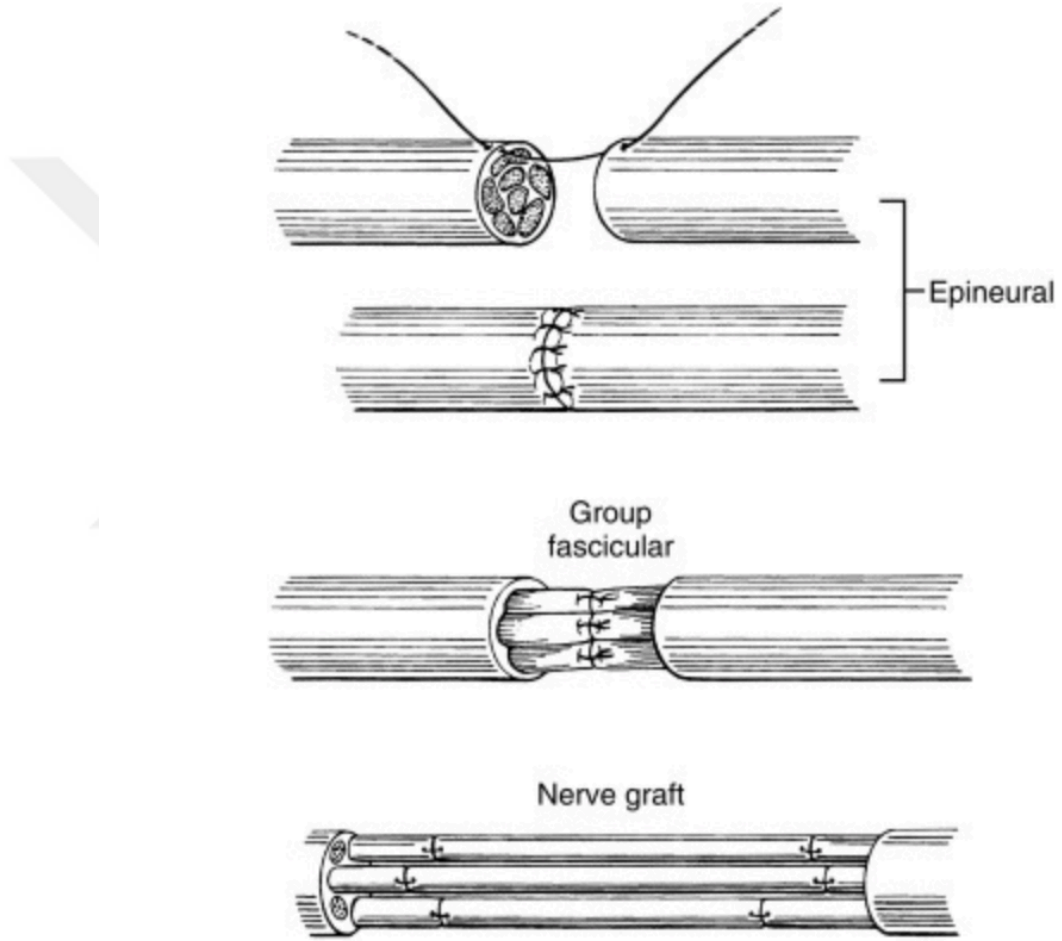
Epinöral Onarım: Hasar görmüş sinir eksplore edildikten sonrası zarar görmemiş bölgeye kadar proksimal ve distal kısımların trimlenerek tazelenmesi gerekmektedir. Sonrasında vasküler seyire bakılarak sinirin doğru hattı belirlenir. Epinöriumdan dikişler geçilerek uç uca getirilir ve sinir koaptasyonu tamamlanır. Suturler geçildikten sonra aşırı gergin düğümlenmemelidir çünkü sinir lifleri dışarı doğru çıkabilir (68,69), bu sinir iyileşmesi bozar veya nöroma gelişimine yol açabilir. Bu onarım tekniğinde sinir fasiküllerinin dışarı çıkmasını engellemek amacıyla bir miktar trimlenmesi onarım sonrası bu fasiküllerin karşılıklı gelmesini sağlar (25) (Şekil 3, A-B).



Şekil 3. Epinöral sinir onarımı (A. Epinöral onarımda fasiküllerin uçları muntazam şekilde kesilerek düzeltilmelidir, aksi takdirde rejenerasyon lifleri karşılıklı gelmez ve şekilde görüldüğü üzere yanlış yönlendirilir. B. Başarılı şekilde onarılmış sinir, fasiküler onarıma gerek kalmaksızın sinir uçları düzgün şekilde karşılıklı gelir. (Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ at all. Grabb-Smith's Plastic Surgery, Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts, s 73-83, 6 th ed. Lippincott- Williams- Wilkins 2007)

Grup fasiküler onarım: Bu onarım şeklinde de yine uygun büyütme ile uygun mikro aletler kullanılmalıdır. Onarım yapılacak sinirde kesilmiş alanın proksimal – distal uçlar dikkatlice disseke edilir ve değerlendirilir. Sinir uçlarının koaptasyonu için minimum sayıda dikiş atılması gereklidir (64,70). (Şekil 4)

Fasiküler onarım: Bu onarım şekli de epinöriumların disseksiyonu sonrasında yapılan onarımdır. Fasiküler arası ilişkinin koparılmamasına özen gösterilmeli ve her bir fasikül için dikiş atılmalı ve hatta ihtiyaç görülmesi durumunda karşı tarafına da diğer bir dikiş atılabilir (71).



Şekil 4 Sinir onarım teknikleri (Linda Luca, in Hand and Upper Extremity Rehabilitation (Fourth Edition), 2016)

2-9 Postoperatif Bakım

Cerrahi sırasında gerginlik yaratılmadan onarılan sinirin takibinde 3 hafta süresince immobilizasyon sağlanır. Bu peridun amacı onarılan sinirin iyileşme sürecinde gerginliğe dayanıklılığını artırmaktır (72). İmmobilizasyon çeşitli splint, alçı, ateller ile sağlanmadan hemen önce gerginliğin daha da azaltılması için ilgili eklem hafif derecede fleksiyona getirilir. 3 hafta sonrasında ise immobilizasyon sonlandırılır ancak dinamik atel uygulamasını geçilir. Bu uygulama sonucunda kontraktür oluşmasını ve olası hiperekstansiyon hareketi nedeniyle gerilim hasarı oluşmasını engeller (72).

2-10 Sinir Greftleri

Yaralanma sonucu bütünlüğü bozulmuş sinirin proksimal ve distal segmentlerin hasarlı kısımlarının eksiyonu sonrasında sinir onarımı süresince gerginlik olmaması gerekir. Anatomik ekstremitte pozisyonunda proksimal ve distal sinir segmentleri rahatlıkla uç uca gelmiyorsa defekt alana sinir grefti konulması gerekir. N. Suralis, n. Radialis Superficialis, N. Cutaneus antebrachialis medialis ve lateralis sinir greftleri için uygun donör sinirler arasında yer almaktadır.

Ancak bu sinir greftlerinin çeşitli avantaj ve dezavantajları vardır. N. Suralis alınması halinde ayak lateralinde duyu kaybı, eskar meydana gelmesi ve üst- alt ekstremitte sinirleri arasında sinir-bağ doku uyum sorunu olabilmektedir. Ancak yaklaşık 35-40 cm'lik bir sinir grefti uzunluğu sağlar (73-75). N. Cutaneus antebrachialis lateralis içinse radial sinirin duyu alanıyla da ilgili olduğu için his kaybı çok az beklenir, 7-8 cm'lik sinir grefti uzunluğu elde edilir.). N. Cutaneus antebrachialis medialis içinse ön kolun anteriorunda duysal kayıp gözlenebilir. Eskar dokusu ön kol anteriorunda olacağı için kozmetik açıdan dezavantajı söz konusudur. 20 cm'lik sinir greft uzunluğu sağlanabilir(25,76,77).

Defekt alana getirilecek sinir grefti ters çevrilir. Sinir greftinin distale proksimale koapte edilir çünkü sinir greftinin dallanma gösterdiği alanlarda olası iyileşmemeyi en aza indirmek.

Yaralanan sinirin alınan sinir grefti ile arasında çap uyumsuzlukları olabilmektedir. Bu durumlarda fasikül sayıları dikkate alınmalı ve gerekirse alınan greftler kablolarla ayrılarak birden fazla kablo kullanılmalıdır. (Şekil 4)

2-11 Sinir Konduitleri (Sinir Klavuz Kanalları)

Periferik sinirlerin cerrahisinde gerginlik yaratılmadan primer sinir onarım en iyi tedavi yöntemidir. Ancak primer onarımın mümkün olmadığı kontamine yaralar, ek komplike travmalar vb. gibi durumlarda sinir onarımı ertelenebilir. Bu durumda hasarlı sinirlerin uçlarında nöroma meydana gelebilir. Sinir onarımı sırasında ise bu nöromanın eksize dilmesi, hasarlı sinir uçlarının trimlenerek tazelenmesi sonrasında sinirin proksimal ve distal segmentleri karşılıklı gelmeyebilir. Bu durumlarda proksimal ve distal segmentler arasındaki defekt alana sinir grefti konularak onarım yapılması yüz güldürücü sonuçlar sağlayabilir (78,79). Ancak sinir greftlerinin alınması başka bir anatomik bölge ve sinir kullanılacağı için nöroma oluşumu, eskar oluşması ve verici alanda his kaybı gibi çeşitli dezavantajlar ortaya çıkarır (80-82). Bu nedenle verici alanda ortaya çıkabilecek dezavantajlarla karşılaşmamak için sinir konduitlerine olan ilgi günümüzde artmıştır.

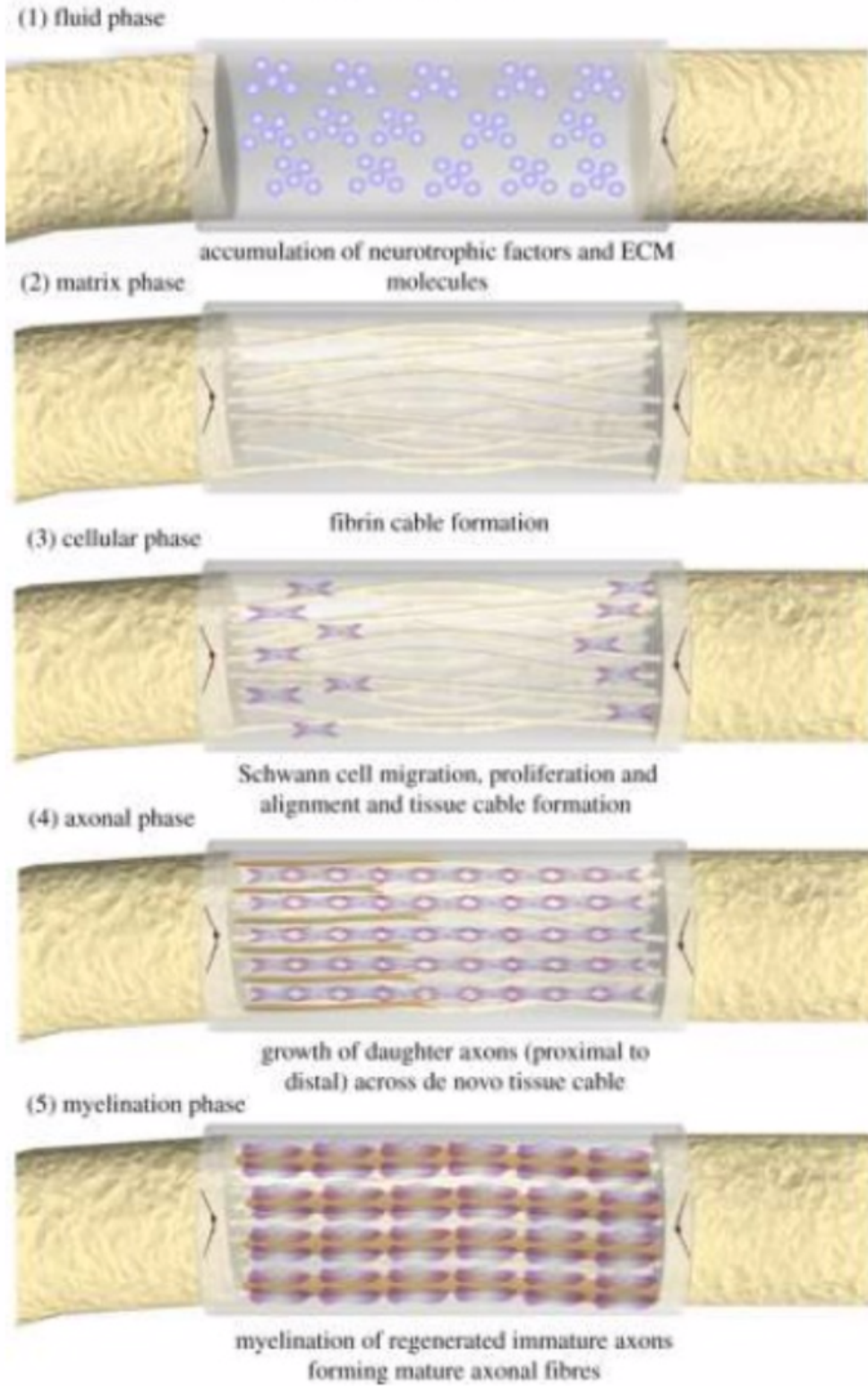
19. yüzyıl sonlarında Gluck ve Buenger tarafından çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri olan dekalsifiye kemikler ile sinir uçlarının karşılıklı getirilmesi Gluck tarafından, diğeri ise Buenger tarafından gerçekleştirilmiş olup köpek A. Brachialisleri'nin N. Sciaticus onarımlarında kullanılmasını amaçlamıştır. (83,84)

Nageotte ve Formatti ise 20. yüzyıl başlarında ven greftlerini kemirgenlerin sinir onarımları için kullanmıştır (85,86). Platt ise insanlarda ven grefti ve kas fasyası kullanmıştır (87). Savaş

dönemlerinde yaralanmaların artmasıyla birlikte sinir klavuz kanalları ile onarımı sıklığı artmıştır.

Sentetik veya non-sentetik yapılardan hazırlanan, yaralanan sinirin proksimal ve distal segmentleri arasındaki defekti tubuler bir materyal ile bir araya getiren yapılarak sinir kondüitleri denir (6,7). Bu sinir kondüitleri sayesinde fibrotik doku gelişimi engellenir, aksonal tomurcukların gelişimi yönlendirilir, yaralanan sinir uçlarından nörotropik faktörlerin salınımı ve fonksiyonu için uygun ortam oluşturulur, gerginlik yaratılmadan onarım sağlanır. Bu önemli avantajların yanında ortaya iyileşmeyi artıran proteinlerin ve makromoleküllerin difüzyonu inhibe edilmek suretiyle konsantrasyonları artırılır (88).

William ve ark. ratların siyatik sinirlerinden defekt oluşturmuş ve sentetik materyal olan silikonu kondüit olarak kullanarak koaptasyon yapmıştır ve iyileşme mekanizması ile ilgili değerli bilgiler elde etmemizi sağlamıştır (89). Sinir onarımının kondüitler ile yapılmasından hemen sonra bu kanalların içerisinde kan damarlarından ve yaralanmış sinir uçlarından salgılanan çeşitli büyüme ve pıhtılaşma faktörlerinden zengin sıvı gözlenir. (Şekil 7A). Koaptasyondan sonra yaklaşık 7 gün içerisinde proksimal ve distal sinir segmentleri arasında longitudinal fibrin matriks oluşur. (Şekil 5). Sonrasında Schwann hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar gibi önemli hücreler bu alana doğru ilerler. Proksimal segmentten ilerleyen aksonlar, matriks içerisinde yaklaşık 1. Ayda disale ulaşarak myelinize hale gelir. Distal segmentten ilerleyen aksonlar ise hedef organa ilerler. (89,90).



Şekil 5. Sinir kondüiti uygulanması halinde sinir iyileşme sahfları. *Interface (Journal of the Royal Society)*, 2011 DOI:10.1098/rsif.2011.0438

1982'de Chiu ve ark. tarafından ven greftleri kondüt olarak insanlarda periferik sinir onarımında kullanılmıştır. Bu çalışmaya göre küçük sinir defektlerinde iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmadan sonra yine ven greftlerinin kondüt olarak kullanıldığı <3 cm sinir defektleri üzerinde çalışılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır (91-93). Ven greftlerinin kondüt olarak kullanıldığı bu gibi çalışmalarda sinir segmentlerinin karşılıklı uç uca getirildiği primer sinir onarımlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir. Tang ve ark. venöz kondütleri dijital sinirlerin 0.5 cm'lik defektlerinde kullanmış ve yüz güldürücü sonuçlar elde etmişlerdir. Sonrasında ise n. radialis, n. medianus defektlerinde de venöz kondütler uygulamışlardır. 45 mm'lik sinir defektlerinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (94-96). Brunelli ve ark. ise venöz kondütlerde damar duvarlarının kollabe olmaması için kas lifi konulabileceğini ileri sürmüştür (97). Kas lifi konulan venöz kondütlerde başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (98). Ancak erken dönemde sonuçlar iyi olmasına rağmen uzun dönemde ven duvarında bulunan fibroblastlar fibrozisi artırarak sinir iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Cajal tarafından nörotropizm tanımlanmıştır (99), buna göre distal segmentten salgılanan kimyasallar proksimal segmentte iyileşmeyi artırdığını ve distale doğru yönelmeyi sağladığını ileri sürmüştür. Umbilikal arteri sinir kondüiti olarak kullanılmıştır (100).

Dahlin ve Lunborg ise n. medianus ve n. radialis defektleri onarımında sentetik materyal olan silikon tüp kullanmışlar. Bu çalışmada 0.4 cm'lik defektler üzerinde çalışılmış primer sinir onarımı ile kondütlerle onarım karşılaştırılmıştır. Uzun dönem sonuçlarda anlamlı fark ortaya konulamamıştır (101). Daha büyük sinir defektlerinde ise benzer sonuçlar ortaya koyulamamıştır (102). Uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde silikon sinir kondütleri fibrozis oluşması nedeniyle sinir kompresyonlarına, sinir iyileşme bozukluklarına neden olabilmektedir (103,104). Başka bir deneysel çalışmada ise ratların siyatik sinirlerinde silikon kondütler kullanılmış ve normal sinir iyileşmesi ile karşılaştırıldığında ancak %60'lık bir iyileşme olduğu ortaya konmuştur (105).

Literatürde 3 cm'ye kadar sensörial sinir defektlerinde venöz kondüitlerle onarımın gerçekleştirilebileceği, ancak sinir greftleri ile rekonstrüksiyonda sonuçların daha iyi olduğu ortaya konulmuştur. Buna göre sinir defekti onarımı büyük öneme sahip olmayan sinirlerde venöz kondüitlerle yapılabileceği ileri sürülmüştür (25).

Sinir kondüitleri olarak çeşitli otolog materyaller literatürde tanımlanmış ve kullanılmıştır. Arter, fasya, epinörüm ve perinörüm bu amaçla kullanılmıştır.(6,7, 106,107) Ancak bu yöntemlerin hepsi greft olarak kullanılmıştır. Flep şeklinde tasarlanan herhangi bir materyal literatürde tanımlanmamıştır.

Öte yandan sinir kondüiti olarak emilebilen sentetik materyallerinde kullanımı da söz konusudur. Makkinnon ve Dellon polilaktat ve poliglikolik asitten üretilen emilebilen sinir kondüitleri üzerinde çalışmışlardır (108). < 3 cm sinir defektlerinde poliglikolik asitten üretilmiş kondüitleri kullanmışlar ve iyi sonuçlar elde ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Weber ve ark. ise bunları dijital sinir defektlerinde kullanmışlar ve yine < 3 cm defektlerde iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (109). Bu gelişmelerden sonra vücut tarafından absorbe edilebilen sentetik materyallerin daha büyük sinir defektlerinde kullanılmasını ve sinir iyileşme sürecini hızlandırabilen yeni materyaller geliştirilmesine amaçlayan çalışmalara ilgi artmıştır. Halen bu özellikleri kendisinde bulunduran en uygun sinir kondüitini geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar günden güne artış göstermektedir.

Sinir kondüitleri hasarlanan sinire göre uygun boyutlara sahip olmalıdır. Defekt alana konulduğunda dayanıklılığı olmalı, kollaps meydana gelmemelidir. Sentetik materyaller içinse aynı zamanda inflamasyona neden olmamaları ve toksik etkilere sahip olmamaları gerekir ayrıca onarım sonrasında takip süresince alıcı alanda tekrar operasyona gerek duyulmaması için uygun zamanda emilebilme özelliğine sahip olması gerekmektedir. Böylece fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu görülme olasılığı indirgenmiş olur. Aynı zamanda uygun bir sinir kondüiti seçici geçirgen özelliğe sahip olmalıdır, bu sayede dışarıdan madde alışverişini gerçekleştirerek

sinir rejenerasyonu için uygun ortamı sağlanmasına yardımcı olmalıdır. Aebischer ve ark. 50 kD altında ki seçici geçirgen özelliğe sahip olan kondüitlerin 100 kD olan membranlara kıyasla daha iyi sonuçları olduğunu ortaya koymuştur.

Sinir iyileşmesinde önemi olduğu kanıtlanmış Sinir büyüme faktörü (NGF), Platelet Derive Edici Büyüme Faktörü (PDGF), Fibroblast büyüme faktörü (FGF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) gibi bir takım büyüme faktörlerinin kontrollü bir şekilde ortama salınması özellikle teknolojik gelişmelerle birlikte mümkündür ve bu sinir iyileşme hızını artırmaktadır (110-113).

Bir diğer olması gereken önemli özellik ise bu materyallerin iç yüzey düzgün olması. Literatürde iç yüzey düzgün olan sinir kondüitleriyle düzgün olmayan kondüitlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda düzgün olanlarda fibrozisin az oluştuğu, myelin oluşumunun ve aksonların daha düzgün oluştuğu ortaya konmuştur (113). Bununla birlikte iyileşme sürecinde nöron farklılaşmasında elektrik yüklerinde önemli bir özellik olduğu ileri sürülmüştür. (114-116).

Sinir kondüitleri içerisinde longitudinal düzenlenmiş matriks ve kollajen yerleştirilmiş materyaller üzerinde çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmalarda sinir iyileşmesinin hızlanmış olduğu ileri sürülmüştür (117-119).

Bunlara ek olarak sinir kondüitleri içerisine Schwann hücrelerinin yerleştirilmesi ve bu hücrelerin salgılamış oldukları nörotrofik maddelerin sinir iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Kültürü yapılmış bu hücreleri bulduran sinir kondüitlerinin kullanıldığı onarımlarda rejenerasyonun hızlandığı ileri sürülmüştür. Ancak bu işlemin en büyük handikapı hücrelerin izole edilmesi ve kültürlerinin yapılmasıdır. Kültür sonucu elde edilen bir diğer hücre ise fibroblastlardır. Bu sayede rejenerasyonda gerekli faktörler sağlanır (120-123).

Sinir kondüitlerinin bulundurması gereken önemli özellikler; difüzyona olanak sağlayan porlu yapı, emilebilirlik, Schwann hücreleri gibi destek hücreleri içerisine yerleştirilmesine olanak sağlamalı, elektriksel aktivitesi olması ve longitudinal matrikse sahip olması (90).

2.12 Elektromiyografi (EMG)

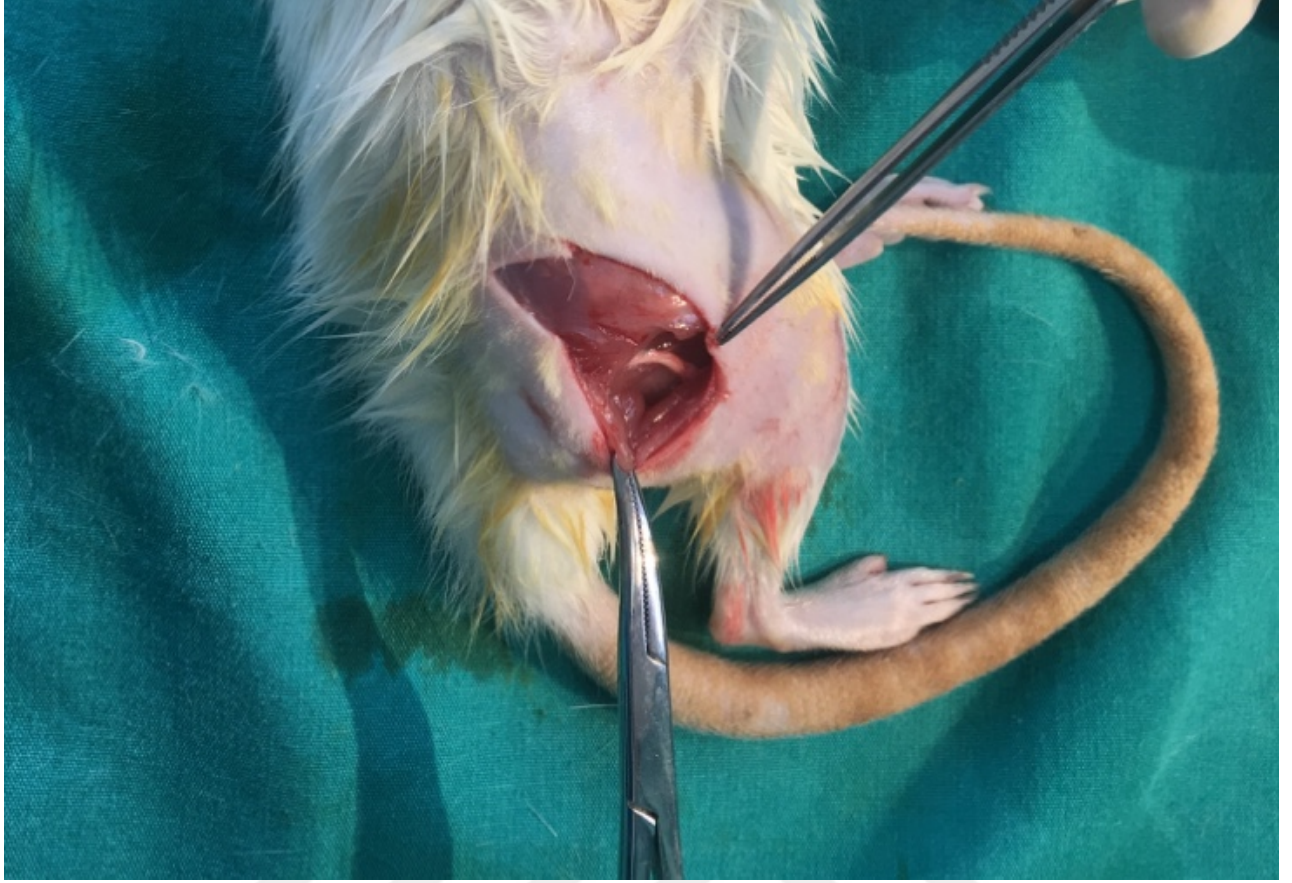
Elektromiyografi, sinir ve kas iletilerinin incelendiği, deplorizasyon ve repolarizasyon esnasındaki aksiyon potansiyellerinin elektrotlar yardımıyla ölçüldüğü bir tanı yöntemidir. Sağlıklı bir kas aktivitesinden söz edebilmek için innerve eden sinirde de nöral iletimin normal olması gerekmektedir. Bu nedenle EMG kas ile birlikte onu innerve eden periferik sinir hakkında da ipucu verir (124-125). İğne elektrotlar kullanılması değerlendirme için bazı avantajlar sağlar. Yüzeğe yerleştirilmiş kitle aksiyon potansiyellerini ölçmek yerine spesifik aksiyon potansiyelleri bu elektrotlar yardımıyla değerlendirilir (126). İğne elektrotlar değerlendirilecek kas içerisine yerleştirilir. İğne elektrotun yerleştirilmesi esnasında oluşan minör travma nedeniyle oluşabilecek aktivite haricinde, dinlenme sırasında normal bir kasta herhangi bir aktivite söz konusu değildir. İstemli kasılma sırasında tek motor ünitenin değerlendirilebildiği çoklu aksiyon potansiyelleri kayıt edilir.

Sinir hasarı olduğu zaman istemli kas kontraksiyonunda motor ünite aksiyon potansiyelleri zayıflar veya hiç gözlenmez. Denervasyonunu kaybetmiş bir kas ele alındığında ise Wallerian dejenerasyonun motor son plağa ulaşması için geçen süreyle ilgili olarak kendiliğinden aksiyon potansiyelleri gözlenmeye başlar. Spontan kasılmalar hasarlanmadan 2-4 hafta içerisinde gözlenmeye başlar. Kas ne kadar uzak mesafede bulunuyorsa fibrilasyon bu mesafeyle ilgili olarak o kadar geç ortaya çıkar.

Reinnerve kaslarda ise EMG'de spesifik farklılıklar göze çarpar. Aksiyon potansiyelleri yavaşça kaybolur. Polifazik potansiyeller ortaya çıkmaya başlar. Bir diğer önemli reinnervasyon belirtisi ise istemli kontraksiyonların ortaya çıkmasıdır (127).

2-13 Rat Nervus Sciaticus (Siyatik Sinir) Anatomisi

Siyatik sinir ratlarda çapı en geniş periferik sinirdir. Siyatik sinir, L4-S1 medulla spinalis segmentlerinden çıkan sinirlerin meydana getirdiği Lumbosakral Truncus'dan çıkar ve L4-S1'den köken alır. Minör pelvis içinde iskiüm dorsal kenarı ile anüs arasında seyrederek ve siyatik çentikten geçtikten sonra m. Priformis önünde ilerler. Ratın sırt derisinin neredeyse yarısını ve posterior bacak kaslarının birçoğunun innervasyonunu yapar. Siyatik sinirin ana kısmı, m. Priformis seviyesinin hemen altından m. quadratur femoris üzerinden seyrederek m. Femoris abductorius kas fasyası üzerinden oblik olarak seyrederek bacağa ulaşır. (Şekil 6) M. Priformis seviyesinde ana kısım ile birlikte çıkan küçük dal öne doğru m. Quadratus femoris altından geçerek m. Biceps femoris, m. Semitendineus ve m. Semimembraneus'un motor dallarını verir. Siyatik sinir diz ekleminin 4-5 mm üstünde öne doğru ilerleyerek n. tibialis ve dorsale doğru ilerleyen n. peronealis sinir dallarını verir. N. Peronealis, m. Gastrocnemius'un lateral karnını ve parmak fleksör kas tendonlarını çaprazlar, önce n. peroneus longus ve sonrasında superfisiyal ve derin dallara ayrılır. Yüzeyel dal m. Peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmakların ekstensör kas gruplarını innerve eder ve parmakların bir kısmının duyusu alır. Derin dal m. Tibialis anterior ve uzun parmak ekstensör kaslarının innervasyonunu yaparak 1. veb aralığına varır. N. Tibialis ise ventrale doğru seyrederek ve popliteal alana girmeden m. Gastrocnemius iki başı başı arasında ilk dalını verir. M. Soleus, m. Plantaris, m. Gastrocnemius, m. Hallucis longus, m. Fleksör digitorum longus ve m. Tibialis posterior'un innervasyonlarını yapar. Bu innervasyonlar sonrasında ayak bileği seviyesinde medial ve lateral plantar olmak üzere dallar verir (128,129).



Şekil 6. Sıçan siyatik siniri eksplorasyonu.

2-14 Rat Tuba Uterina Anatomisi ve Histolojisi

Tuba uterinalar yaklaşık 18-30 mm uzunluğunda, dar sarmal bir borudur ve uterin hornu periovaryan boşluğa bağlar. Mezovarium, ovarian bursa ve uterin mezometrium ile devam eden mezotubarium ile dorsal karın duvarına bağlanır. Tuba uterinalar intramuskuler kısım, istmus, ampulla, infundibulum ve fimbrialardan oluşur. Intramuskuler kısım uterus duvarı içerisine lokalizedir. Bu segment dorsolateral uterus duvarına uzanır ve uterus kavitesine ‘colliculus tubarius’ adı verilen hafif bir çıkıntı oluşturur. Bu projeksiyon çeşitli uzunluklarda olabilmesine rağmen genellikle 1 mm’den kısadır. Istmus ise uterus duvarından ampullaya doğru uzanan dar kısımdır. Ampulla infundibulumu istmusa bağlayan genişlemiş kısımdır. İnfundibulumdan itibaren fimbrialı yapılar periovarian boşluğa açılır.

Ampulla, infundibulum mukozası eozinofilik sitoplazmalı, merkez yerleşimli nukleuslu uzun kolumnar epitelden ve belirgin uzunlukta, motil siliyalardan oluşur. İstmusta ise, epitelium düşük psödostrafiye kolumnar epitelden ve değişken sayıda siliyadan oluşur (130). (Şekil 7.)



Şekil 7. Sıçan tuba uterina uteri eksplorasyonu.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen dişi Wistar Albino sıçanlar ile gerçekleştirildi. Çalışmada toplam 60 adet belirtilen cinsten ve türde sıçan kullanıldı. Sıçanların tüm bakım ve takipleri yine KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından yapıldı. Bu çalışmanın öncesinde Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hayvan Deneyleri Yetek Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. (2017-010)

Çalışmada 250-300 gr ağırlığında olan dişi Wistar-Albino cinsi 60 adet sıçan kullanıldı. Bu hayvanların hepsi aynı laboratuvarında standart şartlar altında bakımları, beslenmeleri düzenli olarak yapıldı.

3.1 Anestezi

Tüm cerrahi prosedürler ve deney sonunda sakrifikasyon işlemi için ötenazi anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Xylazine (10mg/kg- Rompun®, Bayer, Türkiye) ve Ketamin (90 mg/kg - Ketalar®, Eczacıbaşı, Türkiye) karışımı birlikte uygulanmıştır. Cerrahi sonrasında analjezi amacıyla 100 mg/kg Parasetomal içme sularına karıştırılmıştır. EMG değerlendirilmesi esnasında kas kontraksiyonu ölçüleceği için kas gevşetici uygulanmamıştır, yalnızca Ketamin uygulanmıştır.

3.2 Siyatik Sinir ve Tuba Uterina Diseksiyonu

Tüm sıçanların sağ siyatik sinirleri ve sağ tuba uterinaları kullanıldı. Anestezi uygulanması sonrasında siyatik sinir diseksiyonu için sağ posterior bacak ve gluteal bölge, tuba uterina diseksiyonu içinse abdominal bölge tıraş edildi. Cerrahi bölgeler Baticonol® (Alg, İstanbul) ile temizlendi ve ratlar operasyon tahtası üzerine önce sırt üstü yatırıldı. Tuba uterinaya ulaşmak için abdomen orta hatta longitudinal 2-3 cm'lik insizyon ile cilt ve cilt dokular geçilerek

batına ulaşıldı ve her iki tarafta birer tane şerit şeklinde uzanan tuba uterina saptandı. Sağ tuba uterina çevre organlar disseke edildi. Tuba uterininin damar ağı net bir şekilde gözlendi. İleride gruplarda bahsedileceği üzere greft grubunda tuba uterina tubuler kondüiti proksimal ve distal kısımları bağlandı ve kendisini besleyen damar ağı ayrıca bağlandı. Tuba uterina tubuler kondüitinin flep şeklinde hazırlandığı gruplarda ise yine tuba uterininin proksimal ve distal kısımları bağlandı ve kendisini besleyen pedikül korundu. Flep olarak hazırlanan pedikülü korunan gruplarda transpozisyon için sağ uyluk iç yüzünden siyatik sinir anatomik bölgesine tünel oluşturuldu.

Sonrasında batın üzerine steril nemli gazlı bez konularak sıçan ters çevrildi ve yüz üstü pozisyona alındı. Gluteal bölgeden siyatik sinir seyri göz önünde bulundurularak bacağı doğru düz insizyon yapıldı. Cilt ve cilt altı dokular geçildi, cilt flepleri diseke edildi. M. Biceps femoris kranial kısmı boyunca m.fascia lata kaldırıldı ve siyatik sinir gözlendi. N. Sciaticus diseksiyonu mikroskop altında gerçekleştirildi (Carl Zeiss, fl70, Opmi pico, Germany).

Literatürde Williams ve ark. tanımladıkları üzere ratlarda 1 cm'lik siyatik sinir defektleri oluşturmuş ve çalışmalarını bu defektler üzerinde gerçekleştirmişlerdir. (57) Buna göre N. Sciaticus siyatik çentikten geçtikten 5 mm sonra 8 mm'lik bir sinir segmenti çıkarılmak suretiyle 1 cm'lik bir defekt oluşturulmaktadır. Bu protokol kullanılarak N. Sciaticus'ta 1 cm'lik defekt oluşturuldu. Karşı taraf sinirine herhangi bir işlem yapılmadı.

3. 3 Gruplar

Bu çalışma, her grupta 10 (n:10) sıçan olmak üzere 6 grup oluşturularak 60 sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Tüm gruplarda, kullanılan dikiş materyalleri ve cerrahi tekniği standart şekilde ve tek cerrah tarafından gerçekleştirildi.

Grup 1 (Sham Grubu): Random seçilen 10 rat ile bu grup oluşturuldu. Siyatik sinirde 8 mm'lik sinir segmentinin çıkarılması sonucu 1 cm'lik defekt meydana getirildi. Sham grubunda sinire herhangi bir işlem yapılmayarak cilt 3.0 propylene ile sütüre edilerek onarıldı.

Grup 2 (Sinir Grefti Grubu): Random seçilen 10 rat ile 2. Grup oluşturuldu. Benzer cerrahi işlemlerle 8 mm'lik sinir segmenti eksize edildi. Bu segment ters çevrilerek defekt alana greft şeklinde konuldu. 8.0 Nylon dikiş materyali (Etilon, Monofilament polyamide 6 suture W2850, Ethicon Ltd, U.K) ile proksimal ve distal segmentlerin koptasyonları gerçekleştirildi. Sonrasında insizyonlar 3.0 propylene dikişler yardımıyla sütüre edilerek onarıldı.

Grup 3 (Tuba Uterina Tubuler Flep, Doğru Yön): Random seçilmiş 10 rat ile 5. Grup oluşturuldu. 8 mm'lik siyatik sinir segmenti eksize edilerek 1 cm'lik sinir defekti oluşturuldu. Rat tuba uterinalarının histolojik yapısında bulunan intramural fimbriaların yönü over-uterus yönünde doğru yön olarak kabul edildi. 1,4 cm'lik tuba uterina alanını besleyen pedikülü korunarak proksimal ve distalleri bağlanarak serbestlendi. Yönün belirlenmesi için proksimale işaret sütürü konuldu. Sağ abdomen ile sağ uyluk iç yüz arasında oluşturulan tünelden geçirilerek siyatik sinirde oluşturulan defekt alana transpoze edildi. Defekte proksimalden distale doğru yön olacak şekilde yerleştirildi. Siyatik sinirin proksimali ve distali 2 mm içine geçecek şekilde epinöriumlarından 8.0 Nylon dikişler ile (Etilon, Monofilament polyamide 6 suture W2850, Ethicon Ltd, U.K) tespit edildi. Sonrasında insizyonlar 3.0 propylene dikişler yardımıyla sütüre edilerek onarıldı.

Grup 4 (Tuba Uterina Tubuler Flep, Ters Yön): Random seçilmiş diğer gruplardan sonra kalan son 10 rat ile 6. Grup oluşturuldu. Rat tuba uterinalarının histolojik yapısında bulunan

intramural fimbriaların yönü over-uterus yönünde doğru yön olarak kabul edildi. 1,4 cm'lik tuba uterina alanını besleyen pedikülü korunarak proksimal ve distalleri bağlanarak serbestlendi. Yönün belirlenmesi için proksimale işaret dikişi konuldu. Sağ abdomen ile sağ uyluk iç yüz arasında oluşturulan tünelden geçirilerek siyatik sinirde oluşturulan defekt alana transpoze edildi. Ters çevrildi. Defekte proksimalden distale ters yön olacak şekilde yerleştirildi. Siyatik sinirin proksimali ve distali 2 mm içine geçecek şekilde epinöriumlarından 8.0 Nylon dikişler ile (Etilon, Monofilament polyamide 6 suture W2850, Ethicon Ltd, U.K) tespit edildi. Sonrasında insizyonlar 3.0 propylene dikişler yardımıyla suture edilerek onarıldı.

Grup 5 (Tuba Uterina Tubuler Graft, Doğru Yön): Random seçilen 10 rat ile 3. Grup oluşturuldu. Yine 8 mm'lik siyatik sinir segmenti eksize edilerek 1 cm'lik sinir defekti oluşturuldu. Rat tuba uterinalarının histolojik yapısında bulunan intramural fimbriaların yönü over-uterus yönünde doğru yön olarak kabul edildi. 1.4 cm'lik tuba uterina tubuler grefti alınarak doğru yönde sinir proksimalinden distaline yerleştirildi. Siyatik sinirin proksimali ve distali 2 mm içine geçecek şekilde epinöriumlarından 8.0 Nylon dikişler ile (Etilon, Monofilament polyamide 6 suture W2850, Ethicon Ltd, U.K) tespit edildi. Sonrasında insizyonlar 3.0 propylene dikişler yardımıyla suture edilerek onarıldı.

Grup 6 (Tuba Uterina Tubuler Graft, Ters Yön): Random seçilen 10 rat ile 4. Grup oluşturuldu. 8 mm'lik siyatik sinir segmenti eksize edilerek 1 cm'lik sinir defekti oluşturuldu. Rat tuba uterinalarının histolojik yapısında bulunan intramural fimbriaların yönü over-uterus yönünde doğru yön olarak kabul edildi. Bu grupta ise alınan tuba uterina tubuler grefti ters çevrilerek defekte proksimal distal yönünde yerleştirildi. Siyatik sinirin proksimali ve distali 2 mm içine geçecek şekilde epinöriumlarından 8.0 Nylon dikişler ile (Etilon, Monofilament polyamide 6 suture W2850, Ethicon Ltd, U.K) tespit edildi. Sonrasında insizyonlar 3.0 propylene dikişler yardımıyla suture edilerek onarıldı.

3. 4 Rejenerasyonun Değerlendirilmesi

Sinir rejenerasyonu cerrahi işleminden 3 ay (90 gün) şu yöntemlerle değerlendirilmiştir:

1. Yürüyüş testi
2. Elektromyografi (EMG)
3. Işık mikroskopisi
4. Elektron Mikroskopisi

3. 4. 1 Yürüyüş Testi

3 aylık takip sonrasında çalışmadaki tüm sıçanlar 100x40x20 cm ebatlarında yürüyüş parkurunda yürütüldü. Baskı uzunluğu (PL): topuktan 3. Parmak ucuna olan mesafe. Parmak yaygınlığı (TS): 1. Ve 5. Parmak arasında ki mesafe. Ara parmak yaygınlığı (ITS): 2. Ve 4. Parmaklar arasındaki mesafe. Bu değerler kullanılarak Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFI) hesaplandı. SFI Medinaceli ve ark. tarafından sağlanan ve Bain ve ark. tarafından geliştirilen formülasyona göre hesaplandı. (131,132) Bu formül:

$$SFI= -38.3X ((EPL-NPL)/NPL) + 109.5 X ((ETS-NTS)/NTS + 13.3 X ((EIT-NIT)/NIT)- 8.8$$

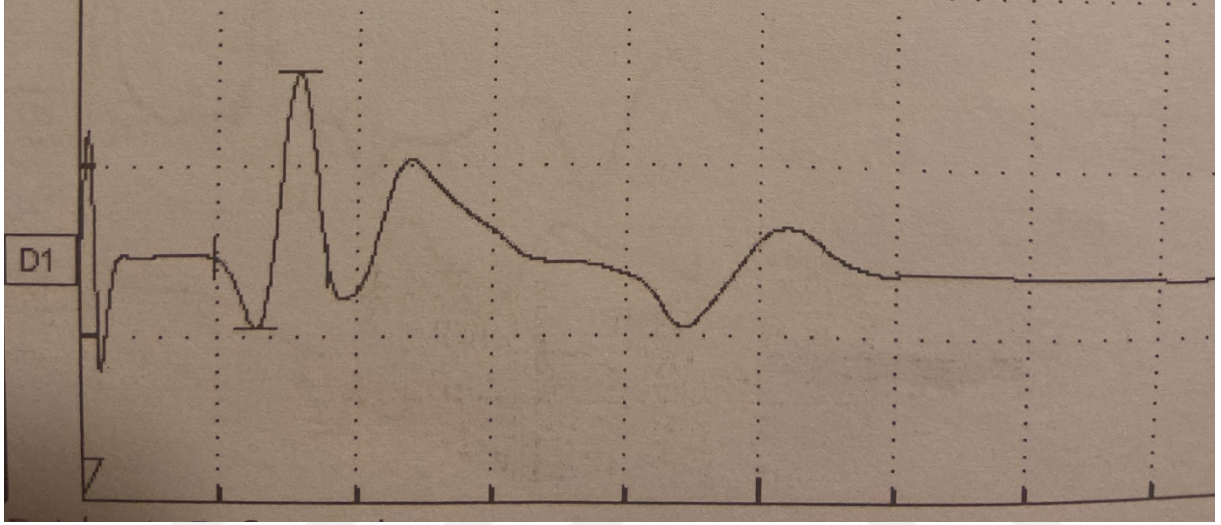
Bu indekse göre 0-100 arasında değerlendirilme yapılmaktadır ve 0'a yakın değerler fonksiyonel olarak daha iyi sonuçlardır.

3. 4. 2 Elektromyografi (EMG)

Elektrofizyolojik değerlendirme ve kayıt için konvansiyonel EMG cihazı (Synergy, Medelec, U.K.) kullanıldı. EMG değerlendirilmesi esnasında anestezi amacıyla myorelaksan ilaçlar kullanılmadı. Eski insizyondan girilerek gluteal kaslar eksplore edildi ve siyatik sinir eksplore edildi. Siyatik sinir ve üzerinde bulunan koaptasyon yapılan alanlar disseke edilerek serbestleştirildi. Bunun yanı sıra gastrocnemius ve soleus kasları eksplore edildi. Sinir uyarımı için ucu çengel şeklinde olan 2.5 mm aralıklı bir çift tungsten tel elektrot kullanıldı. Bu kaslarda

oluşan aksiyon potansiyelleri ölçümü için aktif elektrot kaslar üzerine yerleştirildi, topraklama hattı ise dorsal tarafta bir kasa yerleştirildi.

Siyatik sinir diseksiyonu sonrası diğer dokulardan 1-2 mm eleve edildi. Sinir proksimalinden 25-35 mA şiddetinde akım verildi. Oluşan aksiyon potansiyeli 'Evoked compound muscle action potential (CMAP)' ve CMAP eğrisi altında kalan alan bilgisayar ortamında hesaplandı ve istatistiksel olarak değerlendirilmeye alındı. (Şekil 8.)



Şekil 8. Gasrokinemius ve Soleus kaslarında oluşan CMAP eğrisi,(Eğrinin yüksekliği CMAP'ı, eğri altındaki alan değeri ise CMAP eğrisi altındaki alanı verir.)

3.4.3 Işık Mikroskopisi ile Değerlendirme

Sinir iyileşmesinin histolojik değerlendirilmesi için sinir kondüitlerinin ve sinir greftinin ortasından distale uzanan 0.5 cm'lik örnekler alındı. Bu preparatlar %10'luk formol çözeltisi ile fikse edildi. Fiksasyonu takiben örnek dokudan Mikrotom (Leica SM 2000R) ile sinir liflerine dik olacak şekilde 4 mikron kesitler alındı. Bu kesitler Hemotoksilen-Eozin ile boyandı. Olympus BX-46 ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Sinir rejenerasyonları bölgesindeki fibrozis, inflamasyon, vaskülerite yoğunluklarına göre 0-3 arasında skorlandı. Rejenerasyon alanında sinir liflerinin birleşip birleşmediği değerlendirildi ve sinir liflerinin düzenli ilerleyişi 0-3 arasında skorlandı.

3.4.4 Elektron Mikroskopisi ile Değerlendirme

Her gruptan 2'şer örnek alındı ve Scanning Elektron Mikroskopisi (SEM) ile değerlendirmeler yapıldı. SEM için alınan doku örnekleri %2.5'lik Gluteraldehit çözeltisi içerisinde 24 saat fikse edildi. Sonrasında Sorenson's Phosphate Buffer (SPB) çözeltisi ile yıkandı ve %1'lik Osmium Tetroksit çözeltisi ile 2 saat süre ile post fiksasyon işlemleri uygulandı. Bu işlemten sonra doku örnekleri yeniden SBP ile yıkandı ve sonrasında düşükten yükseğe doğru değişen Aseton konsanstrasyonlarında dehidrate edildi. Bu işlemten sonra doku örnekleri, 100 Angstrom kalınlıkta kaplanarak Jeol SEM ASID-10 taramalı elektron mikroskop ile 80 kilovoltluk akselerasyon voltajında incelendi. Dijital fotoğraflar çekilerek kayıt altına alındı. Deney gruplarından elde edilen tam ince kesitlerin elektron mikroskopik değerlendirmesinde ise bölgedeki aksonal yapılar, incelenen alanlarda kan damarlarının bulunuşu, miyelin kılıf yapısındaki değişimler, sitoplazmik ödem durumu, çekirdek ve mitokondri yapıları incelendi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 24.0 (USA) bilgisayar programına girildi. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenlerin analizinde Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için Bon Verroni düzeltmeler Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4. 1. Makroskopik değerlendirme ve Yürüyüş Testi

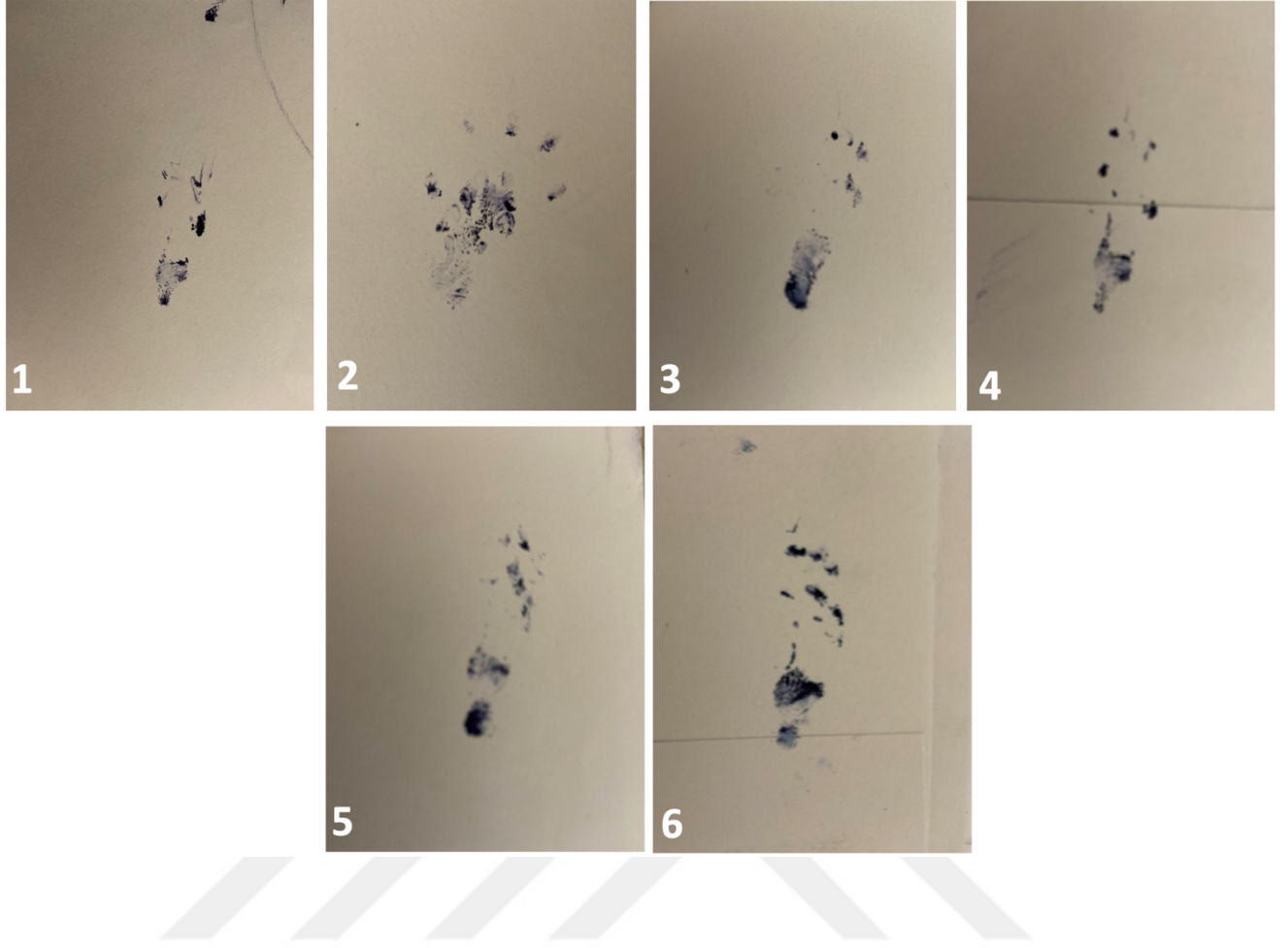
Cerrahi işlemlerden 3 ay sonra sıçanlara anestezi verilmeden önce yürüyüş testi yapılarak SFI hesaplandı. Sıçanların hiçbirinde bası yarası gözlenmedi. Cerrahi sahada ve insizyon hatlarında herhangi bir komplikasyona rastlanılmadı. Hatta tüyelerinin normal bir şekilde çıkması sonucu eski insizyon hatlarının saptanması güçtü.

3. ay sonunda anestezi altında yapılan eksplorasyonda cilt altında tüm sıçanlarda benzer oranda fibrozis saptandı. Siyatik sinir ve sinir kondüitlerin eksplorasyonu sonrasında Grup 5 ve 6'da 4'er kondüitin içerisinde homojenik jel kıvamında sıvıyla dolduğu, ve bu kondüitlerde kist formasyonu geliştiği gözlemlendi. Makroskopik değerlendirmede tüm gruplarda benzer ödem, inflamasyon ve fibrozis mevcuttu.

Grup 2,3,4,5 ve 6'da siyatik sinir diseksiyonu Grup 1'e göre daha rahat yapıldı. Aynı zamanda bu gruplarda ödem daha az gözlemlendi ve koaptasyon hatları rahatlıkla gözlenmekteydi. Hiçbirinde nöromaya rastlanılmadı.

Grup 3,4, 5 ve 6'da ödem ve fibrozis görülmesi Grup 2'ye göre bir miktar daha fazlaydı ancak diseksiyonu zorlaştıran ve engelleyen ölçüde değildi. Bu gruplarda görülen ödem ve fibrozis boyutu benzerdi.

Siyatik Sinir Fonksiyon İndeksi hesaplandı. Yürüme testinde değerlendirilen SFI sırasıyla: Grup 1'de 76.23, Grup 2'de 36.1 , Grup 3'te 52.75, Grup 4'te 51.79, Grup 5'te 45.54, Grup 6'da 46.79 olarak hesaplandı.(Tablo 1.) Bu indekse göre 0-100 arasında değerlendirilme yapılmaktadır ve 0'a yakın değerler fonksiyonel olarak daha iyi sonuçlardır. (Şekil 9.)



Şekil 9. Tüm grupların 3. Ay sonunda yürüyüş analizlerinin görünüşleri

4. 2. Elektromyografik Değerlendirme (EMG)

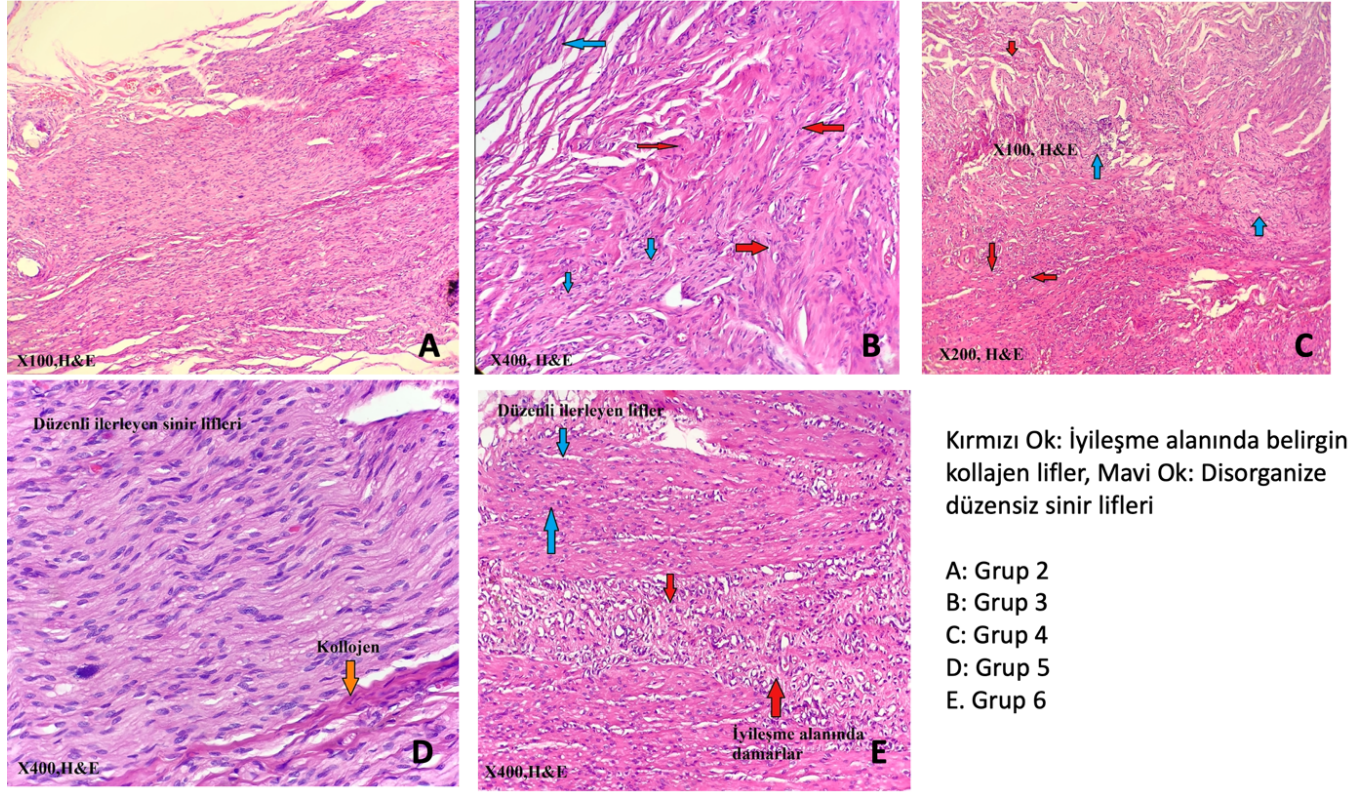
Materyal-metod bölümünde anlatıldığı üzere 25-35 mA arasında akım verilerek M. Gastrocnemius ve M. Soleus kaslarından elde edilen CMAP ve CMAP eğrisi altında kalan alan ölçüm değerleri karşılaştırıldı. CMAP ölçümleri için, Grup 1: 0 msec/mV, Grup 2: 9.3 msec/mV, Grup 3: 5,36 msec/mV, Grup 4: 6.97 msec/mV, Grup 5: 8.36 msec/mV, Grup 6: 8.74 msec/mV. CMAP eğrisi altında kalan alan ölçümlerinde ise bu değerler, Grup 1: 0 msec/mV, Grup 2: 15.51 msec/mV, Grup 3: 4.73 msec/mV, Grup 4: 5.67 msec/mV, Grup 5: 10.46 msec/mV, Grup 6: 10.14 msec/mV. (Tablo 1.)

4.3. Işık Mikroskopisi ile Değerlendirme

Elektromiyografik değerlendirmeden sonra tüm sıçanlardan alınan cerrahi işleme tabi tutulan siyatik sinirler alınıp %10'luk Formaldehit içerisinde konuldu. Burada sinir klavuz kanallarının orta noktasından geçen kesitlerle değerlendirmeler yapıldı. Fiksasyonu sonrası örnek dokudan Mikrotom (Leica SM 2000R) ile sinir liflerine dik olacak şekilde 4 mikron kesitler alınarak Hemotoksilen-Eozin ile boyandı. Olympus BX-46 ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Sinir rejenerasyonları bölgesindeki fibrozis, inflamasyon, vaskülerite yoğunluklarına göre 0-3 arasında skorlandı. Rejenerasyon alanında sinir liflerinin birleşip birleşmediği değerlendirildi ve sinir liflerinin düzenli ilerleyişi 0-3 arasında skorlandı. Grup 1'de herhangi bir sinir iyileşmesi olmadığından değerlendirmeye alınmadı. Grup 2'de düzenli sinir iyileşmesi 2.8, vasküler proliferasyon 2.8, fibrozis 0.8 ve inflamasyon 0.9 olarak hesaplandı.

Grup 3'te düzenli sinir iyileşmesi 1.3, vasküler proliferasyon 1.9, fibrozis 2.4 ve inflamasyon 2.1 olarak hesaplandı. Grup 4'te benzer özellikte sinir rejenerasyonu ile karşılaşıldı ve düzenli sinir iyileşmesi 1.2, vasküler proliferasyon 1.9, fibrozis 2.0 ve inflamasyon 2.1 olarak hesaplandı.

Grup 5 ve 6'da ise Grup 3 ve 4'e göre myelinli ve myelinsiz aksonlar daha rahat görülmekteydi ve aksonların düzenlenimleri daha homojen yapıdaydı. Grup 5'te düzenli sinir iyileşmesi 2.2, vasküler proliferasyon 2.5, fibrozis 1.3 ve inflamasyon 1.5 olarak hesaplandı. Grup 6'da ise düzenli sinir iyileşmesi 2.4, vasküler proliferasyon 2.3, fibrozis 1.2 ve inflamasyon 1.3 olarak hesaplandı. (Şekil 10., Tablo 1.)



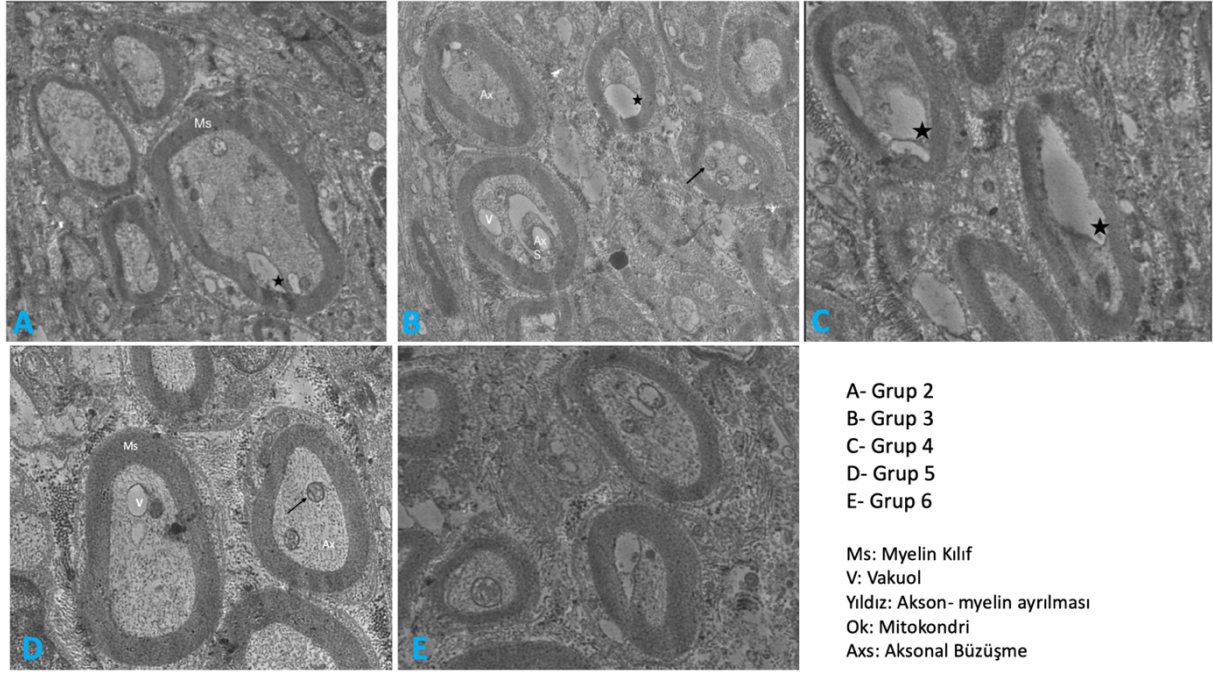
Şekil 10. Her bir gruptan Işık Mikroskobu görüntüleri

	SFI	CMAP- CMAP ALAN	DÜZENLİ SİNİR İYİLEŞMESİ	VASKÜLER PROLİFERASYON	FİBROZİS	İNFLAMASYON
GRUP 1	76,13	0 - 0	-	-	-	-
GRUP 2	36,73	9,3 – 15,51	2,8	2,8	0,8	0,9
GRUP 3	52,75	5,36 – 4,73	1,3	1,9	2,4	2,1
GRUP 4	51,79	6,97- 5,67	1,2	1,9	2,0	2,1
GRUP 5	45,54	8,36 – 10, 46	2,2	2,5	1,3	1,5
GRUP 6	46,79	8,74 - 10,14	2,4	2,3	1,2	1,3

Tablo 1. Grupların SFI, CMAP-CMAP eğrileri altında kalan alan, Düzenli Sinir İyileşmesi, Vasküler Proliferasyon, Fibrozis, İnflamasyon değerleri ortalamaları.

4. 4. Elektron Mikroskopisi

Gruplardaki sinir rejenerasyonlarını değerlendirmek amacıyla Scanning Elektron Mikroskopisi (SEM) ile görüntüler elde edildi. Burada Schwann hücre yapısı, miyelin üretimi, miyelin kalınlığı, akson miktarı ve düzeni değerlendirildi. Sinir alanından elde edilen TEM kesitleri ultrayapısal olarak değerlendirildiğinde Grup 2’de aksonlar organize ve koyu boyanmış, sağlıklı bir morfolojide izlenirken, myelinize sinir sayısı diğer gruplardan daha fazlaydı. Grup 5 ve 6’ya ait TEM mikrografları, miyelin ve akson yapılarının oldukça düzenli ve kan damarlarının bol bulunduğunu gösterdi ve Grup 3 ve 4’e göre myelinize sinir sayımı daha fazlaydı. Ayrıca, Grup 3 ve 4’te tuba uterinadaki lümen epitel hücreleri ise Grup 5 ve 6’dakilere kıyasla daha organize ve sağlıklı bir morfolojide izlendi. Grup 5 ve 6 ile Grup 3 ve 4’e ait ultrayapısal bulgular kendi aralarında benzer bir morfoloji sergiledi. (Şekil 11.)



Şekil 11. Her bir grubun SEM görüntüsü

5. TARTIŞMA

Periferik sinir sistemi yaralanmaları günümüz toplumunda sık görülen yaralanmalardır. Periferik sinir sistemi yaralanmasına sekonder olarak uç organda duyuşsal yada motor kayıplar gelişmekte bu da vücut fonksiyonlarını olumsuz şekilde etkilemektedir. Sinir onarımının mümkün olan en kısa zamanda gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Sinir uçlarının karşılıklı gelmediğı durumlarda bu defekt bölgesi sinir greftleri, sinir allogreftleri, sinir kılavuz kanalları (doğal yada sentetik) ile rekonstrükte edilmektedir.

Periferik sinir devamlılığının sağlanması için kullanılan ve sonuçlarına en güvenilir yöntem sinir grefti uygulamasıdır. Sinir grefti uygulaması periferik sinir rekonstrüksiyonlarında altın standarttır (25,72,76,90,133-137). Fakat alınabilecek sinirin sınırlı olması ve dōnor alan morbitidesi yaratması sinir grefti uygulamasını kısıtlamaktadır.

Sinir kılavuz kanalları üzerine çalışmalar 1880'den itibaren başlamış, arter, ven, kas, kıkırdak, organik ve organik olmayan materyaller (gelatin, metal, plastik) sinir kılavuz kanalları oluşturulmaya çalışılmıştır (84-90). Williams ve ark. (89) siyatik sinirde 1 cm'lik defekte silikon sinir kılavuz kanalları ile yaptığı koaptasyon çalışmaları sinir kılavuz kanallarındaki sinir rejenerasyonun mekanizmasının açığa kavuşturulmasında önem arz etmiş ve bundan sonra yapılacak sinir kılavuz kanalı çalışmalarına ışık tutmuştur.

Periferik sinir sistemini ilgilendiren travma, kitle, cerrahi komplikasyonlar gibi nedenler sonucu meydana gelen morbiditeler tıp biliminde çözümünü bekleyen sorunlar içerisinde önemli bir yere sahiptir. Periferik sinir onarımı son iki yüz yıldır gerçekleştirilmektedir ve periferik sinir sisteminin rejenerasyonuna yönelik ilk hipotezler 14. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Günümüzde halen periferik sinir onarımının bilinmeyen yönleri araştırılarak tıp literatürüne kazandırılmakla birlikte gizemini koruyan soruların çözümü araştırılmaktadır. Periferik sinirleri onarımlarının temelinde gerginlik yaratılmadan zarar görmemiş epinörium ve fasiküllerin uc uca getirilmesi

gerekmektedir. Aksi takdirde koaptasyon esnasında fasiküller birbiri üzerinde kıvrılır ve beklenen rejenerasyon sağlanamamaktadır(17). Bu bilgiler ışığında periferik sinir defektleri, gerek cerrahi öncesi gerekse de onarıma uygun sinir uçları elde etmek amacıyla trimlenmesi sonrası oluşabilmektedir. Periferik sinir onarımı cerrahisinde otojen ve sentetik materyaller sinir kondüiti olarak kullanılabilir. Sinir kondüiti olarak kullanılan otojen materyallerin hepsi şimdiye kadar greft olarak kullanılmıştır. Çalışmamız sinir kondüiti olarak vaskülerize pediküllü tuba uterina segmentinin flep olarak kullanılması amacıyla sham ve çalışma gruplarıyla birlikte toplamda 60 adet sıçanın cerrahi operasyonunu ve takibini kapsamaktadır. Periferik sinir onarımı cerrahisinde otojen materyaller olan; arter, ven, kas, tendon, amnion, mezotelyum, psödosinovyal kılıf literatürde greft olarak kullanıldığı yer almaktadır. Bununla birlikte silikon gibi erimeyen sentetik materyaller ile kollajen, jelatin, hyalüronik asit, poliglikolik asit, poli-L-Laktid Glikolik Asit (PLGA), polyester, kopolyester, aljinat içerikli eriyen sentetik materyaller de literatürde periferik sinir onarımında kullanılan sinir kondüiti olarak yer almaktadır. (20) Gerek otolog greftlerin gerekse sentetik materyallerin birbirine karşı çeşitli avantajları ve dezavantajları ile ilgili çalışmalara literatürde rastlanmaktadır. Sinir kondüiti olarak kullanılan otojen materyallerin hepsi greft olarak kullanılmıştır. 1993 yılında Ozcan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada insan amniyon zarı ratların inferior epigastrik arterinin beslediği alana greft olarak konulmuş neovaskülarizasyon gelişimi sonrası flep şeklinde kaldırılarak sinir kondüiti olarak kullanılmıştır.(27) Tıp literatüründe hiçbir canlıda kendi dokuları kullanılarak vaskülerize pediküllü flep şeklinde sinir kondüiti kullanılmamıştır. Çalışmamızda dişi ratların **tuba uterinalarının** 1.4 cm'lik kısmı vaskülerize pediküllü flep olarak kaldırılıp uyluk medial yüzünden geçirilerek siyatik sinirde oluşturulan 1 cm'lik defekte getirilmiştir.

Son yıllarda, sinir kondütleri klinik pratikte kullanılmaktadır ve periferik sinir yaralanmalarında anlamlı derecede fonksiyonel iyileşme sağlanmaktadır (6,7,88,91,93,107).

Üç cm altındaki sinir defektlerinde, sinir kondüiti olarak otolog ven greftlerinin kullanıldığı ve chitosan/PGA sinir klavuzlarının kullanıldığı fonksiyonel iyileşmenin bildirildiği çalışmalara rastlamak mümkündür (138). Biyomühendislik ve nanoteknolojik gelişmeler biobozunur nanomateriyallerin yeni sinir kondüitleri olarak kullanılmasını olanak sağlayacaktır. Bununla birlikte doku, hücre ve genetik mühendislik sayesinde kondüitler içerisine kök hücrelerin bulunduğu destek hücrelerinin eklenmesi veya sinir rejenerasyonunu artırabilecek çeşitli lümen yapılarının üretilmesi mümkün olacaktır. Çalışmamızda, sıçan tuba uterinalarında bulunan motil silyalı yapıların ve yönlerinin, lümen epitelinden salgılanan spermium ve ovarium yaşaması için salgılanan moleküllerin sinir rejenerasyonuna katkıda bulunup bulunmayacağı araştırıldı. Ancak 3 aylık takip sonucunda incelenen patoloji materyallerinde flep gruplarında (Grup 3, 4) toplam 20 sıçandan 8'inde ciddi derecede kistik oluşumlar olduğu gözlemlendi. Bunun nedeninin lümen epiteli salgılarının dışarıya direne olmaması olarak düşünüldü.

Bununla birlikte, EMG değerlendirmesi sakrifikasyon öncesinde yapıldığı için hangi sıçanda kistik oluşumların olup olmadığı bilinmemekteydi ve tüm sıçanlar değerlendirmeye dahil edildi. Herhangi bir hayvan çalışma dışı bırakılmadı. Böylece, istatistiksel incelemelerde gruplar arasında yan tutmayı önlemek için tüm sonuçlar (kistik oluşum olsun olmasın) değerlendirmeye alındı.

Bu çalışmada sıçanlarda tuba uterina tübüler flebinin lümen epitelinin salgısal fonksiyonları nedeniyle ortaya çıkan kistik oluşumların greft gruplarına göre başarılı olmayan sonuçları ortaya çıkardığını, ancak teknolojik gelişmelerle birlikte tuba uterina lümen epitelinin silyalı yapılarının sentetik materyallere yeni bir model olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Bu çalışmada pediküllü tuba uterina túbüler flebinin ve tuba uterina túbüler greftinin periferik sinir sistemi rejenerasyonunda etkinlikleri değerlendirildi. Tuba uterina túbüler kondüitinin greft olarak aktarılmasının flep olarak aktarılmasına göre sinir rejenerasyonu üzerine etkisinde daha başarılı olduğu ve silyalı yapıların yönünün bu sonuç üzerinde anlamlı etkilerinin olmadığı saptandı.



7. KAYNAKLAR

1. Shenaq SM, Kim JYS. Repair and grafting of peripheral nevre. In: Mathes SJ, editor. Plastic surgery. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Vol.1:719–43.
2. Winograd JM, Mackinnon SE. Peripheral nevre 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 PlasticSurgery. 1990; 4: 91-104.
4. Merle M, de Medinaceli L. Primary nerve repair in the upper limb. Our preferred methods: theory and practical applications. Hand Clin. 1992;8(3):575-86.
5. Trehan SK, Model Z, Lee SK. Nerve repair and nerve grafting. Hand Clin. 2016;32(2):119-25.
6. Safa B, Buncke G. Autograft Substitutes: Conduits and processed nerve allografts. Hand Clin. 2016;32(2):127-40.
7. Lin MY, Manzano G, Gupta R. Nerve allografts and conduits in peripheral nerve repair. Hand Clin. 2013;29(3):331-48
8. Choi J, Kim JH, Jang JW et al. Decellularized sciatic nerve matrix as a biodegradable conduit for peripheral nerve regeneration. Neural Regen Res. 2018;13(10):1796-1803.
9. Menovsky T., Beek J.F., Laser, Fibrin Glue, or Suture Repair of Peripheral Nerves: a Comparative Functional, Histological, and Morphometric Study in the Rat Sciatic Nerve, Journal of Neurosurgery 2001; 95: 694-99.
10. Almquist E.E., Nerve Repair by Laser, The Orthopedic Clinics of North America, 1988; 19: 201-208.

11. Cockett S., Kiernan J., Acceleration of Peripheral Nervous Regeneration in the Rat by Exogenous Triiodothyronine, *Experimental Neurology* 1973; 39: 389-94.
12. Fischer D.W., Beggs J.L., Kenshalo D.L., Shetter A.G., Comparative Study of Microepineurial Anastomoses with the Use of CO₂ Laser and Suture Techniques in Rat Sciatic Nerves: Part 1, *Neurosurgery*, 1985; 17: 300-08.
13. Seyed Foroutan K, Khodarahmi A, Alavi H et al. Bone marrow mesenchymal stem cell and vein conduit on sciatic nerve repair in rats. *Trauma Mon.* 2015;20(1):e23325.
14. Sabongi RG, Fernandes M, Dos Santos JB. Peripheral nerve regeneration with conduits: use of vein tubes. *Neural Regen Res.* 2015;10(4):529-33.
15. Arda MS, Koçman EA, Özkara E et al. Can a Small Intestine Segment Be an Alternative Biological Conduit for Peripheral Nerve Regeneration? *Balkan Med J.* 2017;34(3):246-254.
16. Sahin C, Karagoz H, Kulahci Y et al. Minced nerve tissue in vein grafts used as conduits in rat tibial nerves. *Ann Plast Surg.* 2014;73(5):540-6.
17. Junguiera L.C, Carneiro J, Kelley R.O, Basic histology, Nerve tissue, s 163-194, 7 th ed. Appleton, Lange 1992
18. Taner D Fonksiyonel Anatomi, Sinir sistemi hakkında temel bilgiler, s 32-39 Ankara 1996
19. Goldstein B. Anatomy of the peripheral nervous system. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2001 May;12(2):207-36.
20. Snell RS, Organization of the nervous system. *Clinical Neuroanatomy* Boston, Little Brown, 1992, s 1
21. Catala M, Kubis N. Groos anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:29-41
22. Bell MA, Weddell AG, A descriptive study of the blood vessels of the sciatic nerve in the rat, man and other mammals. *Brain*,107; 871,1984

23. Salzer JL. Schwann cell myelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(8):a020529.
24. Boullerne AI. The history of myelin. *Exp Neurol.* 2016 ;283(Pt B):431-45.
25. Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ at all. *Grabb-Smith's Plastic Surgery, Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts*, s 73-83, 6 th ed. Lippincott- Williams- Wilkins 2007.
26. Sunderland S, Bradley KC. The perineurium of peripheral nerves. *Anat Rec.* 1952 Jun;113(2):125-41.
27. William PL, Warwick R, Dyson M, *Grays anatomy. Nerve system s 28* Philadelphia; Saunders 1989
28. Bullock J, Boyle J, Wang MB. *Circulatory system physiology*, Baltimore William-Wilkins 1994
29. Fu YS, Gordon T, *The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration*, *Molecular Neurobiology*, 14; 67-116 , 1997
30. Clarke D, Richardson P. Peripheral nerve injury. *Curr Opin Neurol.* 1994;7(5):415-21
31. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus.* 2004;16(5):E1.
32. Mackinnon SE, Delon AL, *Surgery of the peripheral nerve*, s 1, New York Thime, 1988.
33. Nachemson AK, Hansson HA, Lundborg G. Neurotropism in nerve regeneration: an immunohistochemical study. *Acta Physiol Scand.* 1988;133(2):139-48.
34. Kumar A, Brockes JP. Nerve dependence in tissue, organ, and appendage regeneration. *Trends Neurosci.* 2012;35(11):691-9.
35. Brushart TM, Seiler WD, Selective reinnervation of distal motor stumps by peripheral motor axons, *Exp Neurol*, 97; 289-300; 1987
36. Strauch B, Lang A, Ferder M, The ten test, *PRS*, 99; 1074-78; 1997
37. Seddon HJ, War injuries of peripheral nevre, *Br J War Surg*, 325; 1947

38. Sunderland S, Nerves and nerve injuries, 2.th Churchill, Livingstone, New York, 1978
39. Davis EN, Chung KC. The Tinel sign: a historical perspective. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Aug;114(2):494-9.
40. Moldaver J. Tinel's sign. Its characteristics and significance. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60(3):412-4
41. Farkas JE, Monaghan JR. A brief of the study of nerve dependent regeneration. *Neurogenesis (Austin).* 2017;4(1):e1302216.
42. Cruikshank W, Experiments on the nerves particulary on their reproductions, *Philos Trans Soc, London,* 85-190, 1795.
43. Haington J, An experimental injury concerning the reproduction of nerves, *Philos Trans R Soc, London,* 85-190, 1775.
44. Müller J, Elements of physiology, Taylor&Walton, London, 1842
45. Ochs SA, Brief history of nerve repair and regeneration, Ed.Jewet DL Mosby, 1980
46. Mitchell SW, Injuries of nerves , Lippincot, Philadelphia, 1872
47. Hoffmann P, Buck-Gramcko D, Lubahn JD. The Hoffman-Tinel sign. 1915. *J Hand Surg Br.* 1993 Dec;18(6):800-5.
48. Seddon HJ, War injuries of peripheral nerves, *Br J Surg War Surg* 2;325, 1948
- 49- Woodhall B, Nulsen FE, White JS, Neurosurgical implications, Peripheral nerve regeneration, A fallow-up study of 3656 World War 2 injuries. *Medical Monograph,* Washington DS, 1956.
50. Wang E, Inaba K, Byerly S, Escamilla D, Cho J, Carey J, Stevanovic M, Ghiassi A, Demetriades D. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(5):875-881.
51. Dahlin LB. The role of timing in nerve reconstruction. *Int Rev Neurobiol.* 2013;109:151-64

52. Lipinski LJ, Spinner RJ. Neurolysis, neurectomy, and nerve repair/reconstruction for chronic pain. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25(4):777-87.
53. Ducker TB, Klempke LG, Hayes GJ, The metabolic background of peripheral nerve surgery, *J Neurosurg* , 270; 30, 1969
54. McQuarrie I, Idzikowski C. _njuries to peripheral nerves, Mosby, St Louis 802, 1988
55. Hatano E. A comparative study on primary and secondary nerve repair. *Plast Reconstr Surg.* 1981;68(5):760-7.
56. Vuursteen PJ, Bloem JJ. Primary versus secondary nerve repair: a review of the literature. *Arch Chir Neerl.* 1978;30(1):21-8.
57. Allan CH. Functional results of primary nerve repair. *Hand Clin.* 2000 ;16(1):67-72.
58. Zuniga JR, O'Connor B. Primary and secondary microneuroanastomotic repair of the mental nerve in the rat. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987 Aug;16(4):465-72.
59. Birch R, Raji ARM, Repair of median and ulnar nerves, Primary suture is best, *J Bone Joint Surg* 69B; 625; 1991
60. March D, Barton N, Does use of the operating microscope improve results of peripheral nerve suture?, *J Bone Joint Surg*, 69B; 625; 1987
61. Merle M, Amend P, Cour C, et al. Microsurgical repair of peripheral nerve lesions, *Periph Nerve Repair Regen*, 2; 17; 1986
62. Vastamaki M, Kalio PK, Solonen KA, The results of secondary microsurgical repair of ulnar nerve injury, *J Hand Surg*, 18B; 323; 1993
63. De Mediaceli L, Seaber AV, Experimental nerve reconnection; Importance of initial repair, *Microsurgery*, 10; 56; 1989
64. Zhong Y, Wang L, Dong J et al. Three-dimensional Reconstruction of Peripheral Nerve Internal Fascicular Groups. *Sci Rep.* 2015;5:17168

65. Brill NA, Tyler DJ. Quantification of human upper extremity nerves and fascicular anatomy. *Muscle Nerve*. 2017;56(3):463-471.
66. Delgado-Martínez I, Badia J, Pascual-Font A et al. Fascicular topography of the human median nerve for neuroprosthetic surgery. *Front Neurosci*. 2016;10:286.
67. Wise AJ, Topuzoglu C, Davis P, A comparative analysis of macro and microsurgical neurohaphy technics, *Am J Surg* ,117; 566; 1969
68. Siemionow M, Brzezicki G. Chapter 8: Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol*. 2009;87:141-72.
69. Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB et al. Peripheral nerve repair and reconstruction. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(23):2144-51.
70. Matsuyama T, Mackay M, Midha R. Peripheral nerve repair and grafting techniques: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000;40(4):187-99.
71. Kline DG, Hudson AR, Bratton BR. Experimental study of fascicular nerve repair with and without epineural closure. *J Neurosurg*. 1981;54(4):513-20.
72. Miller EM, An experimental study to determine the strength of the suture line, *Arch Surg*, 2; 927; 1987
73. Strauch B, Goldberg N, Herman CK. Sural nerve harvest: anatomy and technique. *J Reconstr Microsurg*. 2005;21(2):133-6.
74. Higgins JP, Fisher S, Serletti JM et al. Assessment of nerve graft donor sites used for reconstruction of traumatic digital nerve defect. *J Hand Surg Am*. 2002;27(2):286-92.
75. Hayashida K, Hiroto S, Morooka S, Kuwabara K, Fujioka M. The vascularized sural nerve graft based on a peroneal artery for reconstruction of the inferior alveolar nerve defect. *Microsurgery*. 2015 Mar;35(3):244-8.
76. Grenn DP, Hotchkiss RN, Peterson WC, Nerve repair and grafting Grenn's Operative Hand Surgery, s1075-1112, Elsevier ,Churcill, Livingstone, 2005

77. Makkinnon SE, Revitalied the use of allograft in a case of extensive loss of tibial nerve in a 12 years old , Grabb & Smith's Plastic Surgery, 2007
78. Sabongi RG, De Rizzo LA, Fernandes M et al. Nerve regeneration: is there an alternative to nervous graft? J Reconstr Microsurg. 2014;30(9):607-16
79. Colen KL, Choi M, Chiu DT. Nerve grafts and conduits. Plast Reconstr Surg. 2009;124(6 Suppl):e386-94.
80. Butler DP, Johal KS, Wicks CE et al. Objective sensory and functional outcomes at the donor site following endoscopic-assisted sural nerve harvest. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2017;70(5):659-665.
81. Ijpma FF, Nicolai JP, Meek MF. Sural nerve donor-site morbidity: thirty-four years of follow-up. Ann Plast Surg. 2006;57(4):391-5.
82. Bassilios Habre S, Bond G et al. The surgical management of nerve gaps: Present and Future. Ann Plast Surg. 2018;80(3):252-261
83. Gluck T, Ueber neuroplastik auf dem wege der transplantations, Arch Klin Chir, 25; 606-16; 1880
84. Buenger OV, Ueber die degenerations und regenerations vergaenge am nerven nach veletzumen, Beitr Pathol Anat. 10; 321-28; 1891
85. Formatti C, Zur technik der nervennaht, Arch Klin Chirc 73; 643; 1904
86. Nageotte J, le processus de la cicatrisation des nerfs, C R Soc Biol, (Paris) 78; 249-53; 1915
87. Platt H, On the results of bridging gaps in injured nerve trunks by autogenous fascial tubulization and autogenous nerve grafts, Br J Surg, 7; 384-389; 1919-1920
88. Braga Silva J, Marchese GM, Cauduro CG et al. Nerve conduits for treating peripheral nerve injuries: A systemic literature review. Hand Surg Rehabil. 2017;36(2):71-85.

89. Williams LR, Longo FM, Powel HC et al. Spatial temporal process of peripheral nerve regenerations within a silicone chamber; parameters for assay, *J Comp Neurol*, 218; 460-70; 1983
90. Hudson TW, Evans GRD, Schmidt CE, Engineering strategies for peripheral nerve repair, *Clin in Plast Surgery*, 26; 4; 1999
- 91- Chiu DTW ,Strauch B, A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less, *Plast Reconstr Surgery*, 86: 934-938; 1990
- 92- Chiu DTW, Janecker I, Krizck TJ, Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration, *Surgery*, 91; 226-33; 1982
- 93- Chiu DTW, Lowelace RE, Yu LT, Comparative electrophysiologic evaluation of nerve grafts and autogenous vein grafts as a nerve conduits, *J Reconstr Microsurg*, 4; 303-9; 1988
94. Sabongi RG, Fernandes M, Dos Santos JB. Peripheral nerve regeneration with conduits: use of vein tubes. *Neural Regen Res*. 2015;10(4):529-33.
95. Tang JB. Vein conduits with interposition of nerve tissue for peripheral nerve defects. *J Reconstr Microsurg*. 1995;11(1):21-6.
96. Ahmad I, Akhtar MS. Use of vein conduit and isolated nerve graft in peripheral nerve repair: a comparative study. *Plast Surg Int*. 2014;2014:587968.
97. Brunelli GA, Battison B, Vigasio A, et al. Bridging nerve defects with combined skeletal muscle and vein conduits, *Microsurgery* 14; 247-251; 1993
98. Manoli T, Schulz L, Stahl S et al. Evaluation of sensory recovery after reconstruction of digital nerves of the hand using muscle-in-vein conduits in comparison to nerve suture or nerve autografting. *Microsurgery*. 2014;34(8):608-15.
99. Cajal SR, Degeneration and regeneration of nervous system, vol 1, London, Oxford University Press, 1928

100. Gontika I, Katsimpoulas M, Antoniou E et al. Decellularized Human Umbilical Artery Used as Nerve Conduit. *Bioengineering (Basel)*. 2018 Nov 21;5(4).
101. Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, et al. Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm; early results from a prospective randomized clinical study, *J Hand Surgery (Am)*, 22; 99-106; 1997
102. Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, et al. Nerve regeneration in silicone chambers; Influence of gap length and of distal stump components, *Exp Neurol*, 76; 361-75; 1982
103. Merle M, Dellon AL, Campbell JN, Chang PS, Complications from silicon-polymer intubulation of nerves. *Microsurgery*, 10; 130-33; 1989
104. Dellon AL, Use of silicone tube for the reconstruction of nerve injury, *J Hand Surgery (Br)*, 19; 271-72 ; 1994
105. Fields RD, Ellisman MH, Axons regenerated through silicone tube splices; Conduction properties, *Exp Neurol* ,92; 48-60; 1986
106. Kim BS, Yoo JJ, Atala A, Peripheral nerve regeneration using acellular nerve grafts, *J Biomed Mater Res*, 68A; 201-09: 2004
107. Rebowe R, Rogers A, Yang X, Kundu SC, Smith TL, Li Z. Nerve repair with nerve conduits: Problems, solutions, and future. *J Hand Microsurg*. 2018;10(2):61-65.
108. Mackinnon SE, Dellon AL, Clinical nerve reconstruction with bioabsorbable polyglycolic tube, *Plast Reconstr Surg*, 106; 419-24;1990
109. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans, *Plast Reconst Surgery*, 106; 1036-45; 2000
110. Aebischer P, Salessiotis AN, Winn SR Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gap, *J Neurosci Res*, 23; 282-289;1989

111. Camarata PJ, Suryanarayanan R, Turner RA, Sustained release of nerve growth factor from biodegradable polymer microspheres, *Neurosurgery*, 30; 313-19; 1992
112. Ho PR, Coan GM, Cheng ET, Repair with collagen tubules linked with brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor in a rat sciatic nerve model, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 124; 761- 66; 1998
113. Yang Y, Laporte DL, Rivers C, et al. Neurotrophin releasing single and multiple lumen nerve conduits, *J of Controlled Release*, 104; 433-446; 2005
114. Aebischer P, Valentine RF, Dario P, Piezoelectric guidance channels enhance regeneration in the Mouse sciatic nerve after axotomy, *Brain Res*, 454; 179-187; 1987
115. Valentine RF, Vargo TG, Gardella JG, Electrically charged polymeric substrates enhance nerve fibre outgrowth in vitro, *Biomaterials*, 13; 183-190; 1992
116. Borgens RB, Electrically mediated regeneration and guidance of adult mammalian spinal axons into polymeric channels, *Neurosci*, 91(1); 251-264; 1999
117. Tong X, Hirai K, Shimada H, et al. Sciatic nerve regeneration navigated by laminin-fibronectin double coated biodegradable collagen grafts in rats, *Brain Res*, 663; 155-162; 1994
118. Lundborg G, Dahlin L, Dohi D, et al. A new type of bioartificial nerve graft for bridging extended defects in nerves, *J Hand Surg (Br)*, 22; 229-303 ; 1997
119. Tranquillo RT, Girton TS, Bromberek BA, Magnetically orientated tissue equivalent tubes, *Biomaterials*, 17; 349-357; 1996
120. Brown RE, Eedman D, Lyons SF, The use of cultured Schwann cells in nerve repair in a rabbit hind-limb model, *J Reconst Microsurgery*, 12; 149-152; 1996
121. Guenard V, Kleitman N, Morrissey TK, Syngenic schwann cells derivated from adult nerves seeded in semipermeable guidance channels enhance peripheral nerve regenerations. *J Neurosci*, 12; 3310-20 ; 1992

122. Heath CA, Rutkowski GE, The development of bioartificial nerve grafts for peripheral nerve regeneration, *Trends Biotechnol*, 16; 163-68; 1998
123. Frostick SP, Qi Yin, Graham JK, Schwann cells, neurotrophic factors and peripheral nerve regenerations, *Microsurgery*, 18; 397-405; 1998
124. Türker KS. Electromyography: some methodological problems and issues. *Phys Ther*. 1993 Oct;73(10):698-710.
125. Kamen G, Caldwell GE. Physiology and interpretation of the electromyogram. *J Clin Neurophysiol*. 1996 Sep;13(5):366-84.
126. Rainbault J, Contribution of clinical neurophysiology in the studies of lesion and regeneration of peripheral nerves, *J Microsurg*, 3; 161;1981.
127. Brallier F, Electromyography; its use and misuse in peripheral nerve injuries, *Ortop Clin North Am*, 12; 229; 1981
128. Stewart JD. Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance. *Muscle Nerve*. 2003;28(5):525-41.
129. Asato F, Butler M, Blomberg H et al. Variation in rat sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic. *J Peripher Nerv Syst*. 2000;5(1):19-21.
130. Boyd KL, Muehlenbachs A, Rendi MH et al. 2017. Female Reproductive System: In: Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS. *Comparative Anatomy and Histology A Mouse, Rat, Human Atlas*. 2th ed. London: Elsevier , pp 303-314.
131. de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol* 1982;77:634–643. 132 .
132. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:129–138.
133. Taras JS, Nanavati V, Steelman P, Nerve conduits, *J of Hand Therapy* 18; 2; Apr-Jun 2005
134. Millesi H, Nerve grafting, *Clin Plast Surgery*, 11; 105-113; 1984

135. Orutguela ME, Wood MB, Cahil DR. Anatomy of the sural nerve complex J Hand Surgery (Am) 12; 1119-23; 1987
136. Rappaport WD, Valente J, Hunter CG, Clinical utilization and complications of sural nerve biopsy, Am J Surg 166; 252-56; 1993
137. Stanifort P, Fisher TR, the effects of sural nerve excision in autogenous nerve grafting, Hand ,10;187-90; 1978
138. Dadaci M, Bölgen N, Sönmez E et al. Evaluation of the effectiveness of biodegradable electrospun caprolactone and poly(Lactic acid- ϵ -caprolactone) nerve conduits for peripheral nerve regenerations in a rat sciatic nerve defect model. Turk J Med Sci. 2016;46(2):539-48.