

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

Periferik Sinir Onarımında Yeni Teknik: Onarım Hattında Yeni Nörovasküler İlişkinin Kurulması (Neo-Nörovaskülarizasyon) Sinir İyileşmesi ve Kas Atrofisi Üzerindeki Etkisi

Dr. Moath ZUHOOR

UZMANLIK TEZİ

KONYA

2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

Periferik Sinir Onarımında Yeni Teknik: Onarım Hattında Yeni Nörovasküler İlişkinin Kurulması (Neo-Nörovaskülarizasyon) Sinir İyileşmesi ve Kas Atrofisi Üzerindeki Etkisi

Dr. Moath ZUHOUR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. BİLSEV İNCE

KONYA

2023

TEŞEKKÜR

Mesleki hayatım boyunca kullanacağım eğitimi aktardığı ve tecrübelerini esirgmeden paylaştığı için bir ömür minnettar kalacağım **tüm Hocalarıma**,

Geçmişten günümüze kadar edindiği devasa tecrübelerini bizimle her fırsatta paylaştığı için, kliniğimizin kurucusu Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Nedim Savacı**'ya,

Bilimde sürekli bir adım önde olmayı öğreten, başkalarının ne yapabildiği değil de bizim ne yapabileceğimizi düşünmemiz gerektiği felsefesini aşıl原因an, hem akademik hem de cerrahi yeteneğiyle bize benzersiz fırsatlar sunan, tez danışmanım olan Sayın **Prof. Dr. Bilse İnce**'ye,

Hastaya yaklaşımında önce zarar verme etiğinin tecelli ettiği, komplikasyon olduğunda yanına koştuğumuz ve engin tecrübesiyle her soruna çözüm bulan, bize ağbeylik ve hatta bazı durumlarda babalık yapan, Sayın **Prof. Dr. Mehmet Dadacı**'ya,

Tecrübesiyle birlikte güzel duygularını bizimle paylaşan, üzüntüye kapıldığımızda bize moral veren ve konuda destek veren, ustalığı sayesinde Plastik cerrahi alanında bize ufuk katan Sayın **Prof. Dr. Zeynep Altuntaş**'a,

Tez çalışmamın histopatolojik değerlendirmesini yapan Sayın **Doç.Dr. Pembe Oltulu**'ya, istatistiksel analizlerini yapan Sayın **Doç. Dr. Mehmet Uyar**'a, TEM analizini gerçekleştiren **Prof.Dr. İlknur Dağ**'a,

Asistanlık sürecim boyunca bana bildiklerini aktaran ve ağbeylik yapan **Dr. İlker Uyar**'a, **Dr. Mehmet Emin Cem Yıldırım**'a, **Dr.Majid İsmayılzade**'e, **Dr.Orkun Uyanık**'a, **Dr. Münür Selçuk Kendir**'e, **Dr. Zikrullah Baycar**'a, **Dr. Pınar Öztürk**'e ve eşkıdemlerim **Dr.Arda Soylu**'a, **Dr.Mahmut Tekecik**'e, ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, **Dr. Hayri Nurşen**'e, **Dr.Erdem Zuhul**'a, **Dr.Orhan Gök**'e, **Dr.Melkihan Tatar**'a, **Dr.Ahmet Koyuncu**'a, **Dr. Dr.Yiğit Kaya**'a, **Dr. Kadir Tezer**'e, **Dr.Cansu Baş**'a, **Dr.Zekeriye Aktar**'a, **Dr. Mutlu Soy**'a, **Dr. Ferhat Açılan**'a, **Dr.Betül Şahin**'a,

Tezin çalışmamda bana yardım eden **Dr. Orhan Gök**'e, **Dr. Yiğit Kaya**'a ve **Stj.Dr.Şefika Yağmur Kalem**'a,

Hayatımın her adımında bana yardım eden, uzakta olsalar da hep destek olan annem **Nahla Zuhour**'a ve Babam **Khalil Zuhour**'a ve tüm aileme,

Uzun çalışma saatlerimi ve çoğu zaman evden çıkamamı sevgiyle karşılayan yoldaşım, eşim **Aya Zuhour**'a ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. Genel bilgiler	3
2.1 Periferik sinir sisteminin embriyolojisi	3
2.1.1 Sinir sistemi ve damar sisteminin ortak gelişim noktaları.....	5
2.2 Periferik sinir sisteminin anatomisi	7
2.2.1 Schwann hücresi ve miyelinizasyon.....	7
2.2.2 Periferik sinirin kılıfları.....	8
2.2.3 Periferik sinirin beslenmesi.....	10
2.2.4 Nörovasküler ilişki.....	11
2.3 Periferik sinir yaralanmaları	13
2.4 Sinir onarım teknikleri	14
2.4.1 Uc-uca primer onarım.....	15
2.4.2. Greft ile onarım.....	16
2.4.3. Sentetik kondüitler.....	19
2.4.4. Sinir transferi.....	20
2.4.5. Vaskülarize sinir greftleri (sinir flepleri).....	24
2.5. Vaskülarizasyonun periferik sinir iyileşmesi üzerindeki etkisi	25
2.6. Rat kol anatomisi ve median sinir modeli	28
3. Gereç ve yöntem	30
3.1 Ameliyat önceki hazırlık	30
3.2 Anestezi	31
3.3 Cerrahi modellerin hazırlanması	31
3.4 Gruplar	35
3.5 Rejenerasyon değerlendirilmesi	38
3.5.1 Duyu testi.....	38
3.5.2 Ağrılı uyaran testi.....	39
3.5.3 Yakalama gücü.....	39
3.5.4 Yürüme testi.....	40
3.5.5 EMG.....	41
3.5.6 İntraarterial kataterizasyon.....	43
3.5.7 Sakrifikasyon işlemi.....	43
3.5.8 Kas ağırlığı.....	44
3.5.9 Histopatolojik ve immünhistokimyasal boyama.....	44
3.5.10 Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM) analizi.....	45

3.5.11	İstatistiksel analiz	46
4.	<i>Bulgular</i>	46
5.	<i>Tartışma</i>	56
6.	<i>Sonuç</i>	61
7.	<i>Kaynaklar</i>	62



ÖZET

Periferik sinir yaralanmaları ve onarım teknikleri günümüzde en çok üzerinde durulan konulardan birisidir. Sinir kesisi için önerilen altın standart onarım şekli gerilimsiz koaptasyon olmasına rağmen, bu yöntem her zaman uygulanamayabilir. Defektli sinir yaralanmalarında önerilen altın standart yöntem ise sinir otogrefti ile onarımdır; fakat bu yöntem ile elde edilen sonuçlar optimal olmaktan uzaktır. Alternatif olarak; ven kondüiti, yapay kondütler, mezenkimal kök hücre veya VEGF destekli kondütler denenmiştir. Sinir grefti veya diğer kondütlerin temel kısıtlayıcı özelliği kendi vasküler kaynağının olmamasıdır. Bunun için pediküllü, prefabrike ve serbest sinir flepleri denenmiştir. Sinir fleplerin, normal sinir greftine göre daha üstün sonuçlar göstermesine rağmen, mikrocerrahi anastomoz gerektirmesi, flep seçeneklerinin kısıtlı olması ve tromboz geliştirebilmesi gibi dezavantajları da mevcuttur. Bu çalışmada, onarılan sinirin onarım hattını yanındaki brakial artere tespit ederek nörovasküler ilişkiyi yeniden kurmayı, siniri vaskülarize etmeyi ve bunun hem histolojik hem de fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

7 grup üzerinde yapılan bu çalışmada, her grupta 7 rat olacak şekilde toplam 42 tane rat üzerinde yeni tanımladığımız tekniği araştırdık. 1. grup (Sham): 2. Grubun sol median sinirlerinden oluştu ve hiçbir cerrahi hasar görmedi. 2. grup (kontrol): bu gruptaki median sinirler kesildi ve primer koaptasyon şeklinde onarıldı. 3. grup (sinir grefti): bu gruptaki median sinirlerden 7 mm'lik segment çıkarıldı ve ters çevirilerek sinirin proksimal ve distal güdüklerine koapte edildi. 4. grup (ven grefti): bu gruptaki median sinirlerden 7 mm'lik segment çıkarıldı, defekt eksternal jugular venden alınan ven greftiyle onarıldı. 5. grup (primer koaptasyon + arterializasyon): bu gruptaki median sinirler primer koapte edildikten sonra brakial artere üç noktadan tespit edildi. 6. grup (sinir grefti + arterializasyon): bu grup 3. gruptan farklı olarak sinir grefti ve onarım hattının proksimali ve distali brakial artere tespit edildi. 7. grup (ven grefti + arterializasyon): bu grup 4. gruptan farklı olarak ven grefti ve onarım hattının proksimali ve distali brakial artere tespit edildi.

Çalışmaya başlamadan önce tüm hayvanların ağırlıkları kaydedildi. Cerrahi işlemlerden 2 hafta sonra ağırlı uyaran, Von Frey ve çekme gücü testlerine haftalık bakıldı. Çalışma 13. haftada sonlandırıldı. Çalışmayı sonlandırmadan önce hayvanlar tekrar tartıldı, yürüme testi ve EMG testleri uygulandı. Örnekleri alırken damarların geçişinden emin

olmak ve nabız ve tansiyon değerlerine bakmak için ratların brakial arterleri kateterize edildi. Daha sonra ratların FCR kas ağırlıkları kaydedildi. Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme için ilk 4 grubun sadece sinirleri, diğer grupların ise sinirleri arterleriyle birlikte enblok şekilde alındı.

Yakalama gücü testinde grup 3-6 karşılaştırmasında 8. haftadan itibaren, grup 3-7 de ise 7. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 4-5 karşılaştırmasında 4. haftada, grup 4-6 karşılaştırmasında ise 5. haftada anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 4-7 karşılaştırmasında 6. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Von Frey testinde grup 2-4 ve grup 4-6 karşılaştırmalarında 5. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 3-5, grup 4-5, grup 5-7 ve grup 6-7 karşılaştırmalarda 9. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). grup 3-6, grup 3-7 ve grup 4-7 karşılaştırmalarda 8. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Sinir grefti yapılan grupların (grup 3 ve grup 6) arasında inflamasyon, fibrozis ve askonal dejenerasyon açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 3 sırayla, 1.57, 2.14 ve 1 ortalama değerlerle daha çok inflamasyon, fibrozis ve aksonal dejenerasyon gösterdi. Ven grefti yapılan grupların (grup 4 ve grup 7) arasında fibrozis, aksonal dejenerasyon, lif sayısı, miyelinizasyon, dezorganizasyon ve S100 boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Kas ağırlığı, hayvan ağırlığı, yürüme testi ve EMG testinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak; onarım hattının vakülarize edilmesi, sinir grefti ve ven greftinde daha iyi fonksiyonel ve histolojik iyileşme sağladı. Literatürle uyumlu bir şekilde vaskülarize greftler, vaskülarize olmayan greftlere göre daha erken ve tam fonksiyonel iyileşme gösterdi. Duyusal iyileşme, 12. haftada hiç cerrahi yapılmayan sinirle aynıydı. Tanımladığımız teknik, literatürde yapılan vaskülarizasyon tekniklerinden farklı olarak, mikrocerrahi anastomoz gerektirmemekte, tromboz riski taşımamakta ve bu teknikle ven grefti gibi diğer sinir kondüitleri de vaskülarize edilebilmektedir. Ayrıca, bu teknikte kullanılan damarın adventisya tabakasındaki sinir ağı, arter akım yönü ve nabız dalgasının bu iyi sonuçlarda katkısının olduğunu düşünmekteyiz. Bu etkinin net bir şekilde ortaya konabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Peripheral nerve injuries and their repair techniques are one of the most emphasized issues in the field of plastic surgery today. The gold standard form of repair recommended for a nerve cut is tension-free coaptation. But this is not always the method that can be applied. Although nerve autograft is the gold standard method recommended for defected nerve injuries, the results obtained with this method are not optimal. Alternatively, vein conduits, artificial conduits, mesenchymal stem cell or VEGF supported conduits have been tried. The main limitation of nerve grafts or other conduits is the lack of their own vascular supply. For this reason, pedicled, prefabricated and free nerve flaps were also tried. These flaps showed superior results than normal nerve grafts. However, they also have disadvantages such as requiring microsurgical anastomosis, limited flap options and the risk of developing thrombosis. In this study, we aimed to vascularize the repair line of the repaired nerve by re-creating the neurovascular relationship with the adjacent brachial artery and to investigate its effect on both histological and functional recovery.

In this study, we investigated the newly defined technique on a total of 42 rats, on 7 groups, with 7 rats in each group. Group 1 (Sham): It consisted of the left median nerves of Group 2 and did not undergo any surgical procedure. Group 2 (control): the median nerves in this group were cut and repaired as primary coaptation. Group 3 (nerve graft): A segment of 7 mm was removed from the median nerves in this group and reversed and coapted to the proximal and distal stumps of the nerve. Group 4 (vein graft): 7 mm segment from the median nerves in this group was removed, the defect was repaired with a vein graft taken from the external jugular vein. Group 5 (primary coaptation + arterialization): median nerves in this group were fixed to the brachial artery at three points after primary coaptation. Group 6 (nerve graft + arterialization): Unlike Group 3, in this group the nerve graft was fixed to the brachial artery, the median nerve also was fixed proximal and distal to the repair line. Group 7 (vein graft + arterialization): Unlike Group 4, in this group the vein graft was fixed to the brachial artery, the median nerve also was fixed proximal and distal to the repair line

The weights of all animals were recorded before starting the study. Two weeks after the experiment, nociceptive stimulus, Von Frey and grasping strength tests were checked weekly. The study was terminated at week 13. Before terminating the study, animals were reweighed, Gait-walk test and EMG tests were performed. The brachial arteries of the rats

were catheterized to ensure the passage of the vessels and to check the pulse and blood pressure values while taking the samples. Then, the FCR muscle weights of the rats were recorded. For histopathological and immunohistochemical evaluation, only the nerves of the first 4 groups and the nerves of the other groups together with their arteries were taken as en-bloc.

In the grasping strength test, a significant difference was found starting from the 8th week in Group 3-6 comparison, and from the 7th week in Group 3-7 ($p < 0.05$). A significant difference was found at the 4th week in the group 4-5 comparison, and at the 5th week in the group 4-6 comparison ($p < 0.05$). In group 4-7 comparison, a significant difference was detected starting from the 6th week ($p < 0.05$). No significant difference was found in other comparisons ($p > 0.05$). In the Von Frey test, a significant difference was found in Group 2-4 and Group 4-6 comparisons starting from the 5th week ($p < 0.05$). Group 3-5, group 4-5, group 5-7 and group 6-7 comparisons showed a significant difference starting from the 9th week ($p < 0.05$). Group 3-6, group 3-7 and group 4-7 comparisons showed a significant difference from the 8th week ($p < 0.05$). There was a significant difference in inflammation, fibrosis and axonal degeneration between the nerve grafting groups (group 3 and group 6) ($p < 0.05$). Group 3 showed more inflammation, fibrosis and axonal degeneration with mean values of 1.57, 2.14 and 1, respectively. A statistically significant difference was found between the vein grafted groups (group 4 and group 7) in terms of fibrosis, axonal degeneration, fiber count, myelination, disorganization and S100 staining intensity ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference in muscle weight, animal weight, walking test and EMG test ($p > 0.05$).

In conclusion, vascularizing the repair line provided better functional and histological recovery in nerve graft and vein graft. Consistent with the literature, vascularized grafts showed earlier and full functional recovery than non-vascularized grafts. Sensory recovery was the same as for the nerve that had no surgery at Week 12. The technique we describe, unlike the vascularization techniques performed in the literature, does not require microsurgical anastomosis, does not carry the risk of thrombosis, and other nerve conduits such as ven grafts can be vascularized with this technique.

KISALTMALAR

PSS: Periferik sinir sistemi

MSS: Merkezi sinir sistemi

VSG: Vaskularize sinir grefti

NVSG: Non-vaskularize sinir grefti

PSG: Prefabrike sinir grefti

MS: Median sinir

US: Ulnar sinir

BA: Brakial arter

APG: Ara parmak genişliği

BU: Baskı uzunluğu

BG: Baskı genişliği

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sinir sisteminin embriyolojisi	4
Şekil 2. Periferik sinir sistemi ve dolaşımı sisteminin gelişim birlikteliği	6
Şekil 3. Periferik sinirin kılıfları	9
Şekil 4. Periferik sinirin beslenmesi.....	11
Şekil 5. Sunderland sınıflaması.....	13
Şekil 6. Fasiküler onarım	16
Şekil 7. Sinir transferi	23
Şekil 8. Sağ brakial alanda yapılan insizyon	32
Şekil 9. Rat brakial pleksus anatomisi.....	33
Şekil 10. Jugular veni elde etmek için uzatılmış insizyon.....	34
Şekil 11. Grup 6'den bir örnek.....	35
Şekil 12. Grupların şematik anlatımı.....	36
Şekil 13. Duyu testleri için ratların yerleştirildiği hücreler	39
Şekil 14. Yakalama cihazı ve cihazın yerleştirildiği sistem	40
Şekil 15. Yürüme testinden elde edilen ayak izleri	41
Şekil 16. Peruktan EMG testinin uygulanması.....	42
Şekil 17. İntraarterial kateterizasyon.....	43
Şekil 18. Ratların işlemde önce ve sakrifiye etmeden önceki ağırlıkları.....	47
Şekil 19. Ratların deney boyunca ağırlı uyaran testinin sonuçları	48
Şekil 20. Ratların deney boyunca Von Frey testinin sonuçları	49
Şekil 21. Hayvanların deney boyunca yakalama gücü testinin sonuçları.....	50
Şekil 22. Ayak indekslerinin ortalaması.....	51
Şekil 23. Makroskopik olarak yeni gelişen damarlar	52
Şekil 24. Kas ağırlığı indeksleri	52
Şekil 25. Ven grefi yapılan sinirlerin geçiş açısından karşılaştırılması.....	54
Şekil 26 A: Patolojik görüntüler	55
Şekil 27. TEM analiz görüntüleri.....	56

TABLolar

Tablo 1. Patoloji verilerinin gruplara göre ortalaması.....	53
-------------------------------------------------------------	----



1. GİRİŞ

Omurgalıların sinir sistemi, periferik sinir sistemi (PSS) ve merkezi sinir sistemi olmak (MSS) üzere iki bileşenden oluşmaktadır. PSS, beyin ve omuriliğin dışında yer alan sinir ve ganglionlardan oluşur [1]. PSS'nin ana işlevi, MSS'yi ekstremiteler ve organlara bağlamaktır. Esas olarak PSS, beyin ve omurilik ile vücudun geri kalanı arasında bir geçiş aracı görevi görür. MSS'nin aksine, PSS'nin vertebral kolon, kafatası veya kan-beyin bariyeri gibi koruyucu mekanizmaları bulunmamaktadır [2]. PSS, somatik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi olmak üzere ikiye ayrılır. Somatik sinir sistemi istemli kontrol altındadır ve beyinden gelen sinyalleri kas gibi uç organlara iletir. Duyusal sinir sistemi, somatik sinir sisteminin bir parçasıdır. Tat ve dokunma (ince dokunma ve kaba dokunma dahil) gibi duylardan gelen sinyalleri omuriliğe ve beyne iletir. Otonom sinir sistemi, kalp atış hızı veya sindirim sisteminin işlevleri gibi istemli kontrol dışındaki organların işlevini düzenleyen bir sistemdir [3].

Periferik sinirlerin travmatik yaralanması, tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Bu yaralanmalar genellikle motorlu araç kazalarından kaynaklanan travmalardan ve daha az yaygın olarak penetran travmalardan, düşmelerden ve endüstriyel kazalardan kaynaklanır. Travma merkezlerine başvuran tüm hastaların yaklaşık %2-3'ünün periferik sinir yaralanması olduğu tahmin edilmektedir. Eğer pleksus ve kök yaralanmaları da dahil edilirse, insidans yaklaşık %5'tir [4], [5]. Üst ekstremitelerde en sık median sinir yaralanır, bunu spinal aksesuar, yüzeysel radial, common peroneal ve ulnar sinir izler. Alt ekstremitelerde periferik sinir yaralanmaları daha az yaygın olmakla birlikte, en sık siyatik sinir yaralanır, ardından peroneal ve nadiren tibial ve femoral sinir gelir[6].

Üst ekstremitelerde travmasında periferik sinir yaralanmaları oldukça yaygındır. Kolda oluşan bir median sinir yaralanması, bir hastanın mesleki ve günlük hayatını kalıcı bir şekilde bozabilir. Bu nedenle hem hasta hem de devlet için kalıcı hasarı önlemek amacıyla sinir iyileşmesini en optimal sınırdaki tutacak teknik ve prosedürlerin kullanılması hayati önem taşır. Sinir kesisinden sonra primer sinir onarımı tercih edilen yöntemdir. Onarımın yaralanmadan hemen sonra veya iki gün içinde yapılması önerilir [7]. Primer onarımda sinir uçları tazelenir, nekrotik dokular varsa uzaklaştırılır ve sinir uçları gerilimsiz şekilde birbirine sütüre edilir(koaptasyon). Sütür proksimal ve distal uçların epinöriyum kısmından

geçer. Sütürleri yerleştirirken sinirin topografik anatomisine ve fasiküllere hasar verilmemesine dikkat edilmesi gerekir[8].

Sinir uçlarının gerilimsiz uç-uca gelemeyeceği durumlarda onarım daha da kompleksleşir. Bu durumlarda “altın standart” özelliğini henüz kaybetmemiş sinir greftleri kullanılmaktadır. Donör olarak en sık kullanılan sinirler, sural ve medial antebraial sinirdir. Sinir grefti uygulamasının, donör alan morbiditesi ve kısıtlı hasta oranında (%40-50) fonksiyonel iyileşme göstermesi gibi bazı kısıtlamaları mevcuttur [9]. Bunların dışında, sinirin grefti yerleştirildiğinde dolaşımı olmayan bir yapı ve alıcıdan vaskülarizasyonu geliştirmesi şarttır [10]. Bundan dolayı sinir grefti alternatifleri hala bir araştırma konusudur. Bunların başında kollajen, çitosan ve poly (DL-lactide-ε-caprolactone) gibi çeşitli materyallerde yapılan yapay sinir kondüitleri gelir[11].

Periferik sinirlerin cerrahi onarımı sonrası başarıyı kısıtlayan birkaç faktör vardır. Bunlardan en önemlisi, sinir iyileşme hızının (1-3mm/gün) kısıtlı olması ve sinirsel uyarı kas liflerine gelene kadar kasın atrofiye gitmiş olmasıdır[12], [13]. Sinir iyileşmesinin hızını artırmak için, büyüme faktörleri, kök hücreler, elektriksel uyarı, fototerapi, ses dalgaları ve lazer tedavi gibi birçok yöntem bildirilmiştir[14]–[16].

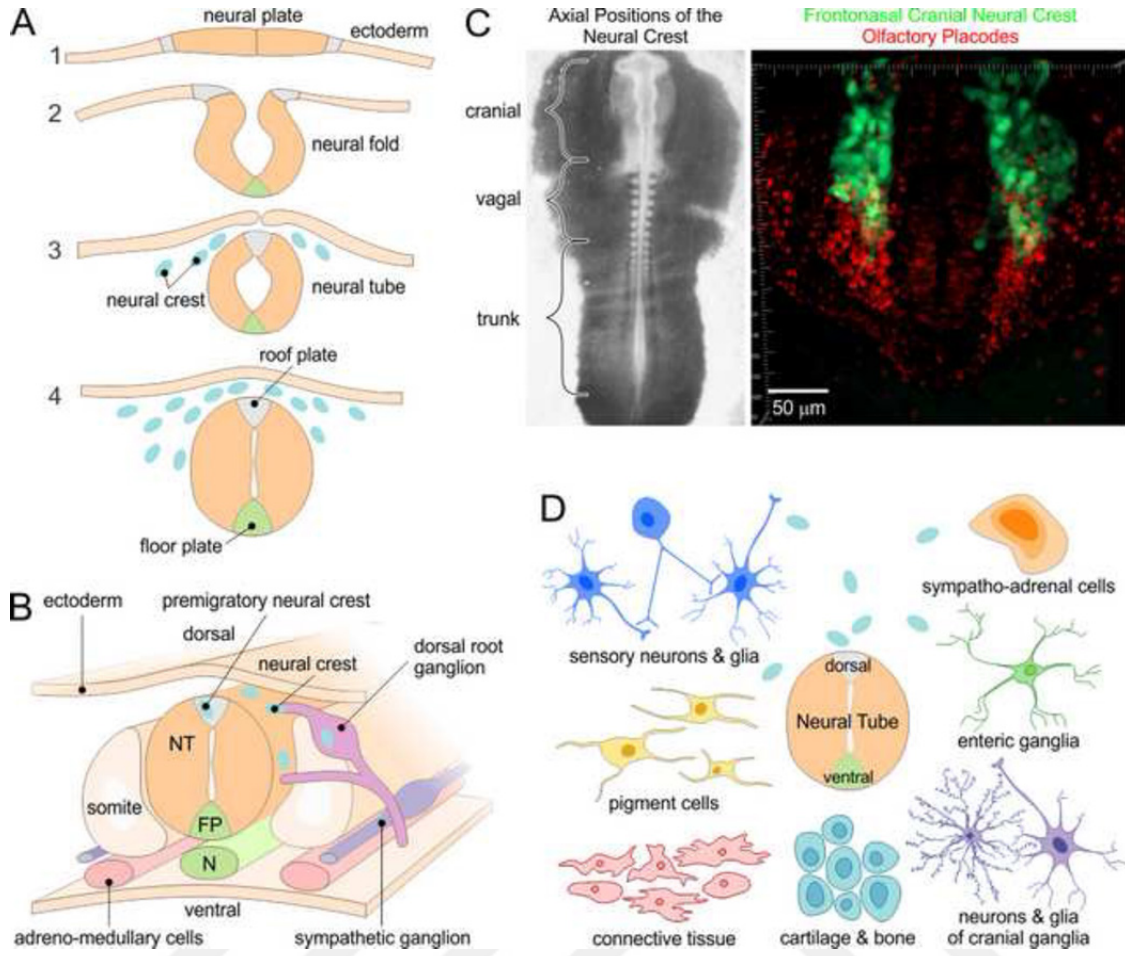
Periferik sinir iyileşmesini etkileyen faktörlerden bir diğeri de iskemidir. Vaskülarite, intranöral fibrozu en aza indirirken, aksonal rejenerasyonu ve schwann hücrelerinin sayısını artırır. Böylece, sinir greftlerinin sonuçlarını iyileştirdiği iddia edilmiştir[17]. Vaskülarizasyonu yeniden sağlamak için epinöral arterlerin mikrocerrahi anastomozu denenmiş olsa da günümüzdeki mikrocerrahi tekniklerle böyle bir onarım pek başarılı olamamıştır[18]. İskeminin majör role sahip olduğunu vurgulayan araştırmacılar, sinir greftinin arterial beslenmesinin artırılması amacıyla vaskülarize, prefabrike sinir veya ven flepleri kullanmayı araştırmıştır[19], [20]. Literatürde periferik sinirlerin iyileşmesinin hızlandırılması için vaskülarize sinir greftleri ve flepleri önerilmiş olmasına karşın, yaralanan sinire en yakın arter ile sinirin vaskülarize edilmesine dair bir teknik tanımlanmamıştır. Öte yandan, bir sinir komşu bir arter ile vaskülarize edildiğinde arterin pulsasyonuna bağlı olarak sinir iyileşmesi de hızlanabilir.

Bu çalışmada sinir hattının arterializasyonu ve nörovasküler ilişkisinin yeniden kurulmasının sinir iyileşme hızı ve fonksiyel geri kazanım üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. Genel bilgiler

2.1 Periferik sinir sisteminin embriyolojisi

Omurgalıların sinir sistemi, gastrule olan embriyoda nöral plağın indüksiyonunu takiben ektodermden kaynaklanır. Nörülasyon işlemi sırasında, nöral plak kalınlaşır ve embriyonun rostrokaudal eksenini boyunca silindirik nöral tüpü oluşturmak üzere invajinasyona uğrar (**Şekil 1, A, B**). Kafada, nöral tüp beyni oluşturmak için genişlerken, embriyonun daha kaudal bölgelerinde omuriliği oluşturur (**Şekil 1, C**). Kısa bir süre sonra, nöral krest belirteçleri, vücut ekseninin neredeyse tüm uzunluğu boyunca yeni kapatılan nöral tüpün en dorsal kısmında saptanabilir hale gelir. Nöral krest hücreleri daha sonra epitelyalden mezenkimal geçişe uğrar, nöral tüpten ayrılır ve embriyonun çeşitli ve bazen uzak bölgelerine göç etmeye başlar. Nöral krest hücreleri perifere göç eder ve diğer birçok yapının yanı sıra PSS'nin oluşumuna katılır (**Şekil 1, D**), nöral tüp ise MSS'yi oluşturur [21].



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.)

Daha kaudal'de, tüm PSS, nöral krest hücrelerinden türetilir. "Vagal" nöral krest hücreleri, nöral tüpten kulağın hemen arkasından ve somit 7'nin seviyesine kadar çıkar. Bu hücreler, bağırsağın enterik ganglionlarını oluşturmak için son derece uzun mesafeler kat eder. Gövde seviyelerinde, nöral krest hücreleri, PSS'nin dorsal köküne ve sempatik ganglionlarına katılır. Dorsal kök ganglionları duyusaldır ve gelişmekte olan omuriliğe iki taraflı bitişiktir. Cildi ve propriyosepsiyonu, sıcaklığı ve yaralanmayı algılayan çeşitli organları innerve ederler. Diğer nöral krest hücreleri, sempatik zincir ganglionlarını oluşturmak için ventral olarak daha fazla göç eder. Bu hücreler, gövde uzunluğu boyunca çok sayıda organı innerve eder[22].

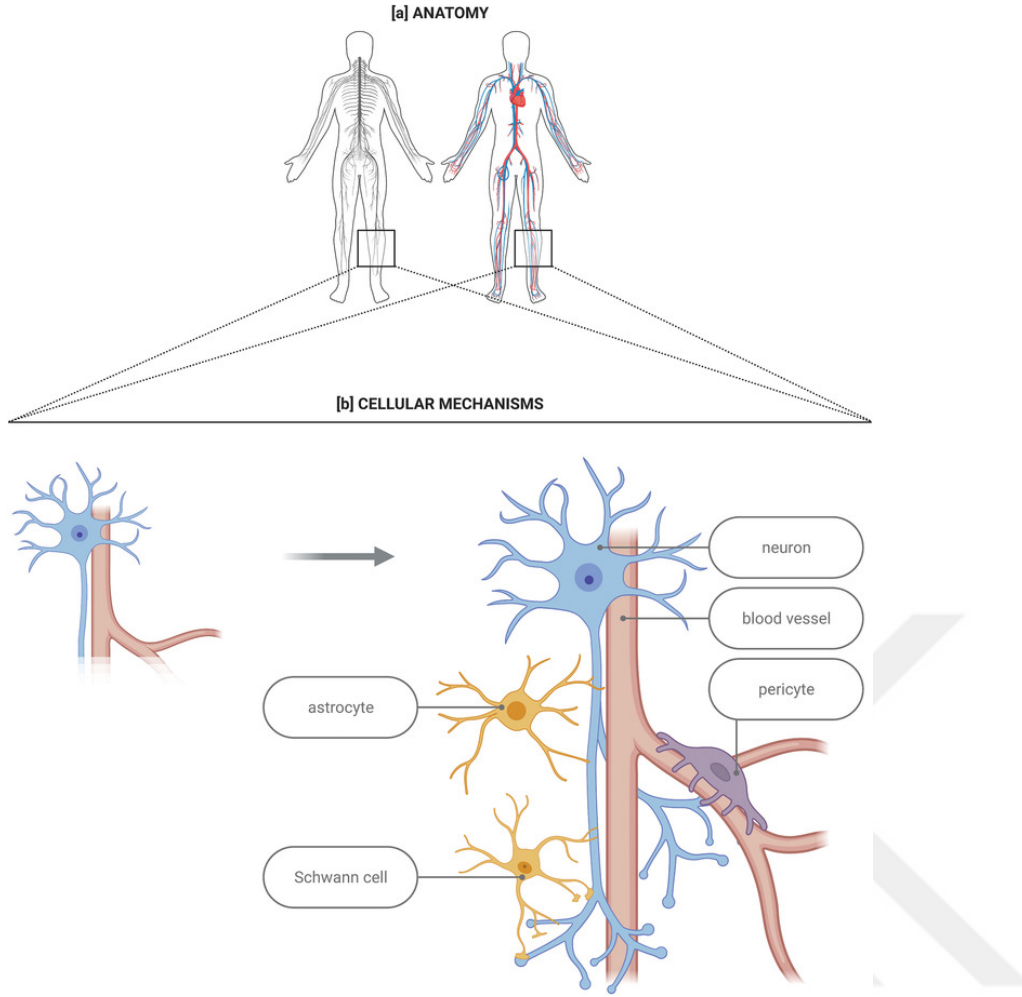
Gövde seviyelerinde, nöral tüpün geri kalanı omuriliği oluşturur. Başlangıçta sadece tek bir hücre kalınlığında olan erken nöral tüp; tüpün lümenine dikey olarak sıralanmış, hızla bölünen hücrelerden oluşan yalancı çok katlı bir epitelden ibarettir. Bu hücreler, omuriliği oluşturacak tüm nöral ve glial hücrelerin öncüleridir. Nöral tüp başta iki bölgeden oluşur:

nöral progenitörlerin çekirdeklerini içeren bir iç ventriküler bölge ve nöroepitelyal hücrelerin gelişim aşamalarını içeren dış marjinal tabaka. Nöral progenitörlerin çekirdekleri, hücre döngüsünün bir fonksiyonu olarak ventriküler bölgenin dikey düzleminde göç eder. Öyle ki, mitoz ventrikül yüzeyinin yakınında gerçekleşir. Progenitörlerin farklılaşmaya başladığında hücreler, nöral hücre gövdelerinin bulunduğu üçüncü bir tabaka olan manto tabakasını oluşturmak için ventriküler bölgeden laterale doğru göç eder. Bu katman nihayetinde yetişkin omuriliğinin gri maddesi haline gelecektir. Gelişim ilerledikçe, marjinal tabaka lif yollarını içerecek şekilde genişler ve sonunda omuriliğin beyaz maddesi haline gelir [23].

2.1.1 Sinir sistemi ve damar sisteminin ortak gelişim noktaları

Kan dolaşımıyla ilgilenen ve duyuşal ve motor bilgileri koordine eden vasküler ve sinir sistemleri insan vücudu için gereklidir ve birçok ortak yanı mevcuttur. İlki, gastrulasyondan sonra çok erken gelişmeye başlar. Kalp, gelişimin üçüncü haftasında, birinci kalp alanı olarak bilinen mezodermin bir bölgesinden doğar. Kan damarları, yolk kesesindeki kan adalarından ve mezenşimdeki anjiyoblast öncülerinden gelişir[24]. Kalp gelişmeye başlarken, ektoderm nörolasyona uğrar. Üçüncü ve dördüncü haftalar boyunca katlanır ve merkezi sinir sisteminin çıktığı nöral tüpü oluşturur. Nöral tüpün katlanmasından sonra, orijin olarak nöral plağın sınırında yer alan bir hücre havuzu, periferik sinir sistemini oluşturmak üzere rostrokaudal olarak göç eder[25].

Anatomik düzeyde, arter ve sinirler genellikle birbirlerini takip eder (**Şekil 2**) ve bu da organizasyonlarını oldukça benzer hale getirir[26], [27]. Hücresel düzeyde, uç hücreler ve büyüme konileri hem morfolojik yapılarında hem de işlevlerinde birbirlerine benzerdir. Uç hücreler gelişen kan damarlarına rehberlik eden özelleşmiş endotel hücreleri iken, büyüme konileri, büyüyen aksonların ön uçlarında bulunur. Moleküler düzeyde, uç hücreler ve büyüme konilerinin benzer sinyallere yanıt verdiği gösterilmiştir. Semaforinler, efrinler ve netrinler 1990'larda keşfedilmiştir. Günümüzde, gelişmekte olan nöral ve vasküler sistemlerde nörovasküler gelişim bağlamında birçok sinyal molekülü araştırılmıştır [26], [28].



Şekil 2. Periferik sinir sistemi ve dolaşımı sisteminin gelişim birlikteliği (Elorza Ridaura I, Sorrentino S, Moroni L. Parallels between the Developing Vascular and Neural Systems: Signaling Pathways and Future Perspectives for Regenerative Medicine. Adv Sci (Weinh). 2021;8(23):e2101837. doi:10.1002/advs.202101837)

Kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar (ND) dahil olmak üzere vasküler ve nöral sistemleri birleştiren çeşitli bozukluklar, uzun vadeli sakatlığın önde gelen nedenlerindedir. Etkilenen beyin bölgesine göre, ND hastalıklar, kronik ve ilerleyici olması, zaman prevalansı bağımlılığı, seçici hassasiyet ve yanlış katlanmış protein toplanması gibi bazı belirgin özellikleri paylaşır. Bu sonucusu hastalığa özgüdür ancak glial hücrelerin aktivasyonu yoluyla beyinde genel bir nöroinflamatuvar reaksiyonu tetikleyebilir. Bu şekilde oluşturulan enflamatuar yanıt bir çözüm bulamazsa, zararlı hale gelir, nöronal doku işleyişini ve kan beyin bariyerinin (KBB) bütünlüğünü bozar. Ortaya çıkan yeni veriler, vasküler bozukluklarının, Alzheimer, Parkinson ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) dahil olmak üzere çeşitli ND hastalıklarının habercisi olarak daha erken ortaya çıkabileceğini göstermiştir[29]. Bu veriler, bu hastalıkların patogeneğinde nörovasküler eksenin önemini vurgulamıştır. Bu bağlamda KBB, nörotoksik proteinlerin temizlenmesi ve bunların üretimi

ile SSS'den uzaklaştırılması arasındaki dengenin korunmasında yer alır. Vasküler işlev bozuklukları ve KBB'nin sızıntıları bu nedenle beyin içinde toksik maddelerin birikmesine ve inflamuar hücrelerin girmesine yol açabilir[30]. Bu nedenle, nöronal ve vasküler sistemlerin arasındaki ilişkiyi anlamak, her iki sistemi kullanan hastalık ve bozuklukların patogenezi anlamak için gereklidir.

2.2 Periferik sinir sisteminin anatomisi

Periferik sinir sistemi, beyin ve omurilikten çıkan sinirlerden oluşur. Bu sinirler, SSS ile vücut bölümleri arasındaki iletişim ağını oluşturur. PSS ayrıca somatik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi olarak alt bölümlere ayrılır. Somatik sinir sistemi deri ve kaslara giden ve bilinçli faaliyetlerde bulunan sinirlerden oluşur. Otonom sinir sistemi, SSS'yi kalp, mide ve bağırsaklar gibi iç organlara bağlayan sinirlerden oluşur. Bilinçsiz faaliyetlere aracılık eder.

Periferik sinir gövdeleri, afferent ve efferent sinir liflerinin paralel demetlerinden ve bunları saran Schwann hücrelerinden, miyelin ve bağ dokusu kılıflarından oluşur. Sinir lifleri, sinir gövdesi içinde değişen boyutlarda birçok fasikül şeklinde gruplandırılmıştır. Fasiküllerin boyutu, sayısı ve düzeni, farklı sinirlerde ve bir sinirin uzunluğu boyunca farklı noktalarda büyük farklılıklar gösterir [31].

2.2.1 Schwann hücresi ve miyelinizasyon

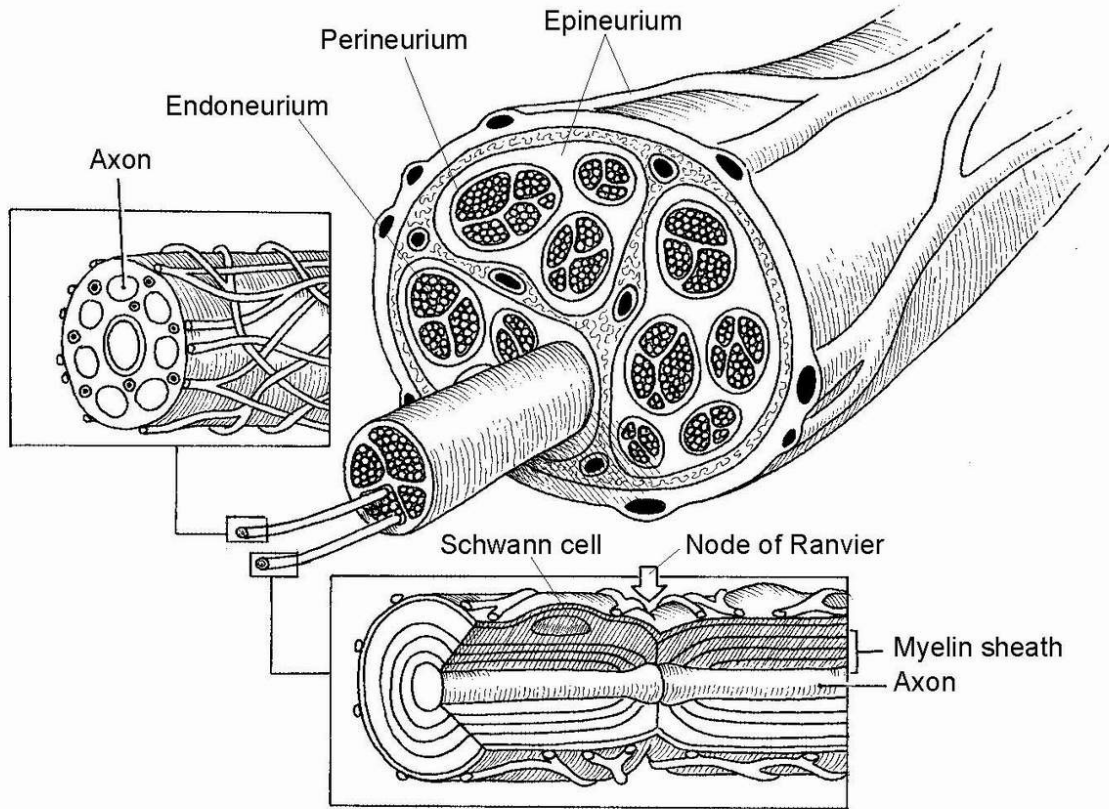
Schwann hücreleri (SH), nöral tüp veya nöral krestten dışarı doğru itildikçe sinir lifleri ile birlikte büyüyen nöroektodermal kökenli hücrelerdir. Morfolojik olarak, Schwann hücreleri lif tipine göre değişir, ancak miyelinli liflerde çekirdek düzleştirilmiş ve trapezoid şeklindedir, aynı zamanda sitoplazması mitokondri, mikrotübüller ve mikrofilamentler açısından zengindir. Schwann hücreleri ile nöronlar arasında yakın anatomik ve fizyolojik bir ilişki vardır. Sinir hücresinin embriyonik büyümesi ve lokal yaralanmadan sonra aksonların rejenerasyonu, yalnızca Schwann hücrelerinin varlığında meydana gelir. Doku kültürlerinde, ikisinin büyümesi aynı anda gerçekleşir. Schwann hücreleri, kılıflanmış sinir hücresinin büyüme süreçlerinin sürdürülmesinde yerel besleyici ve enerji sağlayan roller üstlenir. Bu metabolik fonksiyonlara ek olarak, Schwann hücreleri sinir liflerine mekanik

destek sağlar ve hücresele artıkları fagosite eder. Her miyelinli PSS'inin bir lifi, tüm uzunluğu boyunca Schwann hücreleri tarafından salgılanan bir bazal lamina ile çevrilidir. Miyelin kılıfın doğru sentezi ve bakımı, akson ve Schwann hücresi arasında yakın temasın kurulmasına ve sürdürülmesine bağlıdır[32], [33].

Sinir yaralanmasını takiben, kopmuş sinirin uçlarındaki Schwann hücreleri (yani, proksimal güdüğün distal ucu ve distal güdüğün proksimal ucu) bir farklılaşma sürecinden geçer, ardından çoğalır ve sinir boşluğuna doğru göç eder. Kesilen sinir uçlarını köprülemek üzere Schwann hücre kordonlarını oluşturur. Bu kordon oluşumu, başarılı periferik sinir rejenerasyonu gereklidir[34].

2.2.2 Periferik sinirin kılıfları

Beyni, omuriliği ve periferik sinirleri çevreleyen, komponentleri ve işlevleri farklı bölgelerde farklılık gösteren membranöz kılıflar mevcuttur. Periferik sinirlerin çoğu yapı olarak benzerdir. Sinir lifleri ve hücresele bileşenler bağ dokusu ile birbirine bağlanır. Büyük bir sinirin bağ dokusu epinöryum, perinöryum ve endonöryumdan oluşur (Şekil 3).



- **Epinöryum**

Epinöryum, periferik sinir fasiküllerini çevreleyen en dıştaki bağ dokusudur. İşlevi, altta yatan sinir dokusunu beslemek ve korumaktır. İnsan epinöryumu periferik sinir kesitinin %30-70'ini oluşturur ve kollajen tip I ve III içerir. Sinir demetindeki fasikül sayısının artmasıyla epinöryumun kalınlığı artar. Ayrıca, eklem çevresindeki epinöryum daha kalındır. Epinöryel yapı sinir tipi, anatomik seviyelere ve bireylere göre değişir. Epinöral areola içinde iki farklı katman ayırt edilebilir. En dıştaki katman vasküler bileşenler ile bağ dokusundan oluşur. İç katman kollajen fibrillerinden ve kollajen liflerinden oluşur. Epinöral areola ayrıca, fibroblastlar, değişken miktarda yağ ve hyaluronik asit içerir[35],[36].

- **Perinöryum**

Fasiküller, yoğun bir bağ dokusu kılıfı olan perinöryum ile çevrilidir. Epinöryumun aksine perinöryum, çeşitli yönlerde uzanan ince kollajen tabakalarla seyreden, oldukça düzleştirilmiş fibroblast laminalarından oluşan düzenli bir yapıya sahiptir. Perinöral hücreler modifiye fibroblastlar ve makrofajlardır. Proteoglikanlara gömülmüş ve kollajen lifleri tarafından çevrelenen fibroblastlar, birbirleriyle birleşme kompleksleri oluşturur. Bu komplekslerin, büyük moleküllerin kılıf boyunca difüzyonunu sınırladığı görülmüştür. Normal gelişim sırasında ve yaralanma sonrasında, bu hücreler perinöryumun çoğunu oluşturan kollajen lifleri ve proteoglikanları üretir. Perinöral hücreler incedir, ancak çok geniş bir yüzeye sahiptir. Perinöryum nispeten rijit bir yapıya sahip olup, bu ödem oluşumu açısından önemli bir biyomekanik özelliktir. Doku sıvısı biriktikçe perinöryum genişlemeye direnç gösterir ve fasikül içindeki hidrostatik basınç artar. Bunun iki olumsuz sonucu olabilir. Birincisi, doku sıvısı basıncı kılcal damarlardaki hidrostatik basıncı aşabilir ve doku sıvısı üretimi durabilir, bu da sonunda sinir lifinde hipoksi ve iskemi ile sonuçlanır. İkincisi,

endonöral damarlar kanı perinöryumdan geçen transvers damarlardan alırlar. İntrafasiküler basınç bu küçük damarlardaki hidrostatik basıncı aşabilir ve kan akışını durdurabilir[37].

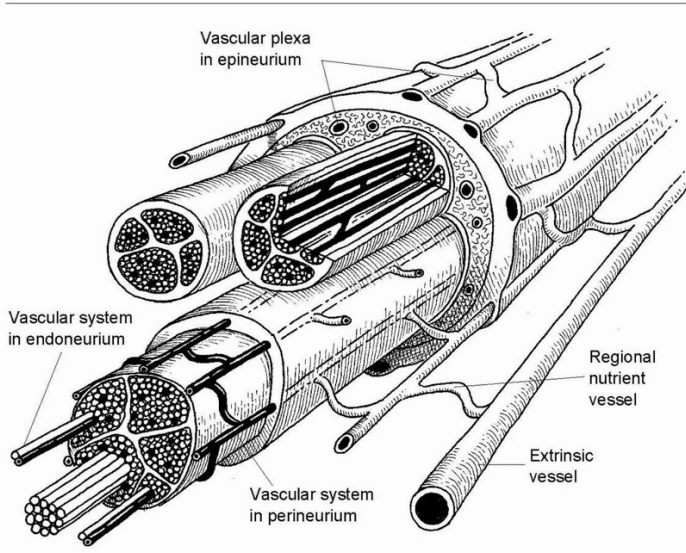
- **Endonöryum**

Sinir lifleri, perinöryumdan içe doğru geçen septalarla, endonöryum adı verilen gevşek bağ dokusu ile kaplanmıştır. Endonöryumun kollajen lifleri uzunlamasına yönelimli olma eğilimindedir ve demetler bazen miyelinsiz sinir liflerinin Schwann hücrelerine invajine olur. Endonöryum, perinöryum ve epinöryumdan farklıdır. Periferik sinirlerin nöral ve glial bileşenleri, gevşek bağ dokusu olduğu için endonöryum ile çevrilidir. Bu nedenle, ekstrasellüler sıvı ve matris, periferik sinir sistemi elemanlarının mikro-ortamını oluşturur. Başka deyişle bu kılıf, doku sıvısı içinde sürekli hareket eden çeşitli iyonları ve makromolekülleri içeren gevşek bağ dokusu olarak düşünülebilir. Bu ortamdaki doku sıvısı sürekli olarak kandan besin maddelerini alır. Artık maddeler ise, kılcal damarların venöz ucuna emilerek uzaklaştırılır. Buna ek olarak, bağ dokusu hücreleri, sinir lifleri ve glia hücreleri tarafından üretilen ürünler endonöryuma salınır. Örneğin, sinir yaralanmasından sonra Schwann hücreleri, bu ekstrasellüler boşluğa büyüme faktörlerini salgılar[38].

2.2.3 Periferik sinirin beslenmesi

Lokal arterlerden gelen dallar, ekstremitelerdeki periferik sinir gövdelerini besler. Örneğin, kalçadaki siyatik sinirin, alt gluteal arterden gelen büyük bir dalı vardır. Benzer şekilde, median sinir kommon interosseöz arterden beslenir. Bununla birlikte, başka yerlerdeki bölgesel arterler, uzunlamasına birçok dal vererek sinirleri besler. Bu tür sinirler, kanlanma riski olmadan olduğu yerden geniş bir şekilde yer değiştirebilir. Mediasten boyunca hiçbir bölgesel arteri bulunmayan Frenik sinir gibi diğer sinirler, kendi arterlerini (perikardiyakofrenik arter) beraberinde götürürler. Kan damarları, zengin anastomozlara ve mikrovasküler ağlara sahip kılcal damar pleksusu aracılığıyla sinirleri besler. Bu vasküler pleksuslar, epinöryum, perinöryum ve endonöryum olmak üzere periferik sinirin tüm katmanlarında bulunur. Kasların kılcal sistemine benzer şekilde, paralel arterioller ve kılcal damarların arasında bağlantılar ve anastomozlar vardır (**Şekil 4**). Endonöryuma giden damarları çevreleyen ve perinöryumun içinde bulunan perinöriyal hücreler (örn. fibroblastlar) damar duvarlarıyla yakın bir temas oluşturmaz. Bu alanlar, epinöryum ve endonöryum arasında sıvı materyalin iletilmesinde önemli olabilir. İnce, miyelinsiz

vazomotor sinir lifleri, periferik sinirlerdeki kan damarlarına eşlik eder. Gangliyonlar, özellikle hücre gövdelerini çevreleyen bölge olmak üzere zengin bir kan kaynağına sahiptir. Lokal arterler ganglionları besler. Bu nedenle, ilgili segmental arterin spinal dalı dorsal kök ganglionlarını besler. İnterkostal ve lomber arterler paravertebral sempatik ganglionları besler. Bitişik ana arterler aynı zamanda kranial sinir gangliyonlarını (duyusal ve parasempatik) besler[39].



Şekil 4. Periferik sinirin beslenmesi (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.)

2.2.4 Nörovasküler ilişki

Sinir ve kan damarları, dokuları innerve etmek ve oksijen/metabolik destek sağlamak için kapsamlı dallanmış ağlar oluşturur. Bu her iki sistemin yakın etkileşimleri ve karmaşık örtüşme modelleri hep araştırma konusu olmuştur. Hayatta kalmak ve işlev görmek için yaptıkları mutualizimin yanı sıra sinir ve damarların, farklılaşma, büyüme ve yol bulma metodları benzerdir. Bunlara ek olarak, her iki sistem de birçok reseptör ve ligandı ortak kullanır[40]. Mutualizimin bir örneği olarak; sinirlerin oksijen ve metabolik desteği sağlamak için vaskülarizasyona ihtiyacı vardır, büyük kan damarları da vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonu düzenlemek için innervasyona ihtiyaç duyar[41].

Embriyonik olarak damarlar sinirlerden daha erken bir aşamada oluşur. Öyle ki, vaskülojenezis ile mezodermden türetilen anjiyoblastlar farklılaşıp birleşerek birincil vasküler pleksusu oluşturur. Damar oluşumu daha sonra, avasküler bölgeleri kapsayacak şekilde “filizlenen anjiyogenez” yoluyla gerçekleşir. Periferik sinir sisteminin gelişimi ise,

farklı alt tiplerdeki nöronların sinyal göndermesi ile, nöral krestten kaynaklanır[42], [43]. Her iki doku da yollarını ara hedeflerle sınırlanan daha küçük bölümlere ayırarak uzun mesafeler boyunca uzak hedeflere seyahat etmeyi başarır ve böylece navigasyon görevini basitleştirir[44]. Buna yardımcı olmak ve büyümeyi ve hayatta kalmayı desteklemek için, kan damarları ve sinirlerin arasında paylaşılan çok sayıda sinyal ve ilgili reseptör vardır. Bu sinyaller, matrise bağlıyken kısa bir etki veya serbestçe çözünürken uzun bir etki yapabilir[40], [45]. Yaygın sinyallere bir örnek olarak, sinir büyüme faktörü (NGF) olarak bilinen ve nörotrofik etkiye sahip olan faktör, aynı zamanda endotel hücre (EC) proliferasyonunu ve göçü üzerinde pozitif bir etki gösterir. Benzer şekilde, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesi, iyi karakterize edilmiş bir vaskülojenez ve anjiyogenez indükleyicisidir, ancak kanıtlar, bunun aynı zamanda nörojenez, nöroproteksiyon ve nöral büyümeyi de destekleyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, dört klasik aksonal rehberlik faktörlerinin- efrinler, netrinler, slitler ve semaphorin'ler- damar rehberliğini de tetiklediği keşfedilmiştir. Bu faktörler, reseptör konfigürasyonuna veya ikincil habercilerin aktivitesine bağlı olarak çekiciliği veya itmeyi uyarabilir[46], [47].

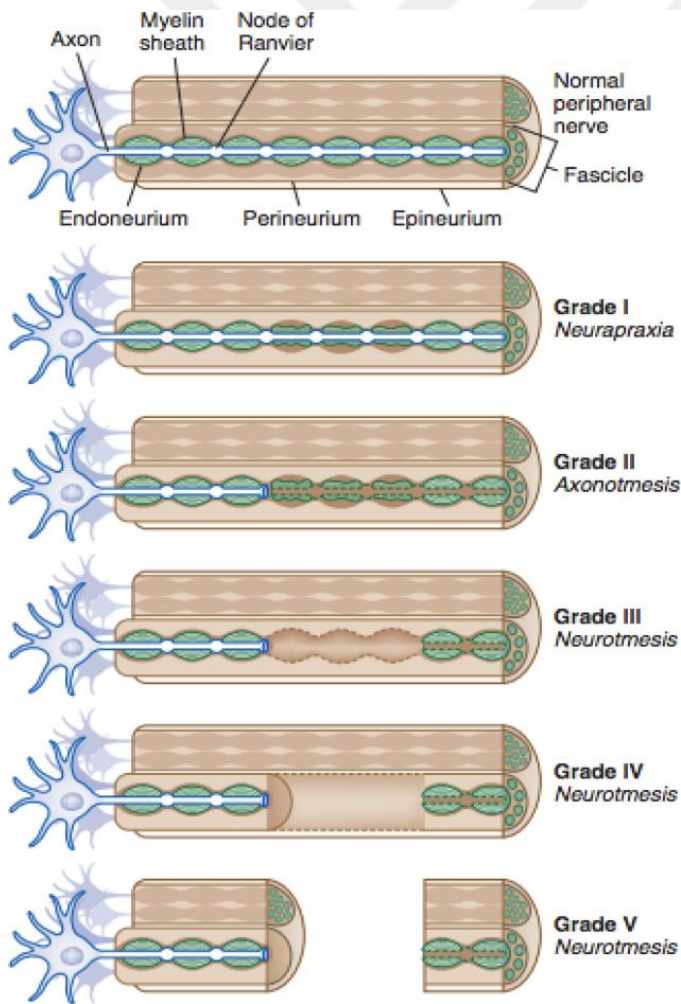
PSS'nin hasarı, lokalize travmatik hasarlardan (sinir ezilmesi, sıkışması, gerilmesi veya kesilmesi), Guillain-Barré sendromu veya tip 2 diabetes mellitus gibi sistemik bozukluklara kadar çeşitli durumlarda meydana gelebilir. Sinirler ve damarların arasındaki yakın bağlantı nedeniyle, periferik nöropatiler sıklıkla nörovasküler bozukluklarına neden olur. PSS, geniş bir damarsal kaynağa sahiptir. Bu nedenle, bir arter bloğu (örn. ateroskleroz veya tromboz) nedeniyle kan akışı kısmen kesilirse iskemi yine de önlenebilir. Bununla birlikte, kan akışının tamamen kesilmesi durumunda, iskemi ortaya çıkar ve aksonal iletim bloğuna ve distal aksonal dejenerasyona neden olabilir. Rejenerasyon tamamlanmamışsa sinir hasarından sonra da iskemi ortaya çıkabilir ve bu da kronik olarak sinir uçlarının denerve olmasına neden olur. Bu durumlarda, kan akışı tipik olarak uygunsuz bir ortam (örn. Skar dokusu veya fibroz) nedeniyle zayıf vasküler rejenerasyonun bir sonucu olarak veya aksonal kayıp nedeniyle daha düşük metabolik talepler nedeniyle azalır. Ancak travmatik yaralanmalar, nöropati vakalarının yalnızca küçük bir kısmını oluşturur. Diabetes mellitusta, bireylerin %50'sinde zaman içinde nöropati gelişir[48]. Bu ilişkinin bozulması nedeniyle ortaya çıkan diğer örneklerden kanser ve endometriosisdir[49], [50].

Hem nöral hem de vasküler sistemler, hasara tepki verme ve işlevselliği geri yüklemek için bir onarım sürecine girme yeteneğine sahiptir. Sinir ve damar hücreleri

çevreyi algılayarak fenotiplerini değiştirebilir ve homeostaz sağlanana kadar yeniden şekillenme ve yeniden büyümeyi kapsayan bir rejeneratif moda girebilir. Bu onarım mekanizmalarını anlamak, dokuların doğal iyileşme yeteneğini kullanabilen ve güçlendirebilen akıllı tedavilerin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir[51].

2.3 Periferik sinir yaralanmaları

Periferik sinir yaralanmaları özellikle üst ekstremitede yıkıcı sonuçlara yol açabilir. Yaralanmanın sonucu, hüresel hasarın miktarı, yaralanma bölgesi, eşlik eden vasküler yaralanmalar, hastanın yaşı ve sağlığına göre belirlenir. Seddon ve arkadaşları 2. Dünya savaşında kazandıkları tecrübeye göre sinir yaralanmalarını, nöropraksi, aksonotmesis ve nörotmesis olarak sınıflandırmıştır. Sunderland, daha sonra bu sınıflamayı histolojik tanıya göre genişletmiştir (**Şekil 5**). [52], [53].



Şekil 5. Sunderland sınıflaması (Menorea RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. Hand Clinics. 2013 Aug;29(3):317-330. DOI: 10.1016/j.hcl.2013.04.002. PMID: 23895713; PMCID: PMC4408553.)

- **Nöropraksi (Sunderland Tip 1)**

Sadece miyelin kılıfın yaralanmasıdır. Aksonal kılıf korunmuştur ve sonuç olarak en az ciddi sinir hasarı olarak sınıflandırılır. Bu yaralanma genellikle kompresyon veya esnemenin bir sonucudur. Wallerian dejenerasyonu olmaz ve günler veya haftalar içinde iyileşme beklenir.

- **Aksonotmesis (Sunderland Tip 2-4)**

Bu tip yaralanmada akson etkilenir ve yaralanma bölgesinin distalinde Wallerian dejenerasyonu meydana gelir. Tip 2 yaralanmalar sadece aksonu içerir, Tip 3 ve 4'te sırasıyla endonöryum ve perinöryumu etkilenir. Tip 2 yaralanmalar genellikle tam iyileşme gösterir ancak Tip 3 ve 4'ün iyileşme şansı düşüktür. Tip 4 yaralanmaları genellikle cerrahi müdahale gerektirir ve çoğu cerrah, cerrahi müdahale yapmadan önce 8-10 haftalık bir takip sürecini savunur.

- **Nörotmesis (Sunderland Tip 5)**

Bu, sinirin tamamen bozulmasıyla sonuçlanan en şiddetli yaralanma türüdür; epinöryum kesildiğinden dolayı cerrahi müdahale gereklidir.

Travmalar, kırıklar ve pleksus yaralanmalarında yapılan sinir onarımının daha iyi sonuçlarına yönelik ciddi klinik ihtiyaç vardır. Aksonal rejenerasyon, yaklaşık 1 mm/gün hızında gerçekleşen yavaş bir süreçtir. Proksimal periferik sinir yaralanması durumunda, yaralanma noktasından distal kas innervasyonu bölgesine kadar olan büyük mesafe nedeniyle rejenerasyon ve yeniden inervasyon süreci yıllar alabilir. Bu süre boyunca, denerve uç organlar, kas atrofisi ve fibröz doku infiltrasyonu ile uyumlu histolojik değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler fizyolojik fonksiyonların bozulmasına yol açarak uzun süreli sakatlıklara neden olur[54].

2.4 Sinir onarım teknikleri

İlk birkaç gün içinde meydana gelen periferik sinir yaralanmalarında primer onarım en uygun yaklaşımdır. İkincil onarım, yaralanmadan bir hafta veya daha sonra gerçekleşir. Gerilme veya kontüzyonların bir sonucu olarak kısmi yaralanmalar (yaralanmaların %15'i) genellikle ikincil onarımla tedavi edilir. Tam yaralanmalar için onarım yöntemi eksplorasyon sırasındaki bulgulara bağlıdır. Epinöryumun düzgün bir şekilde bölünmüş olduğu tespit edilirse, genellikle gerilimsiz birincil onarım yapılır, ancak uçlar düzensizse, o zaman bir greft gerekebilir[55], [56].

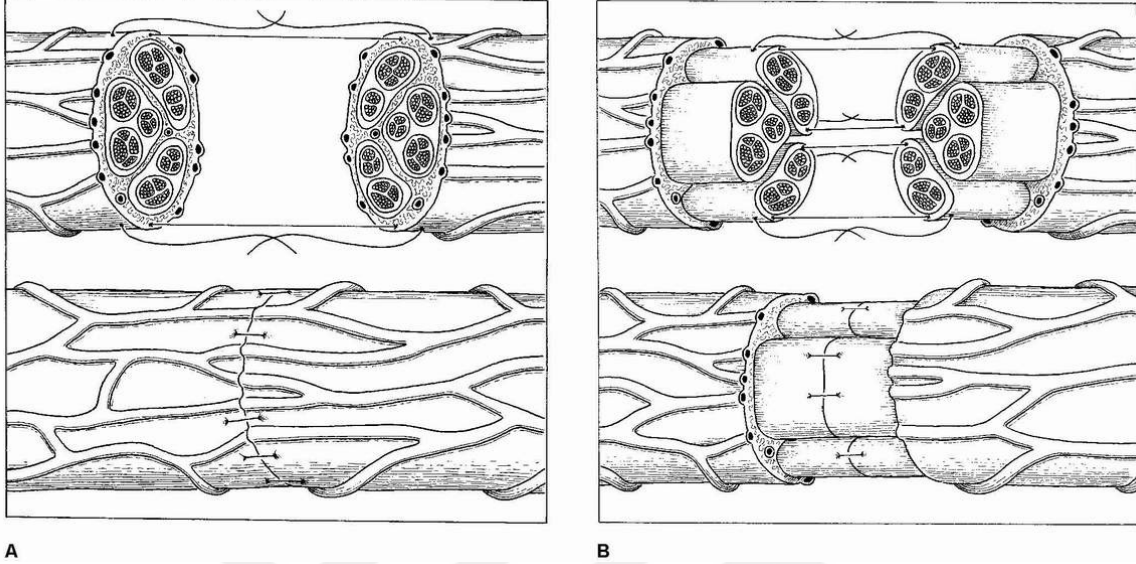
2.4.1 Uc-uca primer onarım

Uc-uca primer onarım (koaptasyon) en çok kullanılan yöntem olup, 4 ana basamakta gerçekleştirilir;

- **Hazırlık:** Sinir uçlarındaki nekrotik dokular, normal görünümlü güdük elde edilene kadar debride edilir. Daha fazla uzunluk elde etmek için de sinir zedelenme bölgesinin yanındaki eklem fleksiyona getirilir veya kemik kısaltılır.
- **Yaklaştırma:** Sinir uçları hareket ettirilir ve uygun gerilim uygulanarak minimum boşluk bırakacak şekilde bir araya getirilir. Gerilimsiz onarımların daha iyi sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. Yaklaştırma sırasında sinir uçları mobilize edilebilir ancak intrafasiküler diseksiyondan kaçınılmalıdır.
- **Hizalama:** Siniri besleyen kan damarları hizalanmalı ve uygun rotasyonel hizalama yapılmalıdır.
- **Onarım:** Sinir onarımı, genellikle 9-0 veya 10-0 emilemeyen dikişlerle epinöryumdan geçerek yapılır. Bu nedenle, onarım hattını bir arada tutan epinöral onarımdır. Sinir uçlarının malrotasyonunun önlenmesi için dikişlerin sağlam bir şekilde yerleştirilmesi gerekir. Bazen ayrı ayrı fasiküler onarım yapılır (grup fasiküler sinir onarımı). Bu tip onarımlar genellikle duyu ve motor liflerin ayrı ayrı onarılabileceği daha büyük sinirlerde tercih edilir[57].

Mikrocerrahi enstrümantasyon ve tekniklerin gelişmesiyle birlikte, basit epinöriyal koaptasyon yerine grup fasiküler onarım girişimleri denenmiştir (**Şekil 6**). Bunu araştıranlar, aksonal yeniden hizalanmanın bu teknikle daha doğru olduğunu varsayarak, grup fasiküler onarımın daha iyi olduğunu iddia etmişlerdir. Bununla birlikte, diğerleri, epinöriyal ve grup fasiküler onarımın arasında sonuçta fonksiyonel bir fark olmadığını göstermiştir. Ayrıca,

grup fasiküler onarımının, ek diseksiyona ihtiyaç olduğu için skar dokusunda artma ve sinir beslenmesine zarar verme riski daha fazladır. Lundborg ve ark., bu tekniğin yenilenen aksonların doğru oryantasyonunu sağlasa da daha basit epinöral onarımdan üstün olduğuna dair güçlü bir kanıtı varamamıştır[58].



Şekil 6. Fasiküler onarım (Lundborg G, Rosén B, Dahlin L, Danielsen N, Holmberg J. Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm: early results from a prospective, randomized, clinical study. J Hand Surg Am. 1997 Jan;22(1):99-106. doi: 10.1016/S0363-5023(05)80188-1. PMID: 9018621.)

Ameliyat sonrası sinir onarımları, 10-14 gün immobilizasyon ile korunmalıdır. Sinir yaralanmasının ciddiyetine ve nedenine bağlı olarak altı haftaya kadar uzatılabilir. Bu süreden sonra rehabilitasyon için tam pasif ve aktif harekete geçilir[59]. Özellikle duyu sinirlerin hasarını takip eden postoperatif dönemde, aksonların yeni bilgileri nasıl işleyeceklerini öğrenmesi zaman alabilir. Yaş, sinir onarımının sonucunu belirleyen en önemli faktördür ve başarıdaki varyansın %50'sini açıklayabilir[60].

Sinir onarımı için kullanılabilecek başka bir teknik, bir veya iki distal yaralı sinir ucunun yaralanmamış sinir uçlarının yan tarafına bağlanmasını içeren uç-yan sinir onarımıdır. Bu teknik, akson kaynağı olarak sağlıklı uç bulunmadığında yararlı bir tekniktir[61].

2.4.2. Greft ile onarım

- Sinir greftleri

Şiddetli sinir yaralanmaları, iki sinir ucunun arasındaki defekt çok büyük olabilir veya uc uca onarım için uygun olmayan gerginliğe neden olabilir. Bu durumlarda sinir grefti bir köprü görevi görebilir. Tipik donör, sural sinir olmakla birlikte, medial veya lateral antebrachial kütanöz sinirler, ulnar sinirin dorsal kütanöz sinir dalı, lateral femoral kütanöz sinir ve radyalin yüzeysel duyu dalı dahil olmak üzere birçok duyu siniri kullanılabilir. Cerrah, kullanılacak uygun siniri düşünürken, tamir edilecek sinir defektinin uzunluğunu, donör saha morbiditesini ve diseksiyon zorluğunu hesaba katmalıdır. Tam iyileşme için sinirler altı ay içinde greftlenmelidir[62]. Cerrahların çoğu, kontraksiyona izin vermek için ölçülen defektten %10-20 daha uzun greft almayı önerirler. Postoperatif splintleme, yeterli klinik sonuç elde etmek için genellikle 1-14 hafta sürer. Son yıllarda, defekti kapatmak için 'altın standart' olarak bilinen otolog sinir greftleri için alternatifler aranmaktadır. Sinir greftinin kısıtlamaları arasında, donör bölgedeki morbidite ve hastaların sadece %40-50'sinin dikkate değer fonksiyonel iyileşme görülmesi sayılabilir. Proksimal ve distal sinir güdüklerindeki fasiküllerin boyutu ve sayısı veya nörotrofik faktörlerin ekspresyonu genellikle rejenerasyon için ideal olmadığı için greftler her zaman başarılı değildir[63].

Literatürde tanımlanmış kablo, gövde ve vaskülarize sinir greftleri olmak üzere üç ana otogreft tipi bulunmaktadır. Kablo greftleri, fasiküler grupların arasındaki bir defekti dolduracak şekilde paralel olarak hizalanmış çok sayıda küçük kalibreli sinir greftleridir. Gövde greftleri, karışık motor-duyu tam sinir greftleridir (örneğin, onarılamaz brakial pleksus yaralanması durumunda bir ulnar sinir). Gövde greftleri, büyük ölçüde greftin kalınlığı ve bunun sonucunda revaskülarizasyon yeteneğinin az olması nedeniyle, kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Vaskülarize sinir greftleri geçmişte kullanılmış, ancak sonuçları çelişkilidir. Yetersiz vaskülarize bir yatakta uzun bir greft gerekiyorsa düşünülebilirler. Donör saha morbiditesi nedeniyle, vaskülarize greftler en yaygın olarak brakial pleksus yaralanmalarında kullanılmıştır[64].

Sinir greftleri genellikle polarize olarak kabul edilmese de greftin onarım bölgesinde ters yönde yerleştirilmesi önerilir. Sinir greftinin ters çevrilmesi, distal sinir dalları yoluyla aksonal dağılım şansını azaltır. İyi vaskülarize bir yatak, sinir grefti için kritik öneme sahiptir. Greft onarım bölgesi ve greftin kendisinin doğal sinirle aynı gerilme kuvvetini 4 haftada geri kazandığı gösterilmiştir; bu nedenle, uzuv genellikle bu dönemde grefti korumak için immobilize edilir[65].

- **Damar greftleri**

Periferik sinir onarımı için kullanılabilen çeşitli kondüitlerin birisi olan ven kondüitin kullanımı literatürde iyi tanımlanmıştır. Birçok araştırmacı, periferik sinir onarımı için tek başına veya kas lifleriyle dolu olarak kullanılabilen ven greftlerini kullanmıştır[66]. Ven kondüit, nörorafi bölgelerinde sinir liflerinin fitiklaşmasının önleyerek sinir rejenerasyonuna yardımcı olur. Ayrıca damarın endotel tabakasından salınan ve rejenerasyon için daha elverişli bir ortam sağlayan nörotrofik faktörler de vardır. Ven konduiti ayrıca, daha az inflamatuvar hücrenin göç etmesine, nörotropizm altında daha yüksek aksonal rejenerasyon oranına ve rejenerasyon için daha ince bir epinöryuma yol açar[67], [68].

Damar greftlerinin avantajlarının arasında, immünojenik olmaması, kolay elde edilebilmesi, değişken boyutlarda bulunabilmesi, daha uzun yarı ömre sahip olması ve daha az inflamatuvar yanıtı neden olması sayılabilir[69]. Venin duvarı incedir, skar dokusunun içine doğru büyümesine karşı bir bariyer görevi görürken yeterli besin difüzyonuna izin verecek kadar geçirgendir. Aynı zamanda, sinir rejenerasyonu ve olgunlaşması için uygun bir iç ortam sağlar. Bir glikoprotein olan laminin, damar duvarının üç tabakasında da iyi konsantrasyonda bulunur. Laminin nöriti teşvik eder ve sinir hücresinin yapışmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını artırır, böylece doğrudan büyüme konisine yardımcı olur[70]. Onarılacak defektin boyutuna bağlı olarak ven grefti birçok bölgeden alınabilir, bulnarın arasında el dorsumu ve el bileğinin volar yüzüdür [71].

- **Allogreftler**

Otolog biyolojik dokular (sinir dışı), immünolojik olarak uyumlu ve toksik olmayacakları için bir alternatif olarak düşünülmüştür. Ancak uygun boy ve ölçülerde doku elde etmek zordur. Akson rejenerasyonunu stimüle etmede yararlı olduğu kanıtlanmış dokuların arasında kan damarları ve donma-çözülme ile öldürülen iskelet kasları yer alır. Başka bir alternatif, sinir defektlerini doldurmak için için otolog olmayan dokuları kullanmaktır[72]. Bu dokular sınırsız kaynak sunar, ancak hastalık bulaşması ve konakçıya karşı doku reddi reaksiyonları dahil olmak üzere ilişkili bir immünojenik riske sahiptir. Allojenik sinirlerin donma/çözülme yöntemiyle işlenmesi, klinik deneylerde kullanılabilir sinir greftleri sağladığı gösterilmiştir. "Gelişmiş İşlenmiş Kadavra Sinir Grefti" (AxoGen, Inc, Alachua, Florida) ve "Nörogen sıgır kollajen konduiti" (Interga) dahil olmak üzere birçok hayvan denemesi umut verici sonuçlar vermiştir [73].

Allogreftlerin birçok klinik avantajları vardır: (1) greftler saklanabilir; (2) donör sinirin feda edilmesine gerek yoktur ve (3) ameliyat süresi greft alınmasına gerek olmadığı için daha kısadır. Bununla birlikte, allogreftler, esas olarak immünojenik konak yanıtı nedeniyle, otogreftler kadar etkili değildir. Sıçan allogreft sinirleri üzerinde yapılan bir çalışmada, allogreftlerin yardımcı T hücrelerinde ve sitotoksik/baskılayıcı T hücrelerinde bulunmuştur, bu da immünojenik doku reddinin bir bulgusudur[74]. Allogreftlerin hücre sel bileşenleri ve bununla birlikte immünojeniteleri, donma-çözülme yöntemiyle ile yok edilebilir. Bu işlem aynı zamanda, hücre yıkım ürünlerin oluşmasına yol açar ve bu da sinir iyileşmesine bozar. Dumont ve ark. hücre yıkım ürünlerini oluşturmadan immünojenik hücre sel bileşenlerini ortadan kaldıran bir biyolojik deterjan tekniğini tanımlamıştır. Sıçanlarda yaptıkları deneylerde, bu deterjanla işlenen allogreftlerin, otogreftlerle karşılaştırıldığında eşdeğer sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir[75].

2.4.3. Sentetik kondüitler

Yapay sinir kondüitleri hasarlı sinir uçlarının arasındaki defekti köprüleyerek sinir iyileşmesi için geçici bir kanal görevi görmektedir. Yapay kondüitler, donör alan kısıtlılığı nedeniyle otogreftlerle tedavinin mümkün olmadığı çoklu sinir lezyonlarında bir alternatif olarak kullanılabilir [11]. Çeşitli yapay sinir greftleri ticari olarak temin edilebilir ve FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır. FDA onaylı yapay sinir kondüitleri çoğunlukla kolajen, kitosan ve PLC (DL-laktid-ε-kaprolakton)'den yapılmıştır[76].

İlk kollajen bazlı periferik sinir kondüiti, 2000'li yılların başında FDA tarafından cerrahi müdahaleler için onaylanmıştır. Neredeyse aynı zamanda Neurogen® ve Neuroflex® piyasaya sunulmuştur. Neurogen®, uzunluğu 2,5-20,0 mm arasında değişen periferik sinir defektleri olan hastaların %43'ünde tatmin edici bir iyileşme oranı gösteren kollajen bazlı bir sinir kondüitidir[77]. Neuroflex® ise, kollajen bazlı bir sinir tüpüdür. Bu ürünün kullanımıyla ilgili hiçbir klinik veri mevcut değildir. Fakat, kollajen bazlı materyaller in vivo olarak önemli ölçüde düşük antijeniteye ve immünojeniteye sahiptir, bu da onları in vivo uygulamalar için uygun bir materyal haline getirir[78].

Reaxon plus®, doğal biyomateryal kitosandan yapılmış onaylı bir kondüittir. Kitosan, 15.0 mm'ye kadar olan mesafelerde sinir rejenerasyonu için hayvan deneylerinde başarıyla kullanılmıştır. Bir çalışmada kitosan sinir greftleri kullanılarak sinir rejenerasyonu, otolog sinir grefti kadar etkili bulunmuştur. Sonraki çalışmalar, kitosan sinir kondüitlerinin

travma sonrası nöroma ve epinöral fibroz oluşumunu azaltabildiğini ortaya koymuştur[79]. Ne yazık ki kitosanın in vivo bozunma sırasında bir yabancı cisim reaksiyonunu indüklediği de bildirilmiştir[80].

Neurotube® ve Neurolac®, PLC (Poli-DL-laktid-ε-kaprolakton)'dan üretilen sinir kondüitleri ve 3 cm'e kadar sinir defektlerinin cerrahi rekonstrüksiyonu için onaylanmıştır. Neurotube®, 1,0 ila 3,0 cm arasındaki fasiyal sinir defektleri olan birkaç vakada başarılı sinir rejenerasyonunu göstermiştir[81]. İnsan fasiyal sinir onarımında uygulama sırasında herhangi bir doku reddi veya inflamasyon belirtisi görülmemiştir. Ancak, Duncan ve ark. inflamasyonla ilişkili bir Neurotube® implantın ekspozisyon vakasını bildirmişlerdir[82]. Neurolac®, Neurotube®'a rakip bir üründür ve bir çalışmada, hayvanlarda 1,0 cm'lik periferik sinir defekti üzerinde otolog sinir greftlerine kıyasla daha iyi rejenerasyon olduğunu öne sürülmüştür[83]. Den Dunnen ve ark., Brezilya'dan bir vaka serisinde, Neurolac® kullanımının periferik sinir cerrahisi için güvenli ve başarılı bir prosedür olduğunu iddia etmişlerdir[84].

Piyasaya sürülen ve FDA onaylı tüm sinir kondüitleri, minimum yan etki ile 3,0 cm'ye kadar olan sinir defektlerinde tatmin edici iyileşme gösterdiği iddia edilmiştir. Periferik sinir defektlerinin rekonstrüksiyonu için bu çok sayıda FDA onaylı yapay sinir kondüitlerin olmasına rağmen, hiçbir tanesi 3,0 cm veya daha uzun olan defekt boyutları için onaylı veya mevcut değildir. Bununla birlikte, 3.0 cm'i geçen sinir defektleri genellikle kritik olarak kabul edilmektedir [85]. 3.0 cm'i geçmeyen kısa sinir defektleri için iyi klinik ve klinik olmayan veriler mevcuttur. Daha büyük sinir defektlerine ilişkin yeterli veri bulunmamakta ve bilimsel yaklaşımların büyük çoğunluğu beklenen sonuçlara yol açmaz. Bununla birlikte, uzun sinir defektleri için uygun cerrahi yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle uzun ve çoklu yaralanmalarda (ör. pleksus lezyonları, uzunlamasına büyük infiltratif tümörler), sinir rekonstrüksiyonu işlemi zorlayıcı olabilmektedir[86].

2.4.4. Sinir transferi

Sinir transferi, yüksek sinir yaralanmasını, başarılı kas reinnervasyon olasılığı daha yüksek ve hedef kaslara daha yakın olan, daha düşük seviyeli bir lezyona dönüştürür. Diğer avantajları, skarsız ve yaralanmamış dokularda diseksiyon rahatlığı ve sinir greftlerine ihtiyacın nadir olmasıdır. Fonksiyonel kas reinnervasyonu için, yaralanmayı takip eden

yaklaşık 1 yıl içinde hedef kaslara ulaşmak üzere motor aksonların rejenerasyonu gerekir. Buna göre, proksimal sinir onarımı veya greftlerle rekonstrüksiyondan sonraki sonuçlar, dejenerasyon ve fibroz nedeniyle hedef motor uç plaklarının geri dönüşümsüz kaybı nedeniyle sıklıkla kötüdür[87]. 1 yıl sonra geri dönüşümsüz yapısal kas değişiklikleri ortaya çıkmaya başlar ve 2 yıl sonra kas liflerin fragmentasyonu tamamlanır ve sonunda yağ hücreleri ile değiştirilir. Bu nedenle, hedef kaslara mümkün olduğu kadar yakın donör motor sinirlerin seçilmesi, geri dönüşsüz değişikliklerin başlamasından önce kasın yeniden innervasyonunu sağlamaya yardımcı olacaktır[88].

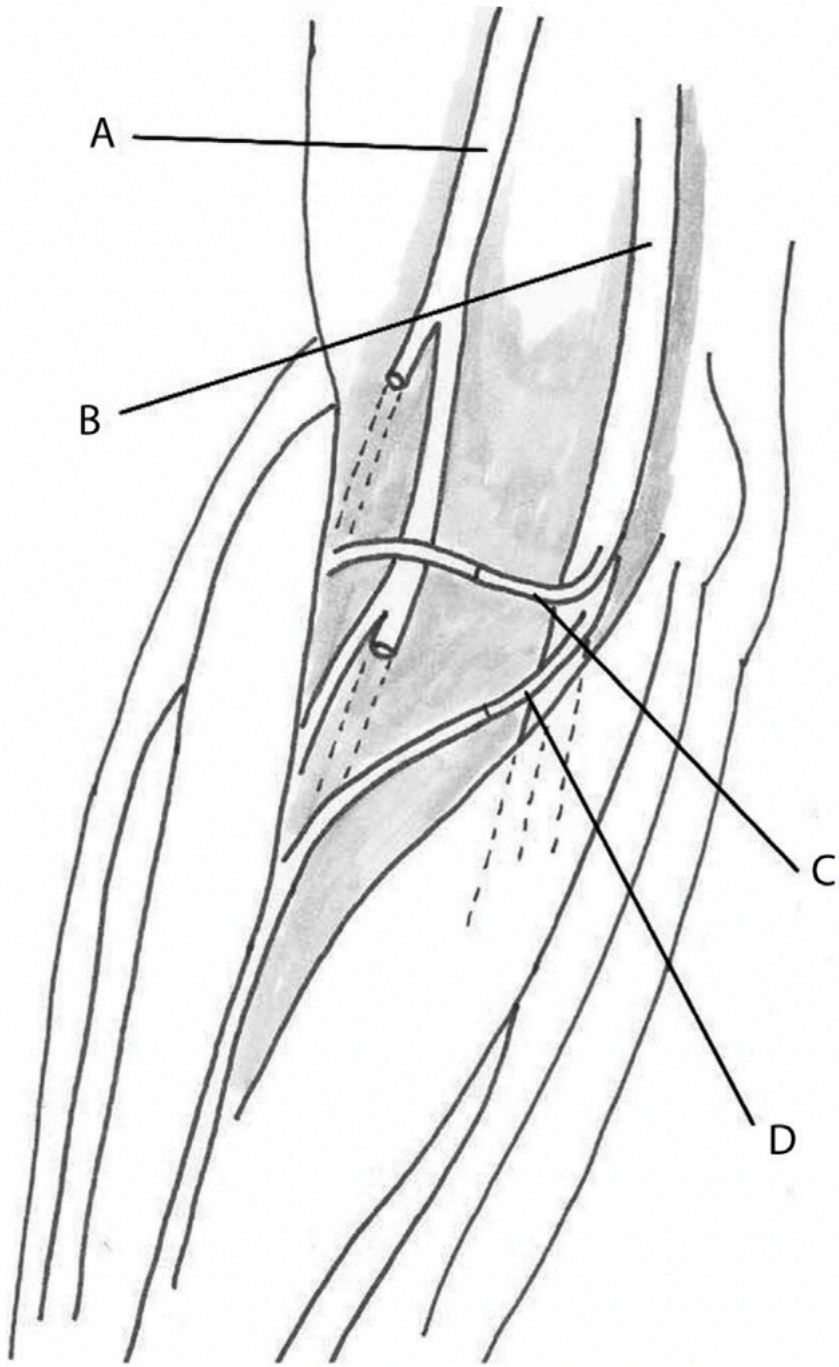
Sinir transferleri, tendon transferleriyle birçok ortak yanı vardır, ancak bazı benzersiz hususlar bulunmaktadır. Sinir transferin başarısının belirleyen faktörlerin arasında; rejenere olacak motor aksonların sayısı ile ilişkili olarak donör motor sinirin kalitesi ve yeniden innervasyon süresini en aza indirmek için donör sinirin hedef motor uç plakalarına yakınlığı sayılabilir. Donör sinirin dalları, donör alan morbiditesini en aza indirmek için gereksiz veya harcanabilir olmalıdır[89], [90]. İdeal olarak donör sinir fonksiyonu, postoperatif motor yeniden eğitim ve rehabilitasyonu kolaylaştırmak için hedef kas fonksiyonu ile sinerjik olmalıdır. Gerekirse sinerjik olmayan ve hatta antagonistik donör fonksiyonları kullanılabilir, ancak postoperatif tedavi daha zor olacaktır, hedef kas fonksiyonunun aktivasyonu daha az sezgisel olacaktır ve fonksiyonel sonuç o kadar tatmin edici olmayabilir[91].

Sinir transferi endikasyonları arasında, rekonstrüksiyon için yetersiz veya mevcut olmayan proksimal sinir güdüğü, diğer tedavi yöntemleriyle kabul edilemeyen uzun rejenerasyon süresi, yaralanma bölgesinde cerrahiye engelleyen durumların olması veya sinir hasar seviyesinin belirlenememesidir. Bir sinir transferi, hedef kasın yeniden innervasyon süresini azalttığından, yaralanmadan sonraki 8 ila 10 aylık dönemler için yine de düşünülebilir[92]. Ayrıca obstetrik brakial pleksus felçlerinin tedavisinde sinir transferleri yeni uygulanmaya başlanmıştır. Duyu da, sinir transferleri ile geri kazanılabilmektedir. Bununla birlikte, distal sinir transferleriyle ilgili deneyim arttıkça, klinisyenler sinir grefti ve tendon transferleri seçeneklerin mevcut olduğu hastalarda, sinir transferinin uygulanması konusunda daha rahat hale gelmiştir [93].

Sinir transferleri genellikle doğrudan uçtan uca sinir koaptasyonu şeklinde yapılır (**Şekil 7**). Uç-yan transferler, donör sinirin sınırlı olması durumunda kritik olmayan duyuusal

sinir transferleri için veya donör bölgesine koruyucu hissi geri yüklemek için kullanılabilir. Fiziksel muayene ve elektriksel çalışmalar yanıltıcı olabileceğinden dolayı, motor defisit ve donör sinirin kalitesi elektriksel stimülasyonla intraoperatif olarak doğrulanması önemlidir. Bu nedenle, sinirler belirlenip değerlendirilene kadar uzun etkili paralizan ilaçlar ve lokal anesteziğin kullanımından kaçınılmalıdır. Benzer şekilde, sinir fonksiyonunun iskemi ile tehlikeye girmesini en aza indirmek için turnikeden kaçınılmalı veya 30 dk gibi kısa süre ile sınırlandırılmalıdır. İyileşmekte olduğu tespit edilirse daha fazla ameliyattan kaçınmak için önce alıcı hedef sinir değerlendirilmelidir. Verici ve alıcı sinir dalları mümkün olduğunca mobilize edilir, postural kompresyon olmadan doğrudan gerilimsiz sinir koaptasyonu için verici sinirin transeksiyonu olabildiğince distalden, alıcı sinirin ise olabildiğince proksimalden yapılır. Sinir greftleri, brakial pleksus rekonstrüksiyonu gibi bazı proksimal sinir transferleri için gerekli olabilir ve aşırı gerilim ile doğrudan transferden daha iyi rejenerasyona izin verir.

Tercih edilen motor vericiler, saf motor sinirin dalları veya fasikülleridir. Fasiküler transferler için, miks sinirde yapılacak internal nöroliz ve fasiküler diseksiyon, gereken nöroliz genişliği ve rejenerasyon mesafesini en aza indirmek için hedef alıcı sinire mümkün olduğunca yakın yapılmalıdır. İdeal olarak, donör sinirin normal işlevi olmalıdır. Ancak, donörler sınırlıysa, iyi bir iyileşme bekleniyorsa, yaralı ancak iyileşmiş bir donör sinir veya hatta hasarlı ancak kısmi işlevli bir sinir kullanılabilir. Sinir transferi immobilizasyon gerektirmez, ancak konfor nedeniyle sadece kısa bir süre için uygulanabilir. Pektoralis majör humerustan ayrılmışsa omuz 4 hafta adduksiyonda immobilize edilir. Fizik tedavi, pasif hareket açıklığının geri kazanılmasına yardımcı olacaktır. Hedef kas reinervasyonu, gerekli rejenerasyonun uzunluğuna bağlı olarak genellikle 6 ila 8 ay veya daha uzun süre klinik olarak belirgin olmayacaktır. Hedef kas kasılması bir kez not edildiğinde, kortikal yeniden öğrenmeyi ve hedef kasın daha sezgisel aktivasyonunu uyarmak için güçlendirme ve motor eğitim için terapiye başlanır[94].



Şekil 7. Sinir transferi (Tung, T. H. (2014). Nerve Transfers. Clinics in Plastic Surgery, 41(3), 551–559. doi:10.1016/j.cps.2014.04.002)

2.4.5. Vaskülarize sinir greftleri (sinir flepleri)

Vaskülarize sinir greftleri iki şekilde kullanılabilir; sinir, var olan damarı üzerinden kaldırılabilir veya direk bilinen damarı olmayan sinirler prefabrikasyon işlemi ile arterialize edilir daha sonra o arter üzerinden kaldırılabilir.

1870'de Philipeaux ve Vulpian, sinir defektlerin onarımı için sinir greftlerinin (SG) (komşu dokulardan neoanjiyogenez oluşana kadar kendi arterial beslenmesi yoktur) kullanılmasını önerdiler[95]. O zamandan beri SG'leri, periferik sinir defektlerinin rekonstrüksiyonunda altın standart haline gelmiştir. Bugün bile, yapay sinir kondüitlerin kullanıldığı çoklu modern tübülizasyon teknikleri, 5 ila 6 cm'den uzun defektlerin rekonstrüksiyonu için genellikle önerilmemektedir[96]. Ayrıca, deneysel çalışmalar, otolog SG'lerin, sinir kondüitleri ve işlenmiş sinir allogreftlerine kıyasla üstün motor sağladığını göstermiştir. [97]

Başlangıcından itibaren, SG'leriyle elde edilen sonuçların mükemmel olmadığı olduğu fark edilmiştir. 1921'de Ney, arteriyel ve venöz kan desteğine sahip geleneksel bir kan kaynağına dayalı olarak vaskülarize sinir segmentlerinin kullanılmasını önermiştir[98]. Bu konvansiyonel sinir flepleri (KSF) 1947'de Strange ve Seddon tarafından daha da geliştirildi. Yazarlar, pediküllü KSF'leri tanımladılar, ancak bunlar yalnızca lokal olarak mobilize edilebildikleri için yararları sınırlıydı[99], [100]. Serbest KSF kavramı ancak 1976'da Taylor tarafından tanımlanmıştır[101]. Yine de bu serbest KSF'leri çok küçük besleyici damarlara sahip olup, bu da diseksiyonlarını ve alıcı bölgedeki anastomozları zor hale getirmiştir[102]. Ayrıca, anatomik varyasyonlar nedeniyle her zaman kullanılamazlar[103]. Son olarak, sınırlı sayıda kullanılabilen serbest KSF'İ tanımlanmıştır.

Bu sorunları aşmak için 1984'te Taylor ve Townsend arteriyelize nörovenöz fleplerin (ANVF) kullanılmasını önermişlerdir. Bu sinir flepleri, venöz sisteminin özellikle deri altı dokuda olmak üzere, çok sayıda sinire anatomik yakınlığına dayanmaktadır. ANVF'ler bu nedenle, harcanabilir sinir segmentlerinden ve bitişik damarlardan oluşur. Genellikle venin bir ucu alıcı bölgenin arterine ve diğer ucu alıcı bölgenin venine bağlanır. ANVF'ler, nispeten hızlı bir diseksiyona sahip olarak vücudun birçok yerinden, özellikle ekstremitelerde kolayca elde edilebilir[104]. Ayrıca, yüzeysel damarlar, nispeten kolay vasküler anastomozlara izin verecek kadar büyük çaplara sahiptir. Nadiren, ANVF'lerin

vasküler mimarisi sayesinde, bitişik vasküler ve sinir defektlerini aynı anda rekonstrükte etmek için kullanılabilir[105].

KSF'leri, merkezi nekroz ve histolojik düzensizliğe maruz kalma olasılıkları daha düşük olduğundan dolayı, özellikle lokal iskemi veya fibrozis durumlarında sinir defektlerini köprülemek için SG'lerinden daha iyi fonksiyonel sonuçlar göstermektedir. Aslında, SG'lerin aksine, KSF'lerinin hayatta kalmak için transferden sonraki ilk 3 ila 4 gün boyunca plazma imbibisyonuna bağlı değildir[106].

Cavadas ve ark. sinir segmentleri ile temas halinde olacak şekilde bir arteriyovenöz fistül yerleştirerek sinir fleplerinin prefabrikasyonunu önermiştir [107].Teorik olarak, bu, vücudun hemen hemen her yerinde sinir fleplerinin oluşturulmasına izin verebilir ve KSF'lerle ilgili sorunların çoğunu çözebilir. Ek olarak, bu prefabrike sinir fleplerinin (PSF), lokal dolaşımın bozulduğu durumlarda sinir defektlerinin rekonstrüksiyonunda SG'lerinden daha üstün sonuçlar verdiğini bildiren bir çalışma vardır[108]. Yine de PSF'lerinin üstünlüğüne dair yeterli kanıtların bulunmaması nedeniyle klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır[109].

2.5. Vaskülarizasyonun periferik sinir iyileşmesi üzerindeki etkisi

Vaskülarizasyon, sinir rekonstrüksiyonunda, özellikle sinir allogreftleri veya canlı hücre içermeyen konditütler gibi sinir otogreftlerinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biridir[110]. Otolog sinir greftlerinin direk vasküler bir kaynağı mevcut değildir ve vaskülarizasyon gelişene kadar donör alandan diffüzyon ve imbibisyon aracılığıyla beslenmek zorundadırlar[111]. Bundan dolayı, uzun ve büyük çaplı defektlerde uygulanan sinir greftlerinde gözlenen merkezi nekrozu önlemek ve hücresel canlılığı sağlamak için vaskülarizasyonun sağlanması gerekmektedir. Hücresel metabolizmanın taleplerini karşılamak için oksijenin difüzyon limiti 100–200µm civarındadır. Bu da sinir rejenerasyonunda vaskülaritenin rolünü değerlendirirken bilinmesi gereken bir değerdir[112]. Arteriyel kan damarları ve sinirlerin ilişkisi anlaşıldıkça, sinir rejenerasyonu ve hücre biyolojisinin hakkındaki sorular yanıtlanmaktadır. Sinir sistemi, vücuttaki her organa ulaşan karmaşık dallanma ağları oluşturur. Bu ağlar boyunca, metabolik taleplerini karşılamak ve oksijen ve besini sağlamak için vasküler ağaca mutlak ihtiyacı vardır[113].

Vasküler ve sinir sistemleri, periferik dokularda benzer dallanma paterni sergilemektedir. Aynı zamanda, her iki sistem çeşitli anatomik ve fonksiyonel özellikleri paylaşır. Bu paralellik, her iki ağın birbiriyle etkileşimleri ve birbirine olan bağımlılıklarıyla ilgili soruları gündeme getirmiştir. Embriyonik ekstremite derisindeki endotel hücreleri, sinir ve schwann hücresinden salgılanan VEGF-A'ya yanıt olarak periferik sinirlere doğru hareket eder ve onlarla hizalanır, buna anjiyogenez denir. Daha sonra, aksonların paterni, arteriyel damar dallanma paterni için şablon oluşturur. Böylece her iki ağın haritası uyum içerisinde şekillenmiş olur[113].

Nakledilen sinirlerin vasküler kaynağı yoktur ve alıcı yatağında revaskülarizasyona tabi tutulmaları gerekmektedir[114]. Deneysel çalışmalar, endonöryal perfüzyon modellerini araştırmıştır. Bu modeller, konvansiyonel bir otogreftte birincil revaskülarizasyon mekanizmasının uzunlamasına inoskölasyon (konak damarları greftin her iki ucundan büyümesi ve donör damarlarla anastomoz yapması) şeklinde olduğunu göstermiştir[115]. Periferik neovaskülarizasyon veya bir revaskülarizasyon kaynağının greft yatağından geliştiğinin kanıtı, çevre doku yatağından büyüme ve merkezci revaskülarizasyon tarif edilene kadar gösterilmemiştir[116]. İnoskölasyon, sinir greftinin koaptasyon bölgesinde endotelyal kaplı damarlar oluşmasına neden olur. Sinir greftinin metabolik gereksinimleri, inosküle damarların kan sağlama kapasitesini aştığında, çevredeki yaktan merkezci revaskülarizasyon meydana gelmektedir[117]. Önceden, inoskölasyon her iki sinir greftinin ucundan eşit olarak gerçekleştiğine inanılıyordu, ancak yeni mikro BT görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan son araştırmalar, inoskölasyonun öncelikle proksimalden distale doğru gerçekleştiğini göstermiştir. Bu, daha uzun bir greftin ortası daha yüksek nekroz riskine maruz kaldığından, greftlenen sinirin başarısı kısmen greftin uzunluğuna bağlı olduğu gerçeğini desteklemektedir[118]. Uzamış denervasyon süresi, sinir rejenerasyon sürecini olumsuz etkileyen intranöral fibrozis ve kor nekrozuna yol açar[114]. Ayrıca, küçük çaplı sinir greftlerinin revaskülarizasyonu daha hızlı olduğundan dolayı, tek büyük çaplı greftler yerine çok sayıda ince çaplı kablo greftlerin kullanılması merkezi nekrozun üstesinden gelebileceği anlaşılmıştır[119].

Vaskülaritenin, intranöral fibrozu en aza indirirken ve aksonal rejenerasyonu artırırken, schwann hücrelerinin sayısını artırarak sinir greftlerinin sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir[120]. Böylece vaskülarite, non-vaskülarize sinir greftlerine (NVSG) göre, fleplerin revaskülarizasyonunu hızlandırmaktadır[121]. İyi vaskülarize bir yatak, yalnızca

fibroblast infiltrasyonunu azaltmakla kalmaz, aynı zamanda optimal bir beslenme ortamı da sağlar. Skarlı, vaskülarize olmayan bir yara yatağı modelinde ancak vaskülarizasyon sağlandığında miyelinyonda artış saptanmıştır[122]. Uzun bir sinir segmentinin vaskülarizasyonu için yapılabilecek teknikler arasında; tek başına vaskülarize sinir grefti (VSG), non-vaskülarize sinir grefti (NVSG) ile birlikte VSG veya anjiyogenezi indüklemek için bir NVSG'nin etrafına vaskülarize bir yağ flebi kullanılabilir[123]. Sural sinir flebi kullanıldığında, kan kaynağı sural arterden veya safen ven arterialize safen venden sağlanabilir. Daha büyük sinir defektlerinde hastanın boyuna bağlı olarak safen sinirden 60 cm'ye kadar greft alınabilir[117]. Diğer seçenekler, 14 ila 30 cm arasında değişen çok sayıda siniri rekonstrükte için vasküler pediküllü yüzeysel peroneal sinir veya radyal arter bazlı yüzeysel radyal sinir kullanılabilir. Bununla birlikte, verici alan morbiditesini en aza indirmek amacıyla, radyal arterin bir ven grefti ile rekonstrükte edilmesi gerektiği savunulmaktadır[124].

VSG'lerin yaralanmış sinir rekonstrüksiyonunu iyileştirme potansiyeline sahip olmasına rağmen, ameliyatları zahmetli ve mikrovasküler deneyim gerektirir. Kablolama yoluyla çap eşleştirmedeki teknik zorluklar ve serbest doku transferi olarak yapıldığında alıcı damarları bulma zorlukları bu fleplerin kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Klinik uygulamadaki ek hususlar, yeterli sinir dokusunu elde etmek için donör alanın belirlenmesi ve ona bağlı donör alan morbiditesini içerir. Sadece donör bölgenin belirlenmesi değil, aynı zamanda yaralanma bölgesi de önemli, özellikle yaralanma eklem kıvrımlarının yakınında yer aldığına, greft seçenekleri de kısıtlanır. Bu durumlarda, sinir greftinin besleyici ortamı vaskülarize yağ-sinir kompozit flebi kullanılarak optimize edilebilir. Foo ve ark., sağlıklı bir doku yatağı sağlamak için dijital sinirlerin nöromaların rekonstrüksiyonunda posterior interosseöz arter bazlı sinovyal ve yağ dokusuyla birlikte posterior interosseöz sinir flebin kullanımını tanımlamışlardır [125]. Eşlik eden vasküler travma ile büyük sinir defektlerinde, hasarlı bir arterin acil revaskülarizasyonu önceliğe sahiptir. Bu yaralanmalarda VSG seçenekleri sınırlı kalmaktadır. Bu durumlarda, destekleyici flepler ile birlikte vaskülarize allogreftler kullanılabilir[126].

2.6. Rat kol anatomisi ve median sinir modeli

- **Brakiyal pleksus anatomisi**

Ratın brakiyal pleksus bileşenleri, insaninkine benzerdir. Rattaki Brakiyal pleksus, en alttaki dört servikal kök (C5, C6, C7 ve C8) ile birinci torasik kökün (T1) birleşmesiyle oluşur. Bu köklerin içerisinde, dorsal duyuşsal ve ventral motor kökleri bulunur. Her bir kök, 2 veya 3 dorsal ve ventral kökcüğün birleşmesiyle oluşmuştur. C5 ve C6 köklerinin birleşmesi üst trunkusu oluşturur. C7 kökü tek başına orta trunkusu, C7 ve C8 kökleri ise alt trunkusu oluşturur. Tüm trunkusların ön dallarının birleşimi, muskulokutanöz sinirin dallandığı lateral kordonu ve median, ulnar ve medial kol ve önkol kutanöz sinirlerinin dallandığı medial kordonu oluşturur. Tüm trunkusların arka dallarının birleşimi, aksillar ve radyal sinirin dallandığı arka kordonu oluşturur. Frenik sinir, C4'ten inen bir daldan ve C5'ten çıkan bir daldan kaynak alır. Bu dalların birleşmesi C5 üzerinde yer alır. Bu nedenle frenik sinir, C5'in yerini belirlemek için güvenilir bir anatomik işaret oluşturur. Kökçüklerin çapı 0,1 ila 0,3 mm arasındayken, ön ve arka kökçük gövdelerin çapı 0,2 ila 0,3 mm arasında değişmektedir. Brakiyal pleksusun üst kökleri vertebral arter tarafından, alt kökler doğrudan aortik arkta çıkan dallar tarafından beslenir. neakromid ve servikal trunkuslar (insanda tireoservikal trunkus), brakiyal pleksusun geri kalanını besler.

- **Median sinir anatomisi**

Anatomik çalışmalar, normal sıçanlarda medyan sinirin C5 ila T1 köklerinden çıktığını gösterdi. Brakial pleksusun lateral, posterior ve medial kordlarından gelen üç dalın birleşmesinden oluşmaktadır. Posterior ve medial kordlardan gelen dallar, lateral korddan (C5 + C6) gelen dallardan daha gelişmiş durumdadır. Kolda median sinir dal vermemekte ancak dirsek eklemine yakın bir yerde muskulokütanöz sinirden anastomoz dalı alan pronator teres kasına bir dal vermektedir. Birkaç milimetre distalde mediandan büyük bir dal çıkar. İnsanda interreosus sinire tekabül eder. Bu sinir fleksör karpı radyalis (FCR) kasını ve parmak fleksörlerini (PF) innerve eder. median sinir FCR ile PF'leri arasında distale doğru yoluna devam eder. Ön kolun distal üçte birlik kısmında, fleksör digitorum profundus'un medial kısmına rekürren bir dal verir. Daha sonra, bir lateral ve bir medial dal olarak ayrılır. Lateral dal, tenar bölge ve lumbrikal kasları innerve ettikten sonra birinci ve ikinci parmaklarda kollateral sinir olarak sonlanır. Medial dal ise 2. ve 3. parmaklarda

kollateral sinir olarak sonlanır. Median arter bu dalların arasından geçmektedir. Median sinir ayrıca, tenar bölgenin duyusunu alır.

FCR, median sinirden çıkan ve proksimal üçte birlik bölümünde kas göbeğine giren tek bir dal tarafından innerve edilir. Fleksör digitorum superficialis kası iki dal ve fleksör digitorum profundus proksimal tek bir dal tarafından innerve edilir. Bununla birlikte, kas göbeğinin distal üçte birinde, fleksör digitorum profundus, ön kolun orta üçte birlik kısmındaki median sinirden çıkan rekürren bir dal alır. Sıçanlarda ulnar sinir parmak fleksörlerine dal vermemektedir[127].

- **Median sinir modeli**

Uygun deneysel sinir yaralanması modelinin seçimi genellikle birkaç faktörden etkilenmektedir. Özellikle sinir onarım çalışmaları için, model sinirin boyutu (çap ve uzunluk) kesinlikle dikkate alınan ana hususlardan biridir. Gerçekten de sinir onarım çalışmalarının çoğu, özellikle deneysel mikrocerrahiyi kolaylaştıran büyük boyutu nedeniyle siyatik sinir üzerinde yapılmaktadır. Siyatik sinir vücuttaki en büyük sinirdir ve fare, sıçan, tavşan, köpek veya koyun arasından seçim yapılması, uygulanacak sinir defekt uzunluklarında değişkenlik sağlamaktadır[128].

Bununla birlikte, siyatik sinirin deneysel yaralanmasından kaynaklanan farklı dezavantajlar, alternatif model sinir olarak median sinire olan ilginin artmasına neden olmuştur. İlk olarak, siyatik sinirin yaralanması, arka bacakta bir felçle ve sıklıkla, hayvan tarafından denerve ayak parmaklarının ve pençe bölgelerinin ısırılması ve kendi kendine yemesi gibi otomutilasyon davranışlarla sonuçlanır. Daha uzun süreli felç (sıçanda >4 hafta) genellikle eklem kontraktürlerine ve sertliğine yol açar. Otomutilasyon davranışı ve eklem kontraktürleri, siyatik fonksiyon indeksi gibi fonksiyonel testlerin güvenilirliğini azaltır veya ciddi vakalarda, ilgili hayvanın çalışmadan çıkarılmasına yol açar. Ayrıca, uyanık hayvanda siyatik sinir hasarından sonra motor becerilerin fonksiyonel iyileşmesini değerlendirme olanakları oldukça sınırlıdır veya gerçekleştirilmesi için önemli çabalar gerekir[129].

Son yıllarda median sinir yaralanması ve onarım modelinin deneysel araştırmalardaki kullanımını birçok avantajı nedeniyle artmıştır. Kemirgen medyan sinirinin transeksiyon yaralanması, üst ekstremitate fonksiyonunun sadece kısmi bozulmasına neden

olur. Otomutilasyon insidansı siyatik sinir modeline göre anlamlı derecede düşüktür, ülserasyonlar daha azdır ve eklem kontraktürleri görülmez. Bu avantajlı tablo, medyan sinir yaralanmasından sonra ulnar ve radyal sinirlerin ön kolda duyu ve motor işlevi hala koruduğu gerçeğinden kaynaklanmaktadır[130]. Kemirgen medyan sinir yaralanması ve onarım modelinin ek bir avantajı, hasarlı bir insan sinirinin onarımı için cerrahi müdahaleler sıklıkla üst ekstremité seviyesinde yapıldığından, olumlu olarak değerlendirilen deneylerin klinik uygulamaya çevrilme olasılığının daha yüksek olmasıdır. Ek olarak, el fonksiyonları, kemirgenler ve insanlar arasında oldukça benzer ve ince parmak hareketini gerektirir. Bu açıdan bakıldığında, medyan sinir rekonstrüksiyonunu takiben motor iyileşmenin değerlendirmesi için spesifik ve kesin fonksiyonel testlerin var olması, klinik öncesi araştırmalarda bu modelin bir başka artısıdır[131].

3. Gereç ve yöntem

Hayvan deneyleri etik kurul onayını (Karar sayısı: 2022-014) aldıktan sonra, bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmayı yürütmek için KONÜDAM Araştırma Merkezi'nden 200-240 gr ağırlığında toplam 42 adet Wistar Albino sıçan temin edildi. Sıçanların periyodik bakım ve takipleri KONÜDAM Merkezi tarafından gerçekleştirildi. Tüm sıçanların, aynı laboratuvarında standart şartlar altında bakımları, beslenmeleri düzenli olarak yapıldı. Hayvanlar ameliyat edilmeden önce yakalama gücü cihazı ve duyu muayenesi hücrelerine alıştırdı.

3.1 Ameliyat önceki hazırlık

Cerrahi işlemler uygulanmadan önce tüm ratlar bir hazırlık sürecinden geçirildi. Ratların karışmaması için kuyruklarında 1-7'ye kadar mavi çizim kalemiyle işaret yapıldı ve çalışmayı sonlandırana kadar işaretler haftada bir yenilendi. Homojenizasyon açısından ratların ağırlıkları 200-240 gr. arasında olacak şekilde seçildi. İşlemlere başlamadan önce tüm ratların ağırlıkları kaydedildi. Ratlar duyu testi için hazırlanan 8 hücreli aparat içinde 10 dakika bekletilerek alıştırdı. Daha sonra deneklerin bazal duyusunu belirlemek için Von Frey testine tabi tutuldu. Test ratların tenar bölgesine yapıldı, Von Frey ucu eğilene kadar değdirildi. Ratın ön ayağı çekmesi veya ağzıyla koklaması pozitif sayıldı. En düşük uçtan başlanarak ratların duyacağı en düşük numara belirlendi. Tüm ratlarda hissedilebilen en

düşük numara 4 idi. Daha sonra ratların bazal çekme gücüne bakıldı. Test sırasında ölçülmesi planlanan ön ayak serbest bırakılırken diğer ön ayak bantlarla kapatıldı.

3.2 Anestezi

Tüm cerrahi işlemler ve çalışmanın sonunda yapılan sakrifikasyon prosedürü anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Kas relaksasyonu ve sedasyon için sırayla, Xylazine (10mg/kg Rompun®, Bayer,Türkiye) ve Ketamin (90 mg/kg - Ketalar®,Eczacıbaşı, Türkiye) kullanıldı. Postoperative ağrı kontrolü için 100 mg/kg parasetomal sıçanların içme sularına katılmıştır.

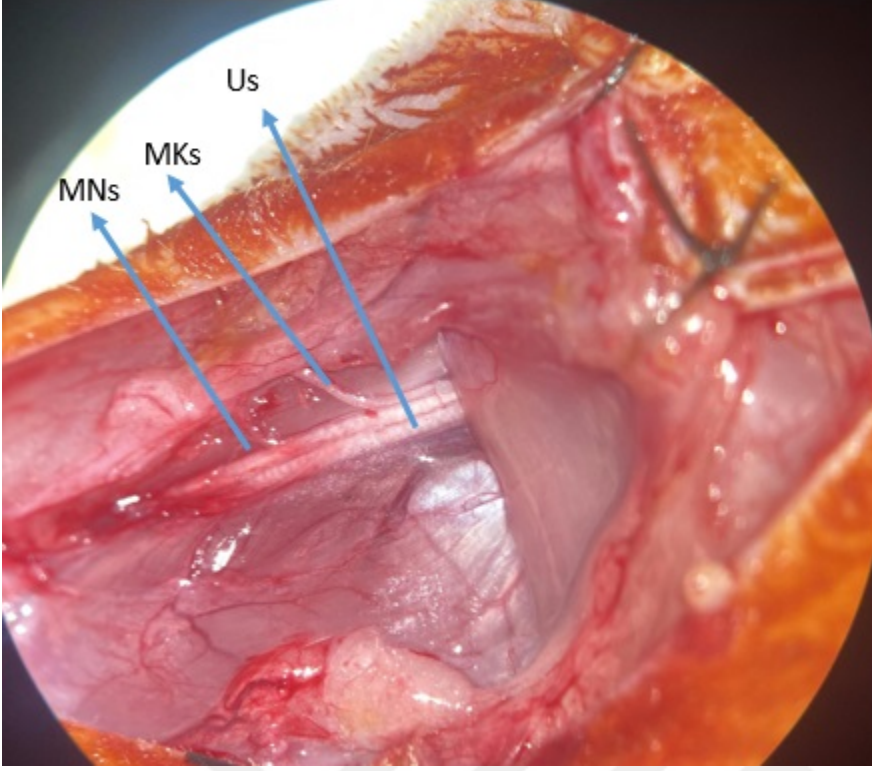
3.3 Cerrahi modellerin hazırlanması

Tüm ratlarda medial sinir kullanıldı. Bu model önceki çalışmalar referans olarak oluşturuldu[132]. Sham grubu (hiç işlem görmeyen) için rastgele seçilen 7 ratın sol median sinirleri seçildi. Diğer tüm gruplarda cerrahi işlemler sağ median sinir üzerinde uygulandı. İşleme başlamadan önce işlem göreceğ bölge Baticonol® (Alg, İstanbul) ile boyandı. Sağ aksilla, sağ kol ve ven grefti kullanılacak ratlarda boyun bölgesi de tıraş edildi. Ratın 4 ekstremitesi bantlarla çalışma sahasına tespit edildi. Median sinire ulaşmak için kolun medial yüzü boyunca pektoral kasın lateral başından medial epikondile kadar uzanan yaklaşık 2 cm'lik insizyon yapıldı (**Şekil 8**). Cilt flebi kaldırıldıktan sonra derin fasya insize edildi ve kraniale doğru retrakte edildi. Daha sonra biceps kasının altından künt disseksiyonla brakial pleksusa ulaşıldı. Eksplorasyonu artırmak amacıyla pektoralis majör kası parsiyel olarak kesildi. Cilt flepleri ve pektoral kas 4/0 ipek (Neosilk®, Emilmeyen, örgülü, Türkiye) sütürler ekarte edildi. Daha sonra disseksiyona mikroskop ile devam edildi (Carl Zeiss, f170, Opmi pico, Germany).



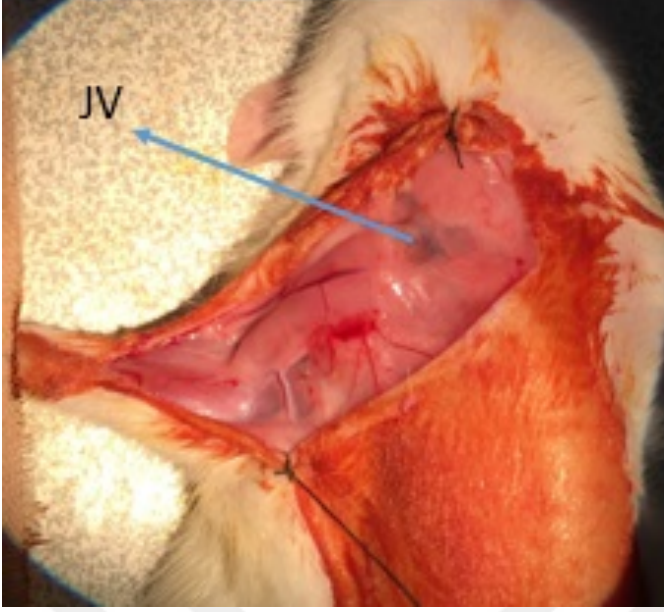
Şekil 8. Sağ brakial alanda yapılan insizyon

Brakial pleksusun üzerindeki yumuşak dokular dirsek bölgesine kadar disseke edildi. Daha sonra median sinir, ulnar sinir ve muskulokütan sinirin arasındaki yumuşak dokular disseke edilerek izole edildi. Muskulokütan sinir biceps kası üzerinde, ulnar sinir aşağıda kalacak şekilde nazikçe uzaklaştırıldı (**Şekil 9**). Brakial arter aynı şekilde etrafındaki dokulardan serbestlenerek izole edildi, adventisyaya zarar vermemeye dikkat edildi. Brakial venin sefalik venden gelen dalı dirsek üzerinde serbestlendi. Primer koaptasyon için sinir mikromakas ile kesildi ve 10/0 (poliamide 6 suture, Ethicon®, USA) suture ile koapte edildi. Koaptasyonda sinirin topografik anatomisine dikkat edildi. Sinir grefti için median sinirden 7 mm'lik segment kesildi ve ters çevirilerek sinirin proksimal ve distal uçlarına suture edildi.



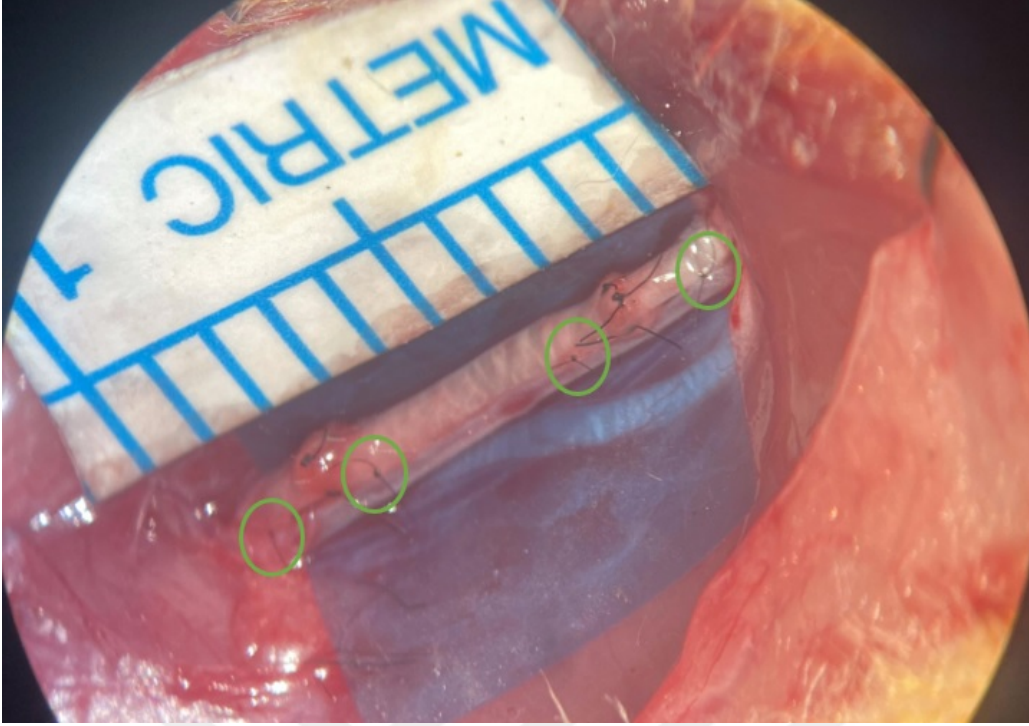
Şekil 9. Rat brakial pleksus anatomisi (MNs: Median sinir, MKs: Müskülokütan sinir, Us: Ulnar sinir)

Ven grefti kullanılacak gruplarda eksternal jugular ven tercih edildi (Şekil 10). Kolun medialinde açılan insizyon boyunca doğru uzatılarak cilt altı dokusuna ulaşıldı. Yumuşak dokular künt disseksiyonla ekarte edildi. Ardından mikroskop altında jugular ven disseke edilerek sefalik ve internal jugular venin katıldığı yerden bağlandı. Daha sonra venin içindeki kan SF ile yıkanarak temizlendi. Valv sisteminden kaçınmak için ven median sinir uçlarının arasında ters yerleştirildi ve 10/0 (poliamide 6 suture, Ethicon®, USA) suturele koaptasyon gerçekleştirildi.



Şekil 10. Jugular veni elde etmek için uzatılmış insizyon (JV: Jugular ven)

Brakial arterin kullanılacağı gruplarda arter dikkatlice disseke edildi. Adventisya tabakasına zarar vermemeye özen gösterildi. Sadece primer koaptasyon gerçekleştirilen vakalarda damar adventisyası median sinir epinöryumuna üç bölgede suture edilerek tespit edildi. Bu bölgeler median sinirin proksimalı, onarım hattı ve median sinirin distali olarak belirlendi. Greft (damar/sinir) kullanılan gruplarda ise bu üç nokta şu şekildeydi: median sinirin proksimalı, greft ve median sinir distali şeklindeydi. Adventisya tespitinden sonra damarın patensi mikroskop altında kontrol edildi. Tüm damarlarda geçiş olduğundan emin olundu. Hiçbir grupta suturen damar içinden geçtiği veya lümenin tıkanıp saptanmadı (Şekil 11).

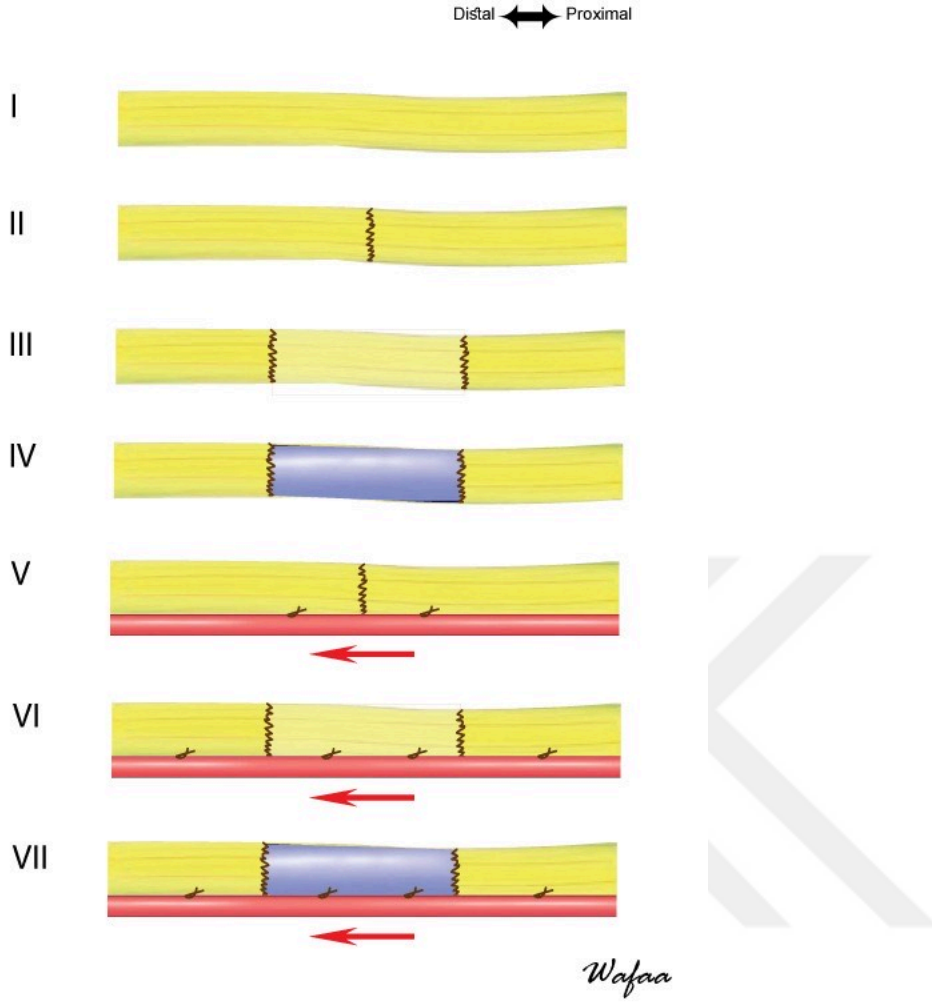


Şekil 11. Grup 6'den bir örnek (kırmızı halkalar adventisya-epinöryum tespitini göstermektedir)

Cerrahi işlemler tamamlandığında tespit sutureleri alınarak cilt 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman suture P3165, Türkiye) ile suture edildi. Yara yeri Baticonol® (Alg, İstanbul) ile boyandı. Ameliyat sonrasında ratların sularına Parol® (120 mg Parasetamol, Atabay İlaç Fabrikası A.Ş., Türkiye) katılarak ağrı kontrolü yapıldı. Ne ameliyat öncesinde ne de sonrasında antibiyotik uygulanmadı.

3.4 Gruplar

Toplam 42 rat her grupta 7 tane olacak şekilde 7 gruba ayrıldı. Ratlar gruplara random bir şekilde dağıtıldı. 1. grup hiçbir şey yapılmayan grup olup buna 2. grup ratların sol median sinirleri dahil edildi. Tüm gruplarda kullanılan suture materyalleri ve disseksiyon planları standart olup işlemler tek cerrah tarafından gerçekleştirildi (Şekil 12).



Şekil 12. Grupların şematik anlatımı (kırmızı oklar arteryal akımını yönünü temsil eder)

Grup 1 (sham grubu – işlem görmeyen median sinir): Bu grup 2. grubun sol median sinirleri ile oluşturuldu. Hiçbir cerrahi işlem uygulanmadı. Bu gruptaki tüm ratlar diğer gruplarda olduğu gibi tüm testlere tabi tutuldu.

Grup 2 (kontrol grubu – primer koaptasyon): Bu gruptaki median sinirler disseke edildikten sonra mikroskop altında kesildi ve 10/0 (poliamide 6 suture, Ethicon®, USA) suture ile epinöral koaptasyon şekliyle onarıldı. Sinir onarım hattında toplam 6 adet suture yerleştirildi. Onarım hattından aksonal herniyasyon oluşmamasına dikkat edildi. Daha sonra cilt flepleri 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman suture P3165, Türkiye) ile suture edildi ve yara yeri Baticinol® (Alg, İstanbul) ile boyandı.

Grup 3 (sinir grefti): Bu gruptaki median sinirlerden 7 mm'lik segment çıkarılarak defekt oluşturuldu. Defektin uzunluğu önceki çalışmalara göre ayarlandı[133]. Çıkarılan segment

ters çevirilerek median sinirin proksimal ve distal uçlarına koapte edildi. Koaptasyonun her tarafına 6 adet 10/0 (poliamide 6 sütün, Ethicon®, USA) sütün yerleştirildi. Koaptasyonun her iki tarafında aksonal herniyasyon oluşmamasına dikkat edildi. Daha sonra cilt flepleri 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman sütün P3165, Türkiye) ile sütünre edildi ve yara yeri Baticonol® (Alg, İstanbul) ile boyandı.

Grup 4 (ven grefti): Bu gruptaki median sinirlerden 7 mm'lik segment çıkarılarak defekt oluşturuldu. Jugular venden elde edilen ven grefti önce SF ile içindeki kan temizlendi. Daha sonra ven grefti ters çevirilerek median sinirin proksimal ve distal uçlarına koapte edildi. Koaptasyonun her tarafına 6 adet 10/0 (poliamide 6 sütün, Ethicon®, USA) sütün yerleştirildi. Koaptasyonun her iki tarafında aksonal herniyasyon oluşmamasına dikkat edildi. Daha sonra cilt flepleri 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman sütün P3165, Türkiye) ile sütünre edildi ve yara yeri Baticonol® (Alg, İstanbul) ile boyandı.

Grup 5 (primer koaptasyon + vaskülarizasyon): Bu gruptaki median sinirler disseke edildikten sonra mikroskop altında kesildi ve 10/0 (poliamide 6 sütün, Ethicon®, USA) sütün ile epinöral koaptasyon şekildi onarıldı. Sinir onarım hattında toplam 6 adet sütün yerleştirildi. Onarım hattından aksonal herniyasyon oluşmamasına dikkat edildi. Ardından, brakial arterin adventisyası median sinirin epinöryumuna 3 adet 10/0 (poliamide 6 sütün, Ethicon®, USA) sütün ile tespit edildi. Sütünler sinirin proksimalı, onarım hattı ve sinir distalini içerecek şekilde ayarlandı. Damar lümeninden geçilmediği veya lümenin tıkanmadığından emin olundu. Daha sonra cilt flepleri 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman sütün P3165, Türkiye) ile sütünre edildi ve yara yeri Baticonol® (Alg, İstanbul) ile boyandı.

Grup 6 (sinir grefti + vaskülarizasyon): Bu gruptaki median sinirlerden 7 mm'lik segment çıkarılarak defekt oluşturuldu. Çıkarılan segment ters çevirilerek median sinirin proksimal ve distal uçlarına koapte edildi. Koaptasyonun her tarafına 6 adet 10/0 (poliamide 6 sütün, Ethicon®, USA) sütün yerleştirildi. Koaptasyonun her iki tarafında aksonal herniyasyon oluşmamasına dikkat edildi. Ardından, brakial arterin adventisyası median sinirin epinöryumuna 4 adet 10/0 (poliamide 6 sütün, Ethicon®, USA) sütün ile tespit edildi. Sütünlerin iki tanesi median sinirin proksimal ve distaline, iki tanesi greft üzerinde olacak şekilde ayarlandı. Damar lümeninden geçilmediği veya lümenin tıkanmadığından emin olundu. Daha sonra cilt flepleri 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen,

monofilaman sütür P3165, Türkiye) ile sütüre edildi ve yara yeri Baticonol® (Alg, İstanbul) ile boyandı.

Grup 7 (ven grefti + vaskülarizasyon): Bu gruptaki median sinirlerden 7 mm'lik segment çıkarılarak defekt oluşturuldu. Jugular venden elde edilen ven grefti önce SF ile içindeki kan temizlendi. Daha sonra ven grefti ters çevirilerek median sinirin proksimal ve distal uçlarına koapte edildi. Koaptasyonun her tarafına 6 adet 10/0 (poliamide 6 sütür, Ethicon®, USA) sütür yerleştirildi. Koaptasyonun her iki tarafında aksonal herniyasyon oluşmamasına dikkat edildi. Ardından, brakial arterin adventisyası median sinirin epinryumunu ve ven greftine 4 adet 10/0 (poliamide 6 sütür, Ethicon®, USA) sütür ile tespit edildi. Sütürlerin iki tanesi median sinirin proksimal ve distaline, iki tanesi greft üzerinde olacak şekilde ayarlandı. Damar lümeninden geçilmediği veya lümenin tıkanmadığından emin olundu. Daha sonra cilt flepleri 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman sütür P3165, Türkiye) ile sütüre edildi ve yara yeri Baticonol® (Alg, İstanbul) ile boyandı.

3.5 Rejenerasyon değerlendirilmesi

Cerrahi işlemler uygulandıktan 2 hafta sonra fonksiyonel testlere başlandı. Fonksiyonel testler von frey uçları, ağrılı uyaran testi ve yakalama gücü testinden oluştu. Ratları sakrifiye etmeden önce EMG, yürüme testi ve inrtararteryal kataterizyon uygulandı. Ratlar sakrifiye edildikten sonra kas ağrılığını, histopatolojik ve immnhistokiyasal incelemeler yapıldı.

3.5.1 Duyu testi

Duyu testi için ratlar 8 hücreden oluşan bir aparata her hücreye bir rat olmak üzere yerleştirildi. Her hücrenin genişliği 15 cm, uzunluğu 25 cm, yüksekliliği 14 cm'dir. Testin uygulanabilmesi için aparatın tabanı bir çitten oluşmaktadır. Çitin deliklerinin ebatları 3x3mm'dir. Ratın sakinlemesi için hücreye yerleştirildikten sonra 2-3 dakika beklendi (**şekil 13**). Daha sonra çitin deliklerinden geçerek ratın thenar bölgesine von frey uçları değdirildi. Her filaman üç kere değdirildi.  seferden en az ikisine yanıt vermesi pozitif olarak sayıldı. İnceden kalına geçerek ratın hissettiği en düşük değer kaydedildi. Ratın elini çekmesi veya koklaması pozitif yanıt olarak kabul edildi. Teste cerrahi işlemi uygulandıktan 2 hafta sonra başlandı ve hayvanlar sakrifiye edilen kadar devam edildi (12 hafta).



Şekil 13. Duyu testleri için ratların yerleştirildiği hücreler

3.5.2 Ağrılı uyaran testi

Preoperatif dönemde Von frey testine karşı hayvanların yanıtında farklılık olması ve postoperatif 2. haftada kalın uçlar değiştirildiğinde bile hayvanlar sağlam ön ayaklarını çekmedikleri tespit edince duyu değerlendirilmesi için ağrılı uyaran testi de eklendi. Testi gerçekleştirmek için 27G iğne kullanıldı. Rat duyu testi hücresine alınıp stabil olduktan sonra, taban çitin deliklerinden girilerek kanatmayacak şekilde iğne tenar bölgeye değiştirildi. Test üç kere tekrarlandı. Ratın en az iki kere pozitif yanıt vermesi istendi. Ratın elini çekmesi veya koklaması pozitif değer olarak kaydedildi. Sonuçlar negatif veya pozitif şeklinde not edildi.

3.5.3 Yakalama gücü

Yakalama gücünü tespit etmek için Force Auge (Loyka® HF-500, Çin) cihazı kullanıldı. Cihaz bir aparat üzerinde yerleştirildi. Yerçekimi etkisini ekarte etmek için ratın tutacağı parçanın altında, yere paralel destek bir tahta yerleştirildi (Şekil 14). 1. grup

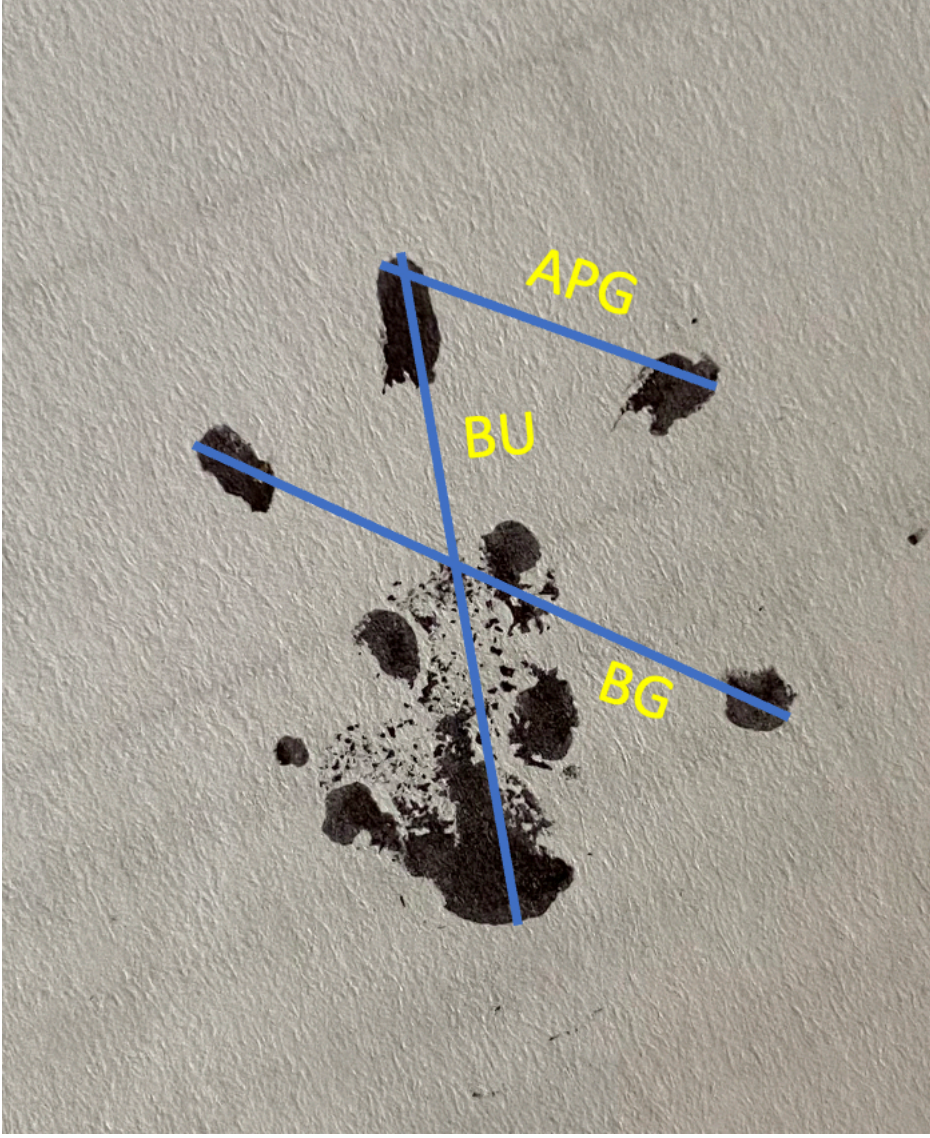
haricinde, sağ elin yakalama g¼c¼ne bakıldı. 1. grupta sol elin yakalama g¼c¼ne bakıldı. Bir ¼n bacağın yakalama g¼c¼n¼ değerlendirirken, hayvanın diğer elinden destek almasını engellemek için diğer el bantlarla kapatıldı. Hayvan cihazı eliyle tuttuğunda g¼vdesine tutularak cihazdan uzaklaştırmaya çalışıldı. Hayvan cihazı bıraktığındaki değer kaydedildi.



şekil 14. Yakalama cihazı ve cihazın yerleştirildiği sistem

3.5.4 Y¼r¼me testi

Y¼r¼me testi hayvanlar sakrifiye etmeden 1 g¼n ¼nce uygulandı. Ratların ¼n bacakları m¼rekkep ile boyandıktan sonra 100x40x20 cm ebatlarında y¼r¼y¼ř parkurunda y¼r¼t¼ld¼. Bu testte ¼n ayak genişliği (2. ve 4. parmakların arasındaki mesafe), ara parmak genişliği (2. Ve 3. parmakların arasındaki mesafe) ve baskı uzunluğu (topuk ve 3. parmak arasındaki mesafe) hesaplandı (şekil 15). Daha sonra bu ¼l¼mler sağlam tarafın ¼l¼mlerine b¼l¼nerek her bir ¼l¼m¼n indeksi çıkarıldı.



Şekil 15. Yürüme testinden elde edilen ayak izleri (APG: Ara parmak genişliği, BU: Baskı uzunluğu, BG: Baskı genişliği)

3.5.5 EMG

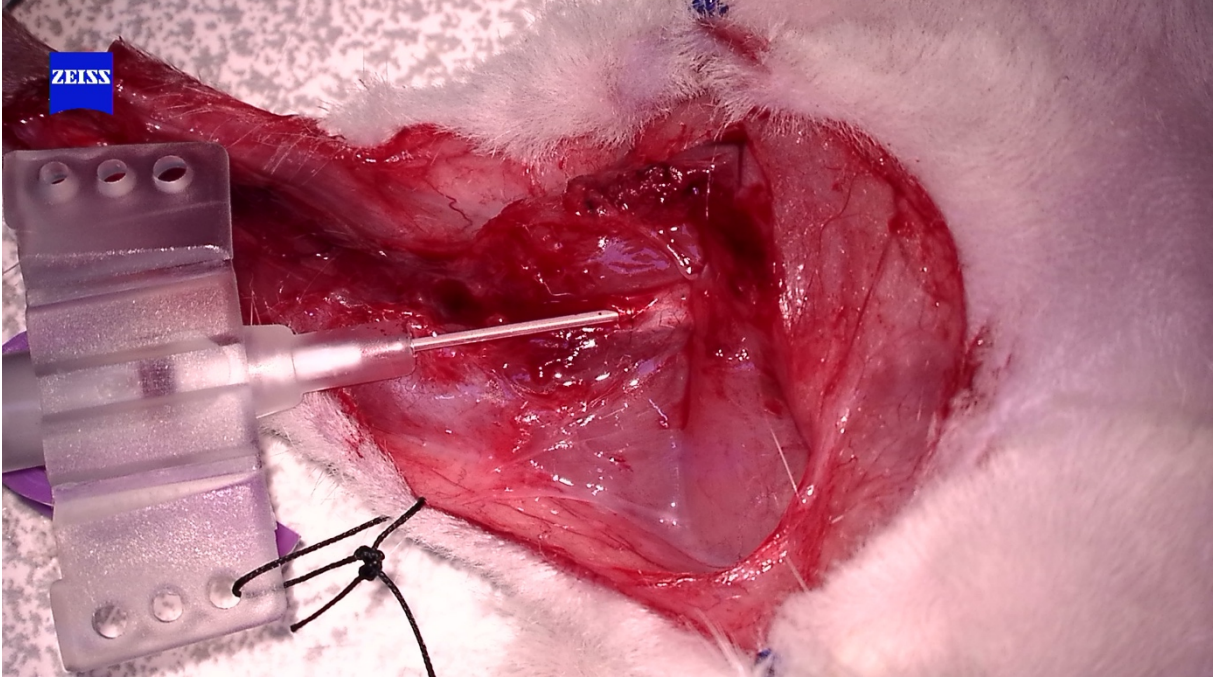
Ratlar sakrifiye edilmeden 2 gün önce median sinirin EMG'si uygulandı. EMG peruktan olarak gerçekleştirildi. Ölçüm sırasında kas kasılmalarının ölçülebilir değerlerini elde etmek için kas gevşetici ajan kullanılmadı. EMG çalışmaları, konvansiyonel bir EMG cihazı (Synergy, Medelec, UK) kullanarak, gruplara kör bir nörolog tarafından yapıldı. İğne elektrotlar Fleksör karpı radiali (FCR) kasına yerleştirildi. Sinir stimülasyonu için 2,5 mm boşluklu kanca şeklindeki tungsten elektrotlar kullanıldı. Elektrotlar boyun bölgesine yerleştirildi. Sinirin proksimaline 25-35 mA akım verildikten sonra kas yanıtları kaydedildi (Şekil 16). Sırasıyla uyarılmış bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) ve latans süreleri hesaplandı ve karşılaştırıldı.



Şekil 16. Peruktan EMG testinin uygulanması

3.5.6 İntraarterial kataterizasyon

Sinirler alınmadan önce brakial arter sağlam olup olmamasına bakmak için intraarterial kataterizasyon uygulandı. Kataterizasyon işlemi için mor intraket kullanıldı (Şekil 17). İntraket ile damarın distalinden girilerek Ultraview SL (Spacelabs Medical, USA) monitör cihazıyla arterial monitörizasyon uygulandı. Ratların tansiyon ve nabız değerleri kaydedildi.



Şekil 17. İntraarterial kateterizasyon

3.5.7 Sakrifikasyon işlemi

12. haftanın sonunda sakrifikasyon işlemi uygulandı. 1. grubun median sinirleri kolun medialinde yapılan insizyon ile elde edilirken diğer grupların sinirleri eski skar hattından girilerek elde edildi. İlk 4 grubun sadece sinirleri alınırken diğer grupların sinirleriyle birlikte brakial arterler enblok şeklinde alındı. Sinirler kesilmeden önce proksimal tarafı bir adet 10/0 (poliamide 6 suture, Ethicon®, USA) suture ile işaretlendi. Alınan sinir segmentleri dikişlerin proksimalinde ve distalinde bir miktar sinir uzunluğu korunarak kesildi.

3.5.8 Kas ağırlığı

Sinirler elde edildikten sonra kesi el bileğine kadar uzatıldı. FCR kası el bileğinde yapıştığı yerden kesilerek origosuna kadar takip edildi. Daha sonra, kas origosunda yapıştığı yerden kesilerek elde edildi ve hassas tartı (Kern® ACJ 120-4M, Almanya) ile ölçüldü. Aynı ölçüm sağlam tarafa da uygulandı. İşlem gören tarafın kas ağırlığı sağlam tarafın kas ağırlığına bölünerek kas indeksi bulundu.

3.5.9 Histopatolojik ve immünohistokimyasal boyama

Sinir iyileşmesinin histopatolojik değerlendirilmesi için sinir onarım hattı ve greftler de dahil olacak şekilde 15 mm'lik uzunlamasına örnekler alındı. Bu preparatlar %10'luk formaldehit çözeltisi ile fikse edildi. Fiksasyonu takiben örnek dokudan Mikrotom (Leica SM 2000R) ile sinir liflerine dik olacak şekilde 5 mikron kesitler alındı. Bu kesitler Hemotoksilen-Eozin(HE), Toluidine blue (TB) ve Masson trikrom (MTK) ile boyandı. İmmünohistokimyasal olarak CD34, NF, S100 ve SOX10 ile boyandı. Olympus BX-46 ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Ödem, fibrozis ve inflamasyon HE ile, fibrozis MTK ile, vaskülarizasyon CD34 ile, aksonal dejenerasyon TB ile, sinir liflerinin oluşumu ve sağlıklı geçen lif sayısının belirlenmesi NF, SOX 10 ve S100 ile değerlendirildi.

İncelenen parametreler aşağıda belirtildiği gibi değerlendirildi:

S100 ve **NF** yoğunluğu 1.grupta 3 olarak değerlendirildi, diğer gruplarda ona göre puan verildi. **Miyelinizasyon** NF boyalı kesitlerden incelendi.

Noröma: sinir kılıfının dışına sinir büyümeleri olarak değerlendirildi. Var/yok şeklinde ifade edildi.

Vaskülarizasyon CD34 boyalı kesitlerden incelendi. 40x büyütmede incelendi grup 1'de fareler göre bazal değer (<5 adet) oluşturuldu;

0: <5

1: 4-20 adet

2: 20-40 adet

3: >40 adet

İnflamasyon;

0: hiç iltihabi hücre yok

1: tek tek az sayıda iltihabi hücre

2: iyileşme alanında küçük gruplar halinde iltihabi hücreler

3: iyileşme alanında geniş gruplar halinde çok sayıda iltihabi hücre

Dejenerasyon;

0: dejenerasyona ait bulgu saptanmadı

1: <%10

2: %10-50

3: >%50

Dezorganizasyon;

0: normal sinir morfolojisi

1: normal sinir morfolojisine yakın/dalgalanma az, düzgün geçiş, organizasyon bozukluğu oldukça az, dezorganize lifler <%10

2: düzgün geçen lif sayısı azalmış, dezorganize lifler: %10-50

3: düzgün geçen lif sayısı oldukça az, dezorganize lifler: >%50

Fibrozis;

0: fibrozise ait bulgu saptanmadı

1: ince az sayıda kollajen lif artışı <%15

2: kalın birleşen kollajen lifleri, fibrozis oranı %15-40

3: geniş bantlar halinde fibrozis >%40

3.5.10 Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM) analizi

Her gruptan 2'şer örnek alındı ve Transmission Elektron Mikroskopisi (TEM) ile değerlendirmeler yapıldı. TEM 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 işlemden sonra doku örnekleri yeniden SBP ile yıkandı, kademeli etil alkol solüsyonlarında (%30, %50, %70, %90, %96 ve %100) kurutuldu ve epon-araldit reçinesine gömüldü. Bu işlemden 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, miyelin kılıf yapısındaki değişimler, sitoplazmik ödem durumu, çekirdek ve mitokondri yapıları, adventisya tabakasının kalındığı, adventisya'dan iyileşen sinire doğru akson geçişin olup olmadığı (varsa geçen aksonların miyelinizasyon durumu ve çapı) ve arterden sinire doğru damar geçişi incelendi.

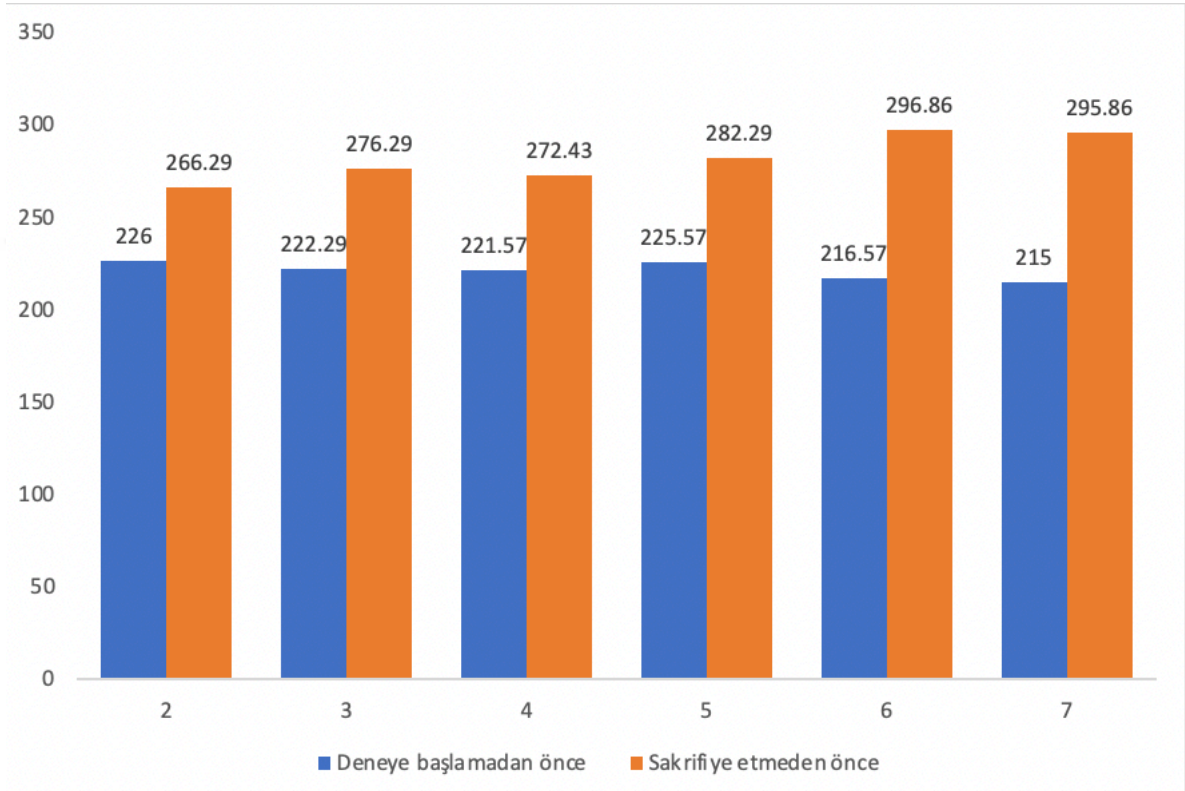
3.5.11 İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 24.0 bilgisayar programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizi analizleri yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis varians analiziyle test edildi. Farklılığın kaynaklandığı grupları bulmak için Bon Ferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (min-max) değerleriyle gösterildi. Korelasyon Pearson testi ile değerlendirildi. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. Bulgular

- **Hayvanların ağırlığı**

Ratların deneye başlamadan önceki ortalama ağırlıkları grup 2’den 7’ye kadar sırasıyla şu şekildeydi; 226 ± 12.5 , 222.2 ± 14.1 , 221.5 ± 8 , 225.5 ± 9.6 , 216 ± 11.6 ve 215 ± 11.6 gramdır. Ratlar sakrifiye edilmeden 2 gün önceki ortalama ağırlıkları ise sırasıyla; 266.2 ± 15.4 , 276 ± 32.9 , 272 ± 20.6 , 282.2 ± 20.8 , 296 ± 54.1 ve 295 ± 40.8 gramdır (Şekil 18). Ratların ağırlıkları grupların arası ve öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$)

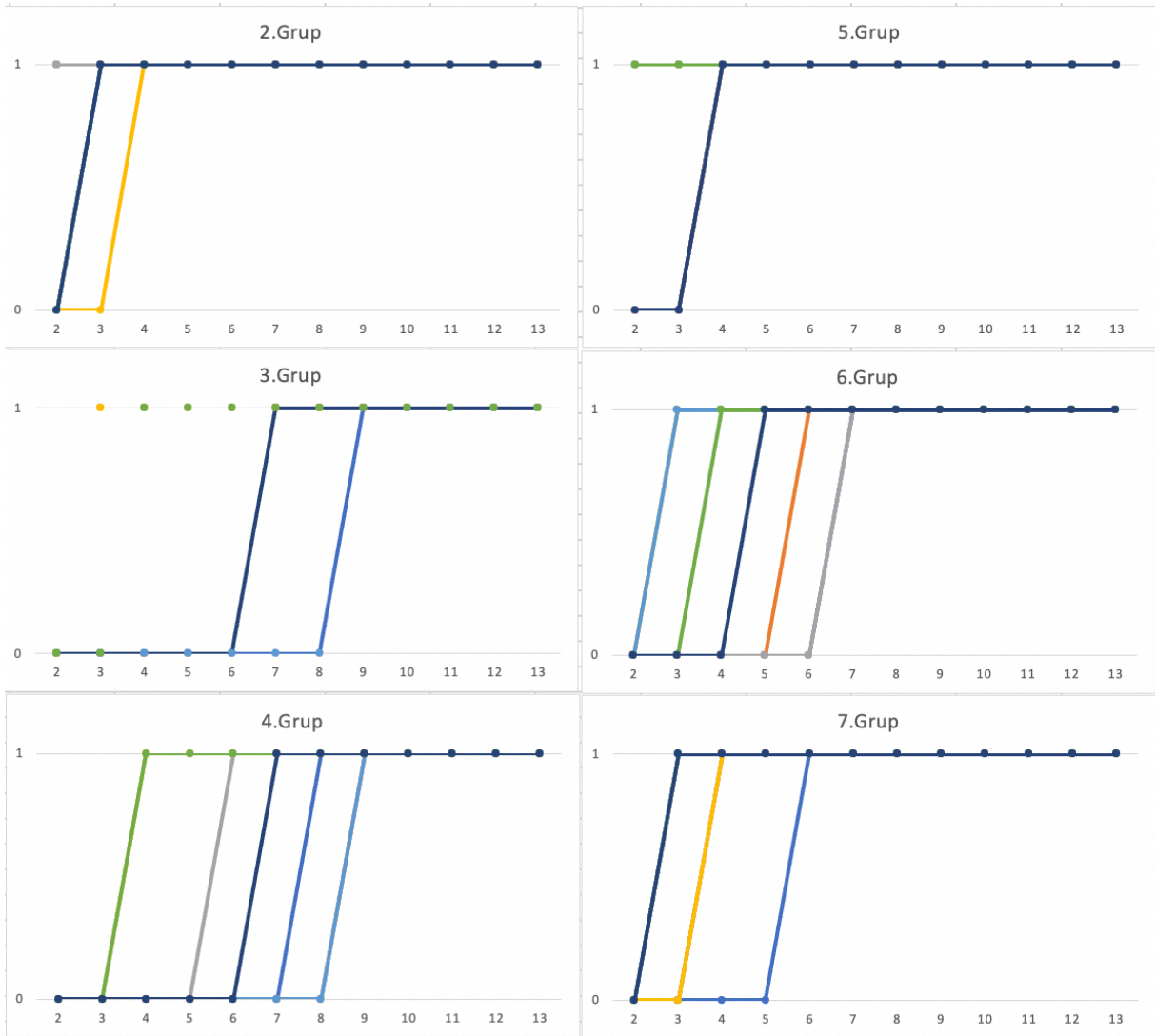


Şekil 18. Ratların işlemden önce ve sakrifiye etmeden önceki ağırlıkları

- **Ağrılı uyaran testi**

Duyu testi değerlendirildiğinde 2. hafta sonunda yapılan testin sonucunda 2. grupta 3 rat (%42) ve 5. grupta 4 rat (%57) testte pozitif sonuç verdi. Diğer grupların tüm ratları negatif sonuç verdi. 3. haftanın sonunda yapılan testin sonucunda ise; 2. grupta 6 rat (%85), 3. grupta 2 rat (%28), 4. grupta 2 rat (%28), 5. grupta 4 rat (%57), 6. grupta 2 rat (%28) ve 7. grupta 3 rat (%42) pozitif yanıt verdi. 4. haftanın sonunda yapılan testin sonucunda; 2. grupta tüm ratlar (%100), 3. grupta 2 rat (%28), 4. grubun 3 rat (%42), 5. grupta tüm ratlar (%100), 6. grupta 3 rat (%42) ve 7. grupta 6 rat (%86) pozitif yanıt verdi. Gruplara göre tüm ratların

pozitif yanıt verdiği hafta grup 2-7'ye kadar sırasıyla; 4. hafta, 9. hafta, 10. hafta, 4. hafta, 9. hafta ve 6. hafta idi (Şekil 19).



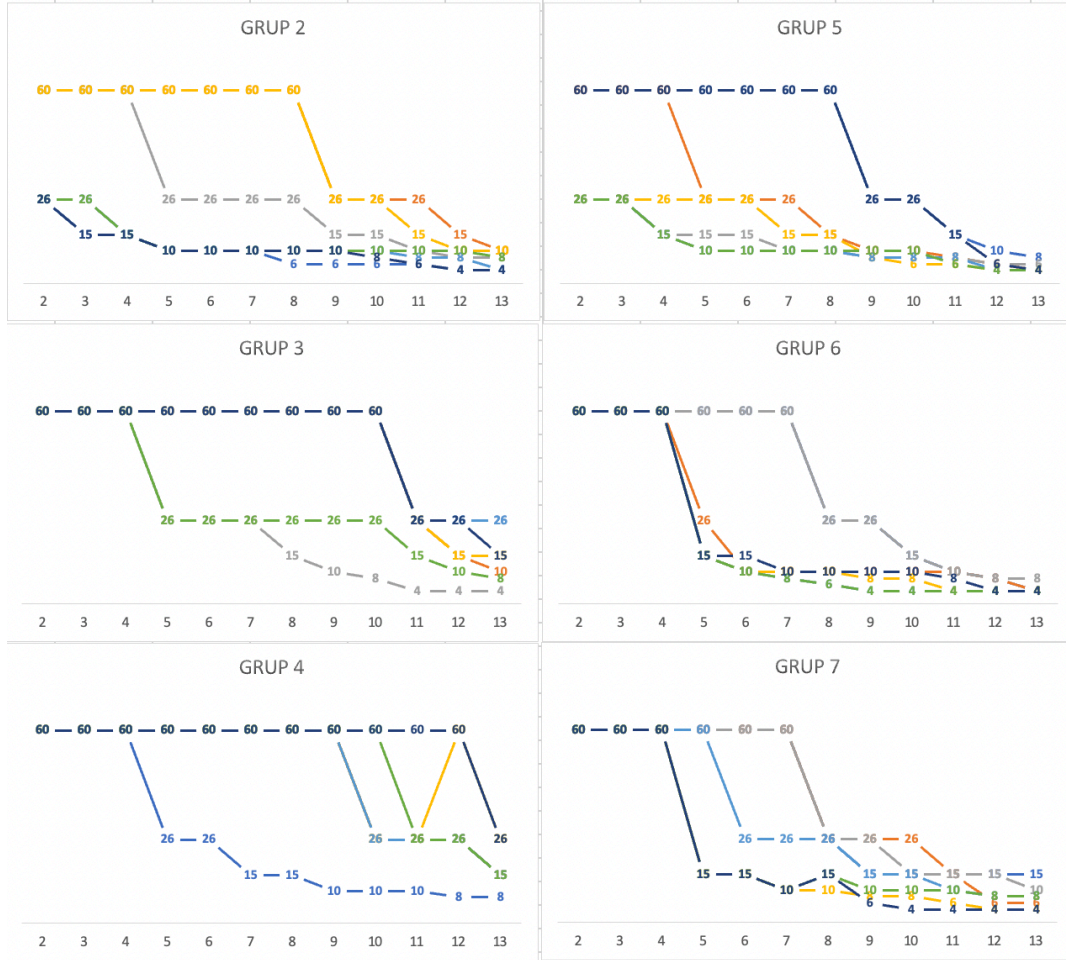
Şekil 19. Ratların deney boyunca ağırlı uyarana testinin sonuçları

Ağırlı uyarana testinde grup 1 ve diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). 8. haftadan itibaren ise, bu testte gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p < 0.05$). Grup 2-4, grup 4-5, grup 5-7 ve grup 6-7 arasında 3., 4. ve 5. haftalardaki test değerlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

- **Von Frey duyu testi**

Frey ölçümlerinde tüm haftalarda gruplar arası anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Grup 1 ve grup 2, 3, ve 4 arasında tüm haftalarda anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), grup 1-5

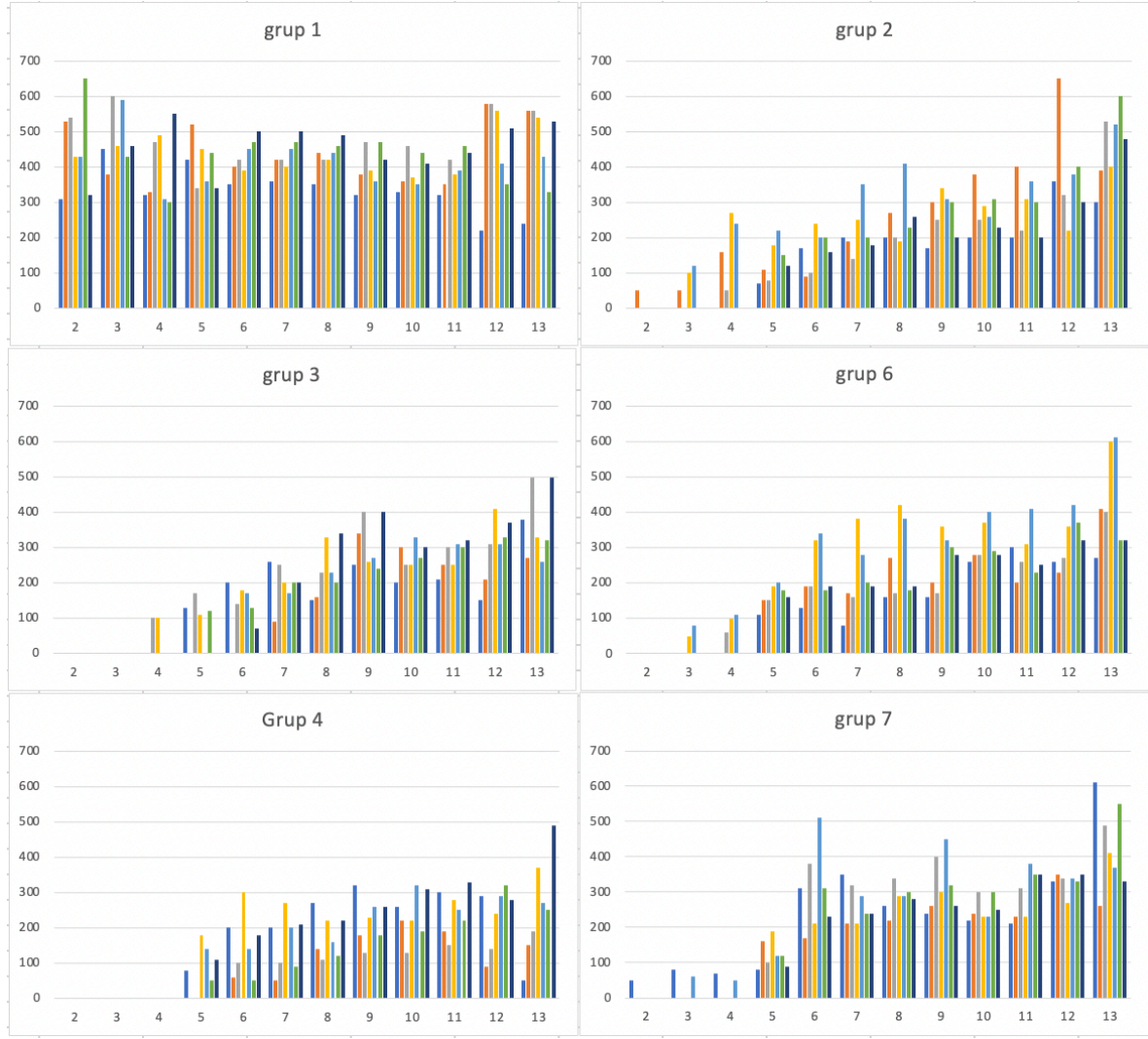
karşılaştırmasında 12. Ve 13. haftalarda, grup 1-6 karşılaştırmasında ise 11.,12. ve 13. haftalarda anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Grup 2 ve grup 3, 5, 6 ve 7 karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Grup 2-4 ve grup 4-6 karşılaştırmalarında 5. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 3-5, grup 4-5, grup 5-7 ve grup 6-7 karşılaştırmalarda 9. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 3-6, grup 3-7 ve grup 4-7 karşılaştırmalarda 8. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Şekil 20).



Şekil 20. Ratların deney boyunca Von Frey testinin sonuçları

- **Yakalama gücü testi**

Cerrahi yapılan grupların içinde 2. ve 7. grupların birer adet rat dışında (%14) ratlar 2. haftada yakalama fonksiyonunu göstermedi. 1-7'ye kadar 3. haftanın grupların ortalama yakalama gücü ise 481, 38.57, 0.00, 0.00, 7.14, 18.57 ve 20 g'dı. Ratların sakrifiye edilmeden önceki ortalama yakalama güçleri sırasıyla; 456, 460, 366, 317, 389, 419 ve 431 g'dı (Şekil 21).



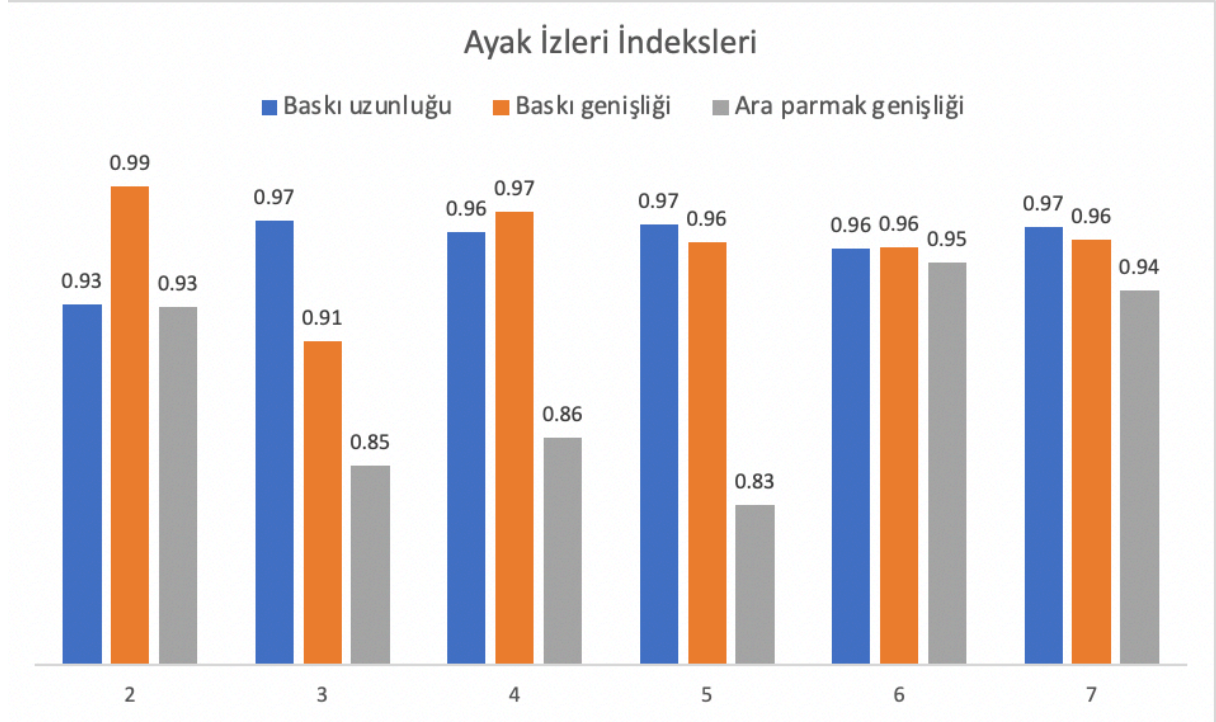
Şekil 21. Hayvanların deney boyunca yakalama gücü testinin sonuçları

Yakalama gücü testinde sadece 13. haftada gruplar arasında anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Grup 1 ve diğer tüm gruplar arasında 12. haftaya kadar anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Aynı şekilde grup 2 ve diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Grup 3-4 ve grup 3-5 karşılaştırmalarında da anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Grup 3-6 karşılaştırmasında 8. haftadan itibaren, grup 3-7 de ise 7. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 4-5 karşılaştırmasında 4. haftada, grup 4-6 karşılaştırmasında ise 5. haftada anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 4-7 karşılaştırmasında 6. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$).

- **Ayak izleri**

Bu testte ratların ön ayaklarının baskı uzunluğu, baskı genişliği ve ara parmak genişliğine bakıldı. Daha sonra bu ölçümler sağlam ön ayağın ölçümlerine bölündü ve indeks

şeklinde ifade edildi. Baskı uzunluğu indeksi grup 2-7'ye kadar sırasıyla; 0.93, 0.97, 0.96, 0.97, 0.96 ve 0.97 idi. Baskı genişliği indeksi ise sırasıyla; 0.99, 0.91, 0.97, 0.96, 0.96 ve 0.96 idi. Ara parmak genişliği indeksi değerleri ise sırasıyla; 0.93, 0.85, 0.86, 0.83, 0.95 ve 0.94 idi (Şekil 22). Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$).



Şekil 22. Ayak indekslerinin ortalaması

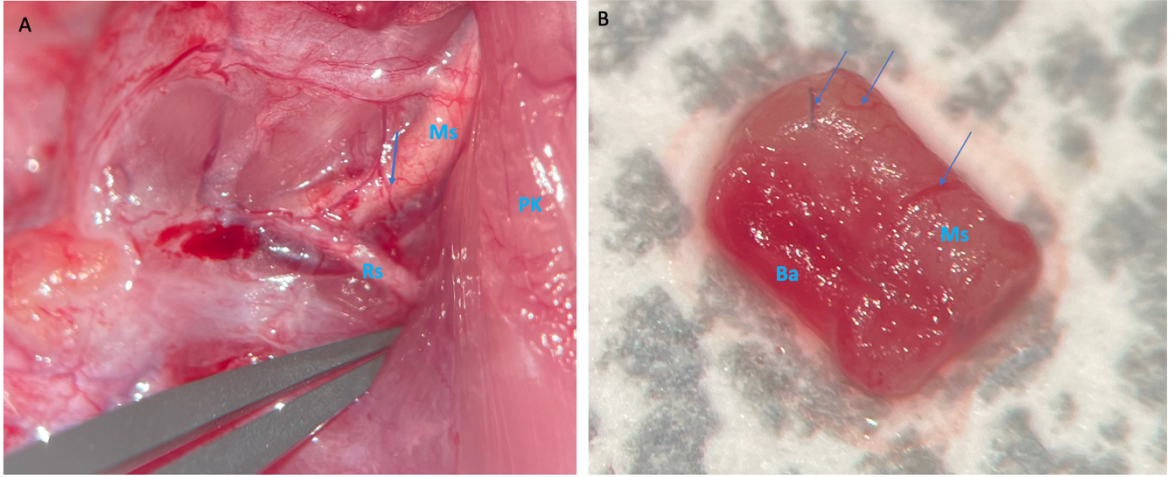
- **EMG**

Grup 1-7'ye kadar ortalama latens süreleri sırasıyla; 1.14, 1.2, 1.11, 1.23, 1.25, 1.23 ve 1.24 di. Grup 1-7'ye kadar ortalama amplitüd değerleri sırasıyla: 11.5, 12.6, 15.1, 9.18, 7.56, 9.66 ve 6.24 di. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$).

- **İntraarteryal kateterizasyon**

Ratların sinirleri elde etmeden önce intraarteryal kateterizasyon işlemi uygulandı. Tüm ratlarda lümen açık olduğu görüldü. Ratların ortalama sistol/diyastol değerleri sırasıyla; 92/79, 90/77, 87/77, 92/85, 87/79 ve 90/82 idi. Ratların ortalama nabız değerleri ise sırasıyla; 87, 85, 84, 80, 88 ve 89 idi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$).

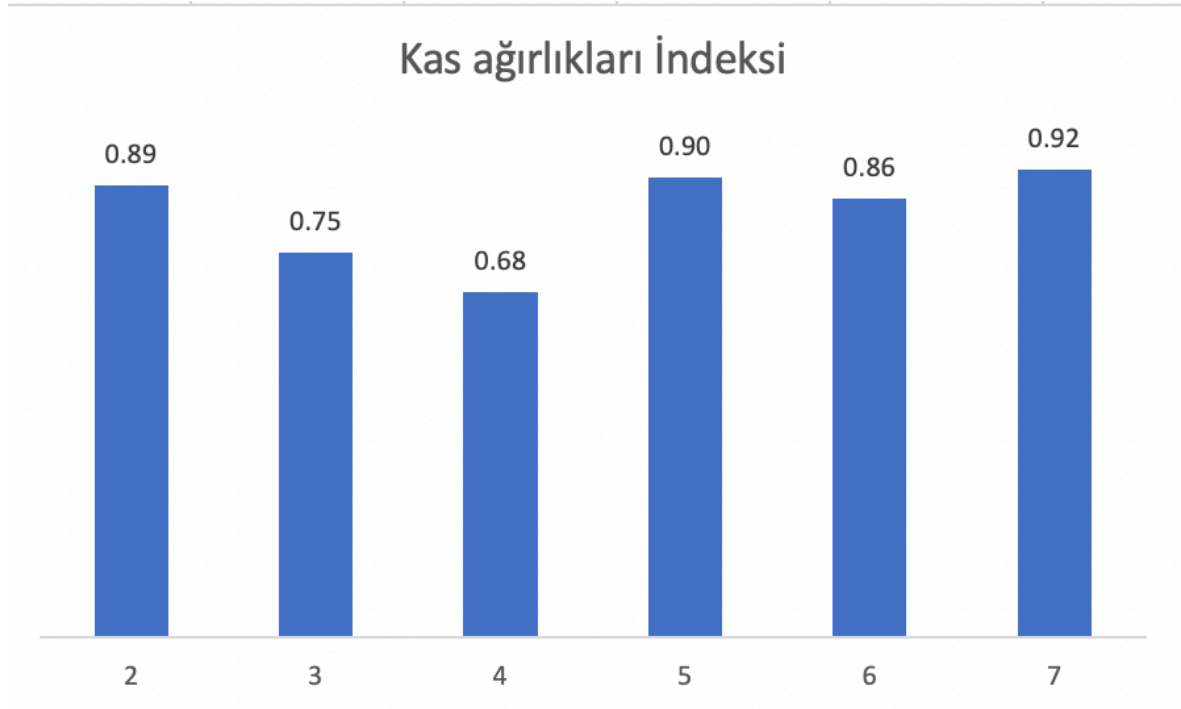
İlginç olarak, sinir örnekleri alınırken yeni gelişen damarlar makroskopik düzeyde algılanacak kadar büyük ve belirgin idi (Şekil 23)



Şekil 23. Makroskopik olarak yeni gelişen damarlar (mavi oklar ile gösterilmiş). A: kesit almadan önce, B: kesit alındıktan sonra. Ms: Median sinir, Ba: Brakiyal arter, Pk: pektoral kas, Rs: Radyal sinir.

- **Kas ağırlığı**

Bu testte işlem gören taraftaki kas ağırlığı işlem görmeyen taraftaki kas ağırlığına bölünmüş ve indeks şeklinde ifade edildi. Grup 1-7'ye kadar ortalama kas indeksleri sırasıyla; 0.89, 0.75, 0.69, 0.90, 0.89 ve 0.95 idi (Şekil 23). Grup 3-7 ve grup 4-7 karşılaştırmalarında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p > 0.05$).



Şekil 24. Kas ağırlığı indeksleri

- **Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme**

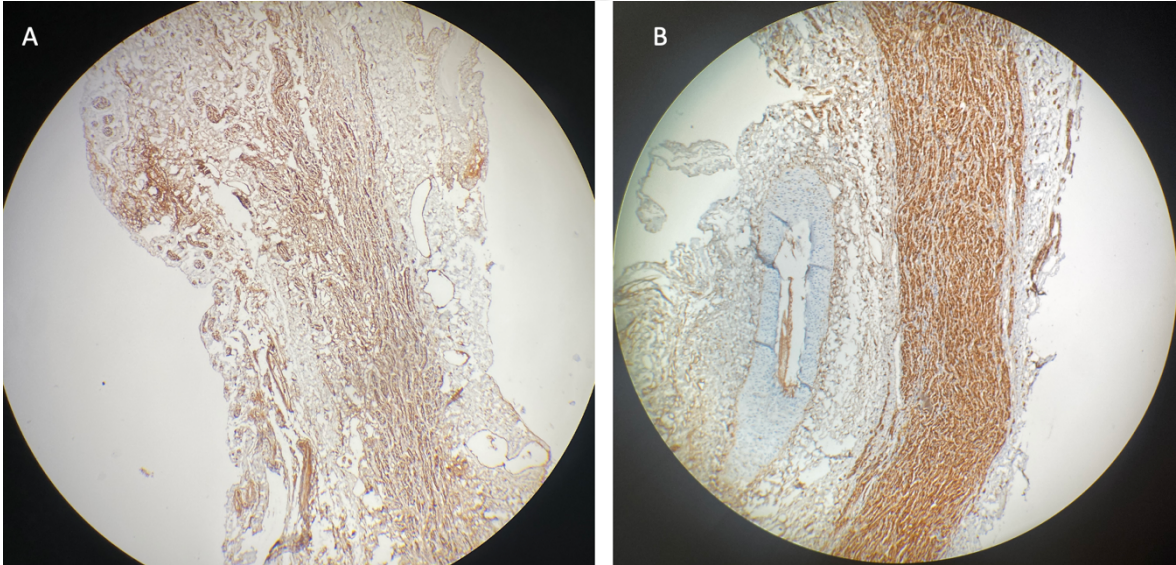
İşlem görmeyen sinirlerin ortalama lif sayısı 59.2'dir. Bu değerler 2-7. gruba kadar sırasıyla bu şekildeydi; 51.4, 49.2, 39.2, 51, 55.7 ve 52.1 idi. İnflamasyon 1.57 ortalama değer ile en çok sinir grefti yapılan grupta (3. grup) görüldü. Fibrozis ise 2.57 ortalama değer ile en çok ven grefti uygulanan grupta (5. grup) görüldü. Vaskülarizasyon da 2.42 ortalama değer ile en çok 3. grupta görüldü. Nöroma oluşumu sadece 3. grubun 2 ratında (%28), aksonal dejenerasyon ise ortalama 1 değer ile en çok 3. ve 4. grupta görüldü. Miyelinazasyonun yoğunluğu 2.71 ortalama değer ile en çok 6. grupta gözlemlendi. Dizorganizasyonun 2.14 ortalama değer ile en çok görüldüğü grup 4. gruptu. S100 boyamanın ortalama 3 değer ile en yoğun tutulduğu grup 5. gruptu (**Tablo 1**).

Tablo 1. Patoloji verilerinin gruplara göre ortalaması

Grup	ÖDEM	İNFLAMASYON	FİBROZİS	CD34	NÖROMA	AKSONAL DEJENERASYON	LİF SAYISI (SOX10)	NF	DİZORGANİZASYON	S100
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	59.3	3.0	0.0	3.0
2	0.3	1.0	1.4	1.7	0.0	0.3	51.4	2.4	1.0	2.5
3	0.4	1.6	2.1	2.4	0.3	1.0	49.3	2.0	1.0	2.4
4	0.3	1.0	2.6	2.0	0.0	1.0	39.3	1.3	2.1	1.7
5	0.1	0.1	0.6	1.3	0.0	0.3	51.0	2.4	0.6	3.0
6	0.1	0.7	1.0	1.7	0.0	0.3	55.7	2.7	0.7	2.9
7	0.0	1.0	1.3	2.0	0.0	0.0	52.1	2.6	0.6	2.7

İstatistiksel olarak; primer koaptasyon yapılan grupların arasında (grup 2 ve grup 5) inflamasyon açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 2, 1 ortalama değer ile daha fazla inflamasyon gösterdi. Sinir grefti yapılan grupların (grup 3 ve grup 6) arasında inflamasyon, fibrozis ve aksonal dejenerasyon açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 3 sırayla, 1.57, 2.14 ve 1 ortalama değerlerle daha çok inflamasyon, fibrozis ve aksonal dejenerasyon gösterdi. İstatistiksel fark olmaksızın grup 3'ün 2 ratında (%28) nöroma

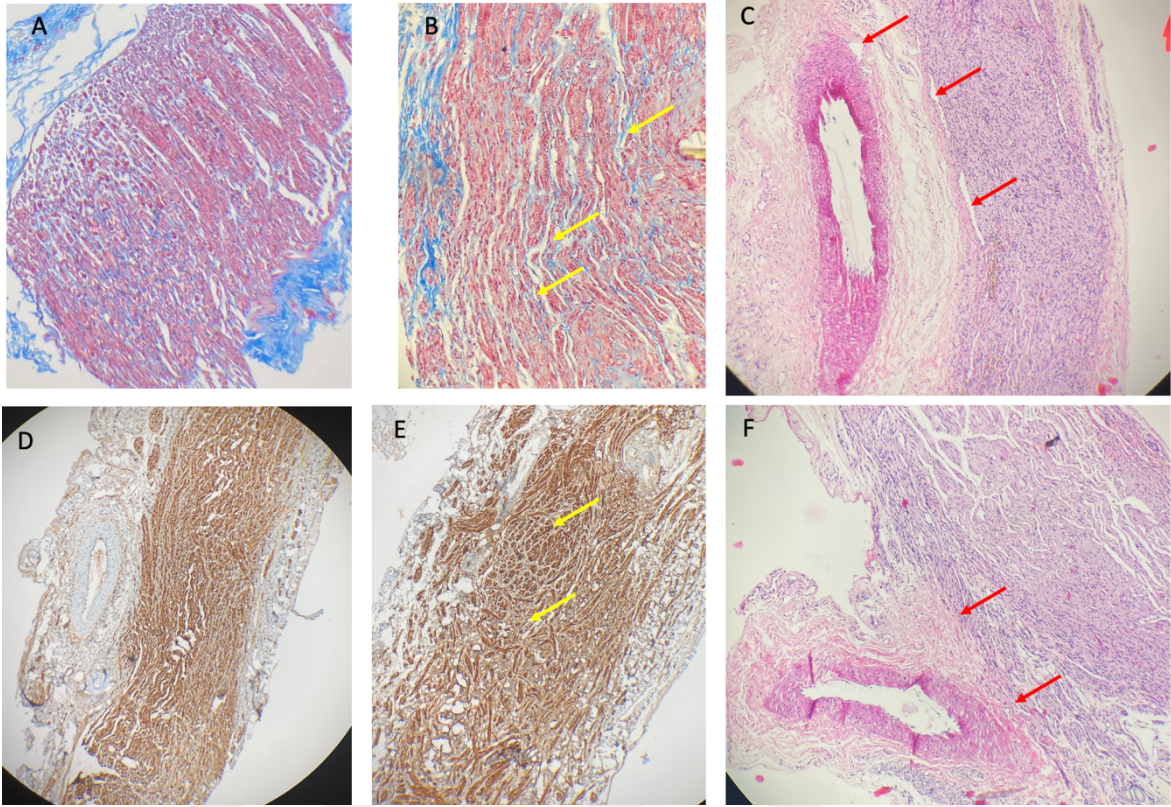
oluşumu gözlemlenirken, 6. grupta hiç nöroma görülmedi. Ven grefti yapılan grupların (grup 4 ve grup 7) arasında fibrozis, aksonal dejenerasyon, lif sayısı, miyelinizasyon, dezorganizasyon ve S100 boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0.05$) (**Şekil 24**). 4. grup özellikle fibrozis ve geçen lif sayısı açısından kötü sonuçlar gösterdi. Bu grup 39.2 ortalama ile geçen lif sayısı en az olan gruptu. Tüm gruplar kontrol grubu (grup 2) ile karşılaştırıldığında grup 4 aksonal dejenerasyon ve dezorganizasyon açısından anlamlı olarak ($p<0.05$) daha kötü sonuçlar gösterdi. Tüm gruplar hiç cerrahi işlem görmeyen grup (grup 1) ile karşılaştırıldığında ise; grup 1 ve grup 2 arasında dejenerasyon, miyelinizasyon ve S100 boyanma yoğunluğu açısından fark saptanmadı($p>0.05$). Grup 1 ve grup 3 arasında ise lif sayısı ve S100 açısından fark saptanmadı($p>0.05$). Grup 1 ve grup 4 arasında ise tüm parametreler açısından anlamlı fark saptandı($p<0.05$). Grup 1 ve grup 5 arasında inflamasyon, fibrozis, dejenerasyon, dezorganizasyon, miyelinizasyon ve S100 açısından fark saptanmadı($p>0.05$). Grup 1 ve grup 6 ve 7 arasında dejenerasyon, dezorganizasyon, geçen lif sayısı, miyelinizasyon ve S100 boyanma yoğunluğu açısından fark saptanmadı($p>0.05$).



Şekil 25. Ven grefti yapılan sinirlerin geçiş açısından karşılaştırılması. A: arterisiz ven grefti, B: Brakial artere tespit edilen ven grefti

Histolojik ve immünohistokimyasal incelemelerde brakial arterin adventisasında bulunan sinir liflerinin ve iyileşmekte olan sinir liflerinin arasında etkileşim saptandı (**Şekil 25, F**). Ayrıca sinir hattının flep haline geldiği ve brakial arterden beslendiğini gösteren yeni damar oluşumu gözlemlendi (**Şekil 25, C**). Bu damarlar tam sinir onarım hattı ve brakial arter arasında gözlemlendi. Buna ilaveten, artere yakın yerlerde sinir içi vaskülarizasyon artmıştı. Korelasyon sonucuna baktığımızda; Von Frey ölçümleri ile baskı uzunluğu

arasında çok kuvvetli anlamlı korelasyon saptandı $R=0.93$ $p=0.002$. Von Frey ölçümleri ile lif sayısı arasında ise çok kuvvetli anlamlı ilişki saptandı. $R=0.86$ $P=0.01$.

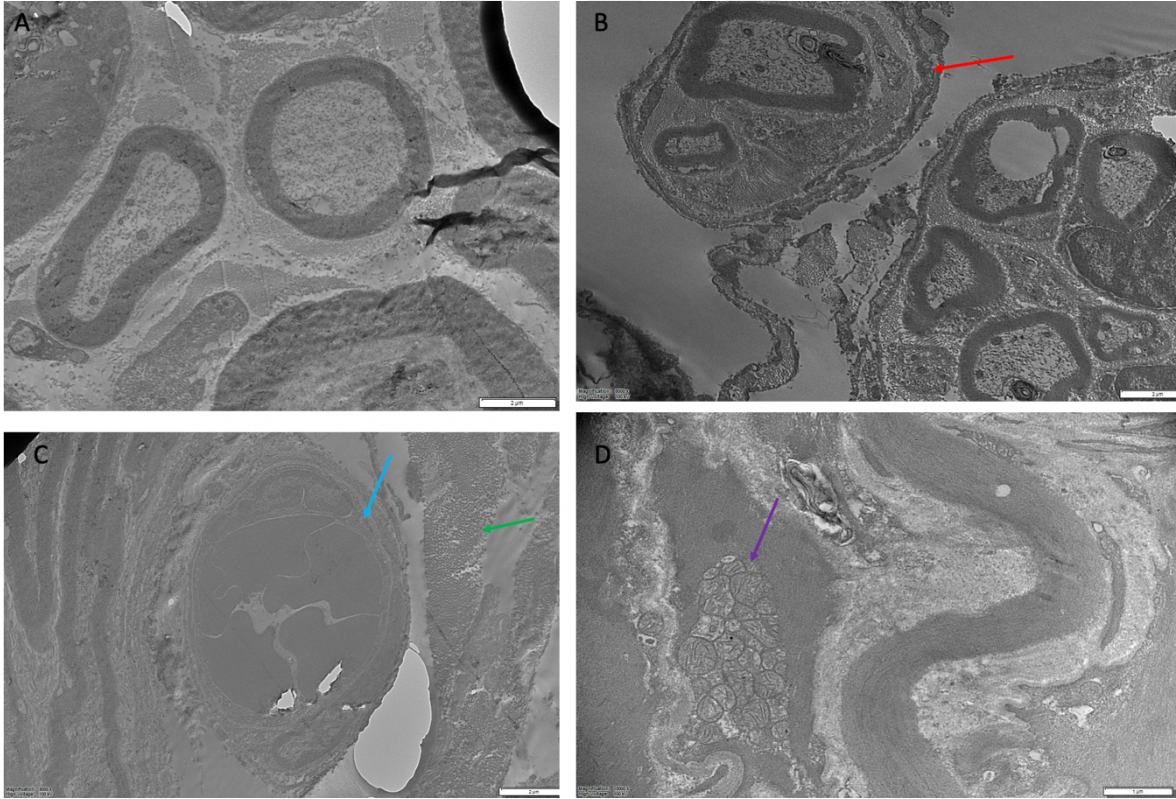


Şekil 26 A: normal sinirde fibrozis yok, B: demetler şeklinde gelişen şiddetli fibrozis, C: brakial arter ile sinir arasında gelişen yeni damar D: dezorganizasyon az geçiş iyi, E: dezorganizasyon çok geçiş kötü, F: adventisya tabakasındaki sinir lifleriyle iyileşmekte olan sinir liflerine katılması

• Geçirimli Elektron Mikroskopisi bulguları

Sinir alanından elde edilen TEM kesitleri ultrayapısal olarak değerlendirildiğinde grup 1 organize sinir lifleriyle normal morfoloji gösterirken, grup 2 minimal vakoul oluşumuyla benzer sonuçlar gösterdi. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde primer koaptasyon yapılan grupların (grup 2 ve 5) arasında anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$). Sinir grefti uygulanan grupların karşılaştırmasında, grup 6 grup 3'e göre, akson sayısı, miyelin kalınlığı ve G oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı, daha iyi sonuçlar gösterdi ($P<0.05$). Ven grefti uygulanan grupların karşılaştırmasında da grup 7 grup 4'e göre akson sayısı, miyelin kalınlığı ve G oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı, daha iyi sonuçlar gösterdi ($P<0.05$). Grup 3 ve 4'te diğer gruplara göre belirgin şekilde aksonal büzüşme ve vakoalizasyon görüldü.

Elektron mikroskopisi ile yapılan analizler 3 önemli bulgu ile dikkati çekti; arterializasyon işlemi yapılan gruplarda (5,6 ve 7) brakial arterden iyileşen sinire doğru vasküler yapıların geliştiğini, iyileşen sinir tarafına bakan adventisya tabakasında miyelinize kalın sinir liflerinin de iyileşme sürecine katıldığını ve bu gruplarda sayıca daha fazla mitokondrinin olduğunu gösterdi (Şekil 26). Mitokondri yoğunluğu açısından değerlendirme yapıldığında, grup 3 ve 5 arasında anlamlı fark saptanmazken ($P>0.05$), sırasıyla, grup 6 ve 7, grup 3 ve 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($P<0.05$).



Şekil 27. TEM analiz görüntüleri. A: normal sinir morfolojisi, B: adventisya'nın iyileşen sinir tarafına bakan kısmında kalın miyelinize sinir görüntüsü (kırmızı ok), C: arter ve sinir arasında yeni gelişen arter yapısı (mavi ok) ve adventisya tabakasında bulunan kollajen lifleri (yeşil ok), D: sayıca fazla bulunan mitokondri.

5. Tartışma

Vaskülarizasyon, özellikle sinir allogreftleri veya canlı hücre içermeyen kondütlerin kullanıldığı sinir rekonstrüksiyonunda karşılaşılan en büyük zorluklardan biridir. Böyle

durumlarda, uzun sinir greftlerinde gözlenen merkezi nekrozu önlemek ve hücre sel canlılığın sağlanması için vaskülarizasyonun sağlanması gerekmektedir. Hücre sel metabolizmanın taleplerini karşılamak için gereken oksijenin difüzyon limiti 100-200 µm'dir [112]. Son çalışmalar, periferik sinir sistemi ve arteryal kan damarlarının ilişkisinin sinir rejenerasyonu ve hücre biyolojisindeki önemini vurgulamaktadır. Sinir sistemi, vücuttaki her organa ulaşmak için karmaşık dallanma ağlarını oluşturur, seyri boyunca görevlerini yerine getirirken de oksijen ve besin sağlamak için vasküler ağaca ihtiyaç duyar[134].

Üst ekstremitedeki ilk vaskülarize sinir grefti, 1945'te Clair Strange tarafından büyük sinir defektinin rekonstrüksiyonu için pediküllü bir sinir grefti şeklinde yapılmıştır: median siniri rekonstrükte etmek için ulnar sinir iki aşamada transfer edilmiştir[100]. Otuz yıl sonra, 1976'da Taylor ve Ham ilk serbest vaskülarize sinir grefti bildirmiştir, Volkmann iskemik kontraktürü olan bir vakada medyan siniri rekonstrükte etmek için radyal arter bazlı 24 cm'lik yüzeysel radyal sinir kullanılmıştır[135]. 1981'de Terzis ve Breindenbach, taze kadavralar üzerinde, mikrovasküler transfer için kullanılacak periferik sinirlerin kan beslemesini tanımlayarak kapsamlı bir anatomik çalışma yürüttüler, kan damarların sayısına göre sinirlerin kan beslemesinin bir sınıflandırmasını öne sürdüler. Buna rağmen, vakaların yüksek bir yüzdesinde dominant vasküler pedikül bulunamamıştır[119]. Sural sinir, vaskülarize sinir grefti olarak ilk Gilbert ve Fachinelli tarafından bildirilmiştir[136].

Cavadas ve ark. sinir segmentleri ile temas halinde olacak şekilde bir arteriyovenöz fistül yerleştirerek sinir fleplerinin prefabrikasyonunu önermiştir[107]. Teorik olarak, bu, vücudun hemen hemen her yerinde sinir fleplerinin oluşturulmasına izin verebilir ve KSF'lerle ilgili sorunların çoğunu çözebilir. Ek olarak, bu prefabrike sinir fleplerinin (PSF), lokal dolaşımın bozulduğu durumlarda sinir defektlerinin rekonstrüksiyonunda SG'lerinden daha üstün sonuçlar verdiğini bildiren bir çalışma vardır[108]. Yine de PSF'lerinin üstünlüğüne dair yeterli kanıtların bulunmaması nedeniyle klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır[109]. Buna rağmen, sinir prefabrikasyonun 3 ana dezavantajı vardır; birincisi, sinir prefabrike etmek için ek seans gerekir ve siniri ancak birkaç hafta sonra taşınabilecek hale gelir. İkincisi, prefabrike edilen sinirin alıcı bölgeye taşıyabilmek için mikrocerrahi anastomoz gerekir ve bu anastomozların tıkanma riski mevcuttur. Üçüncüsü; free flep olarak taşındığında, bu sinirlerin dolaşımını takip edebileceğimiz bir yöntem bulunmamaktadır.

Bahsedilen dezavantajların üstesinden gelebilmek için bu çalışmada rekonstrükte edilen siniri prefabrike etmeyi tercih ettik. Böylece, bu teknikle sinir iyileşmesinde bazı avantajlar elde edilebilir; birincisi, yapılan teknikte mikrocerrahi anastomoza gerek olmadan sinir onarım bölgesinin vaskülaritesini sağladık. İkincisi, işlemi tek seansta yaptık. Üçüncüsü, bu teknik, primer koaptasyon veya greft uygulamalarında da yapılabilir. Dördüncüsü, damar seçeneklerin çok olması herhangi bir yerdeki sinir onarımı “yatağında” prefabrike edilebilir. Bu çalışmada prefabrikasyon için brakyal arteri kullanmamıza rağmen, ek çalışmalarda bu amaç için majör arterlerin dalları veya hatta perforatör damarlar üzerinde kullanımı araştırılabilir.

Fonksiyonel testlere (duyu ve yakalama gücü) baktığımızda sinir grefti yapılan gruplar (grup 3 ve grup 6) ve ven grefti yapılan grupların (grup 4 ve grup 7) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0.05$). Yakalama gücü testinde grup 6, grup 3'e göre 5. haftadan itibaren daha hızlı motor iyileşme, Von Frey testinde ise 8. haftadan itibaren daha hızlı duyuusal iyileşme gösterdi. Grup 7, grup 4'e göre ise yakalama gücü testinde 6. haftadan itibaren daha hızlı motor iyileşme, Von Frey testinde de 8. haftadan itibaren daha hızlı duyuusal iyileşme gösterdi($p<0.05$). Tüm gruplar kontrol grubu (grup 2) ile karşılaştırıldığında ise en kötü fonksiyonel iyileşmeyi grup 4'te(ven grefti) idi. Von Frey testinde, 5. haftadan itibaren grup 4 ve grup 2 arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Ağrılı uyaran testinde ise, 3. haftadan itibaren anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Bu sonuç kas ağırlığı indeks sonuçlarıyla desteklenmektedir. Bu bulgu literatürdeki bilgilerle uyumludur. Öyle ki, sinir defektleri için önerilen altın standart otolog sinir grefti ve yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda sinir greftinin ven grefti üzerinde üstünlüğü gösterilmiştir [136], [137]. Tüm gruplar hiç cerrahi işlem görmeyen grup 1 ile karşılaştırıldığında grup 5 ve grup 6 hariç hepsinde fark saptandı($p<0.05$). Von Frey testinde 5. grup 12. haftadan itibaren 6. grup ise 11. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi($p>0.05$). Bu sonucun önemi şu şekilde ifade edilebilir; sadece primer koaptasyon gören grup (grup 2) ile cerrahi işlem görmeyen grup (grup1) arasında son haftaya kadar anlamlı fark varken, Primer koaptasyon+ prefabrikasyon (grup 5) ve sinir grefti + prefabrikasyon (grup 6) + işlemleri gören ratların Von Frey sonuçları ile, hiç cerrahi işlem görmeyen ratların sonuçları arasında 11. ve 12. haftadan itibaren fark saptanamadı ($p>0.05$).

Casal ve ark. tarafından sinir iyileşmesi üzerinde yaptıkları bir çalışmada, klasik sinir flebi elde etmek için arterial kanlanma kaynağını koruyarak 10mm'lik median sinir segmentini izole etmişler. Arterialize venöz sinir flebi elde etmek için median sinirin tüm epinöral arterial kaynağını koterleyip, kalan veni brakial artere yan-yan şeklinde anastomoz yapmışlardır. Prefabrike sinir flebi elde etmek için de siyatik sinirin etrafına arterio-venöz anastomoz yapıp 5 hafta beklemişlerdir. Arterialize venöz sinir flepleri ve prefabrike sinir flepleri kullanılan ratlar, sinir grefti kullanılan ratlara göre daha hızlı duyu ve motor iyileşme göstermiştir. Yazarlar iskemik ortamda sinirin fleplerin kullanımı sinir greftlerine göre daha hızlı ve tam iyileşme sağladığını ileri sürmüştür[138]. Bulgularımız bu çalışmayı desteklemektedir. Arterializasyon işlemi sinir ve ven greftinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladı. Hatta 5. ve 6. gruplar 12. haftadan itibaren hiç cerrahi yapılmayan grup ile duyu testi açısından aynı sonuçlar verdi. Vaskülarizasyonun sinir iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri hakkında literatürde artan bir anlayış vardır. Kanaya ve ark. vaskülarize siyatik sinirin, non-vaskülarize siyatik sinire göre daha iyi siyatik fonksiyon indeksi (SFİ) sağladığını göstermiştir [139]. Bu bulgular daha sonra birçok deneysel çalışma tarafından desteklenmiştir [121], [140]. Böyle bir konsensüs gelişince vaskülarize sinir flepleri, fasyal sinir yaralanması, üst ekstremitte majör sinir yaralanmaları ve brakial plesksus yaralanmaları gibi birçok klinik alanda uygulanmış ve üstün başarı sağlamıştır[141] – [144].

Histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemede 1. grup dışında en çok lif sayısı sırayla: 6. ve 7. grupta görüldü. 2. ve 5. grupların sayıları ise birbirine yakındı. İnflamasyon en çok 3. grupta, fibrozis ise en çok 4. grupta görüldü. Onarım hattının vaskülarize edilmesi, istatistiksel anlamlı olarak koaptasyon grubunda inflamasyonu azalttı, sinir grefti grubunda inflamasyon, fibrozis ve dejenerasyonu azalttı, ven grefti grubunda ise fibrozis, dejenerasyonu ve dezorganizasyonu azalttı, geçen lif sayısı, miyelinizasyon ve S100 yoğunluğunu artırdı. Yapılan çalışmalarda vaskülarize sinir fleplerin non-vaskülarize olanlara üstünlük sebepleri araştırılmıştır. Bunlar; sinir greftinin revaskülarizasyonu, eksternal nöral kan damarlarını restore etmesi, iskekiye sekonder intranöral fibrozisin azalması, aksonal rejenerasyonu kolaylaştırması, daha hızlı reinervasyon sağlaması ve denervasyon kas atrofisini azaltmasıdır. Ayrıca, vaskülarizasyonun sağlanması, wallerian dejenerasyonunu hızlandırarak miyelin birikintilerinin erken temizlenmesini sağlar. Böylece, rejenere aksonların miyelinizasyon işlemi de hızlandırılmış olur[145]. Histolojik çalışmalar vaskülarize sinirler fleplerinde fibrozisin azalması yanında, vesiküler dejenerasyonun da azaldığını göstermiştir[120], [146]. Median ve siyatik sinir üzerinde

yapılan deneysel çalışmalar, vaskülarize sinir flepleri sinir greflerine göre hem sayı olarak hem de miyelinizasyon kalitesi olarak daha iyi sinir iyileşmesi sağladığını ileri sürmüştür[147], [148]. 2021’de yayınlanan bir meta analizde de vaskülarize sinir flepleri , akson sayısı ve çapı olarak daha iyi sinir iyileşmesi gösterdiğini vurgulamıştır[149].

Kas ağırlığı indekslerin sonuçları 5. ve 6. grupların lehine olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$). Bu durum, yukarıda bahsi geçen meta analizde de aynı bulunmuştur. Vaskülarize sinir fleplerin fonksiyonel sonuçları istatistiksel olarak daha iyi olmasına rağmen, kas ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi[149]. Kas ağırlığının fonksiyonel testlerle aynı istatistiksel sonucunun vermemesinin sebeplerinden bir tanesi, kas ağırlığının sadece reinervasyona değil de yağ dokusu gibi non-fonksiyonel dokulardan da etkilenebiliyor olmasıdır[139]. Benzer fark ratların ağırlıklarında gözlemlendi; 5.,6. ve 7. grupların ratların ağırlıkları oran olarak diğer gruplara göre daha fazla artmasına rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$). Median sinir üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmada; vaskülarize sinir fleplerin daha iyi fonksiyonel sonuç vermesine rağmen, ratların ağırlıkları istatistiksel fark sağlayamamıştır [138]. Yine de bu iki parametrenin sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en azında olumlu yönde artış göstermiştir. Çalışmamızda EMG ve ayak izleri indekslerinin sonuçları ise birbirine yakındı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Bu parametrelerde anlamlı fark çıkmamasının sebepleri arasında, ratların sayısının az olması ve bu testlerin 13. haftada yapılmış olması sayılabilir. Ayrıca çalışmamızda uygulanan EMG ölçümlerinin perkutan yapılmış olması yanıltıcı sonuç vermesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın bulguları çoğunlukla literatürle uyumludur. Sinir ve ven greftinin vaskülarize edilmesi daha iyi fonksiyonel ve histopatolojik sonuçlar elde etmemizi sağladı. Literatürden farklı olarak yeni bir teknik tanımlamış olduk. Literatürde vaskülarize sinir flebi elde etmek için pediküllü flepler, serbest klasik flepler, arterliyalize venöz flepler veya prefabrike edilmiş serbest sinir flepleri denenmiştir. Pediküllü sinir fleplerinin majör dezavantajları arasında donör alan kısıtlılığı ve morbiditesidir. Serbest fleplerin mikrocerrahi anastomoz gerektirmesi ve tromboz riskini bulundurması dezavantajları arasındadır. Prefabrike fleplerin, serbest fleplerin dezavantajlarına ilaveten iki seans gerektirmesi diğer bir dezavantajdır. Bu çalışmadaki iyi sonuçların elde edilmesinin temel sebebi greftlerin vaskülarize edilmesidir. Vaskülarizasyon için kullanılan damar ile sinir bağlantısı birkaç dikiş ile yapılmasına karşın, histopatolojik incelemede damardan sinire doğru ilerleyen

damarsal bağlantıların gösterilmesi sinirin vaskülarize olduğunu ve bu şekilde kanlanması artan sinirin iyileşmesinin hızlandığını göstermektedir. Ayrıca, greftin proksimaline ve distaline suture edilen damarın adventisyasındaki sinir liflerinin de sinir iyileşmesi için rehberlik ettiğini düşünmekteyiz. Bu hipotez, ortak nörovasküler gelişim gerçekleriyle desteklenmektedir [150]. Bunun dışında, arterin pulsasyon dalgası, tıpkı periferik sinir rejenerasyonu hızlandırmak için verilen sonik dalgalar gibi bu iyileşmeyi hızlandırmış olabilir[151] . Adventisyanın iyileşen sinir greftine karışmasını histolojik olarak göstermemize rağmen, adventisya ve arteryal kan akım yönünün sinir iyileşmesi üzerindeki etkisini göstermek için ek karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlamaları

Literatürde rat üzerinde yapılan sinir çalışmalarının her grup için ayırdığı rat sayısı 6 olmasına rağmen[152], [153], her grup için 20 adet rat kullanan çalışmalar mevcuttur [138]. Çalışmamızda 7 adet rat sayısı bazı sonuçların istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına sebep olmuş olabilir. EMG'nin perkutan yapılmış olması doğru sonuç vermesini de etkilemiş olabilir. Ayak izleri takibi sadece çalışmanın sonunda değil de diğer fonksiyonel testlerle birlikte haftalık yapılabilirdi.

6. Sonuç

Onarım hattının vaskülarize edilmesi, sinir grefti ve ven greftinde daha iyi fonksiyonel ve histolojik iyileşme sağladı. Literatürle uyumlu bir şekilde vaskülarize greftler, vaskülarize olmayan greftlere göre daha erken ve tam fonksiyonel iyileşme gösterdi. Duyusal iyileşme, 12. haftada hiç cerrahi hasar görmeyen sinirle aynıydı. Tanımladığımız teknik, literatürde yapılan vaskülarizasyon tekniklerinden farklı olarak, mikrocerrahi anastomoz gerektirmemekte, tromboz riski taşımamakta ve bu teknikle ven grefti gibi diğer sinir kondüitleri de vaskülarize edilebilmektedir. Ayrıca, damarın adventisya tabakasındaki sinir ağı, arter akım yönü ve nabız dalgasının bu iyi sonuçlarda katkısının olduğunu düşünmekteyiz. Bu etkinin net bir şekilde ortaya konabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Kaynaklar

- [1] X. Navarro, T. B. Krueger, N. Lago, S. Micera, T. Stieglitz, and P. Dario, "A critical review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprostheses and hybrid bionic systems," *Journal of the Peripheral Nervous System*, vol. 10, no. 3, pp. 229–258, 2005, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2005.10303.x>.
- [2] S. Hall, "The response to injury in the peripheral nervous system," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 87-B, no. 10, pp. 1309–1319, 2005, doi: [10.1302/0301-620X.87B10.16700](https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B10.16700).
- [3] E. A. Wehrwein, H. S. Orer, and S. M. Barman, "Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System," in *Comprehensive Physiology*, John Wiley & Sons, Ltd, 2016, pp. 1239–1278. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c150037>.
- [4] J. Noble, C. A. Munro, V. S. S. v Prasad, and R. Midha, "Analysis of Upper and Lower Extremity Peripheral Nerve Injuries in a Population of Patients with Multiple Injuries," *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, vol. 45, no. 1, 1998, [Online]. Available: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/1998/07000/Analysis_of_Upper_and_Lower_Extremity_Peripheral.25.aspx
- [5] B. R. SELECKI, I. T. RING, D. A. SIMPSON, G. K. VANDERFIELD, and M. F. SEWELL, "TRAUMA TO THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEMS PART II: A STATISTICAL PROFILE OF SURGICAL TREATMENT NEW SOUTH WALES 1977," *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, vol. 52, no. 2, pp. 111–116, 1982, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1982.tb06081.x>.
- [6] G. Antoniadis, T. Kretschmer, M. T. Pedro, R. W. König, C. Heinen, and H.-P. Richter, "Iatrogenic Nerve Injuries," *Dtsch Arztebl International*, vol. 111, no. 16, pp. 273–279, Apr. 2014, [Online]. Available: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=159353>
- [7] Jabaley M., *Primary nerve repair. In: Peripheral nerve surgery: Practical applications in the upper extremity*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
- [8] L. B. Dahlin and L. Dahlin, "Techniques of Peripheral Nerve Repair," <http://dx.doi.org/10.1177/145749690809700407>, vol. 97, no. 4, pp. 310–316, Dec. 2008, doi: [10.1177/145749690809700407](https://doi.org/10.1177/145749690809700407).
- [9] G. M.F, M. M, H. S, and W. S. Khan, "Suppl 1: Peripheral Nerve Injury: Principles for Repair and Regeneration," *Open Orthop J*, vol. 8, no. 1, p. 199, Jul. 2014, doi: [10.2174/1874325001408010199](https://doi.org/10.2174/1874325001408010199).
- [10] S. Bassilios Habre, G. Bond, X. L. Jing, E. Kostopoulos, R. D. Wallace, and P. Konofaos, "The Surgical Management of Nerve Gaps: Present and Future," *Ann Plast Surg*, vol. 80, no. 3, pp. 252–261, Mar. 2018, doi: [10.1097/SAP.0000000000001252](https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001252).
- [11] S. Kehoe, X. F. Zhang, and D. Boyd, "FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy," *Injury*, vol. 43, no. 5, pp. 553–572, May 2012, doi: [10.1016/J.INJURY.2010.12.030](https://doi.org/10.1016/J.INJURY.2010.12.030).
- [12] R. Eggers, M. R. Tannemaat, E. M. Ehlert, and J. Verhaagen, "A spatio-temporal analysis of motoneuron survival, axonal regeneration and neurotrophic factor

- expression after lumbar ventral root avulsion and implantation," *Exp Neurol*, vol. 223, no. 1, pp. 207–220, May 2010, doi: 10.1016/J.EXPNEUROL.2009.07.021.
- [13] A. Höke *et al.*, "Schwann cells express motor and sensory phenotypes that regulate axon regeneration," *J Neurosci*, vol. 26, no. 38, pp. 9646–9655, Sep. 2006, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1620-06.2006.
- [14] P. Ahlborn, M. Schachner, and A. Irintchev, "One hour electrical stimulation accelerates functional recovery after femoral nerve repair," *Exp Neurol*, vol. 208, no. 1, pp. 137–144, 2007, doi: 10.1016/J.EXPNEUROL.2007.08.005.
- [15] A. Irintchev, D. N. Angelov, and O. Guntinas-Lichius, "Regeneration des N. facialis im Vergleich zu anderen peripheren Nerven: Aktuelles aus der Forschung für die Klinik," *HNO*, vol. 58, no. 5, pp. 426–432, 2010, doi: 10.1007/S00106-010-2100-3.
- [16] T. Hausner and A. Nógrádi, "The use of shock waves in peripheral nerve regeneration: new perspectives?," *Int Rev Neurobiol*, vol. 109, pp. 85–98, 2013, doi: 10.1016/B978-0-12-420045-6.00003-1.
- [17] M. Oudega *et al.*, "Axonal regeneration into Schwann cell grafts within resorbable poly(α -hydroxyacid) guidance channels in the adult rat spinal cord," *Biomaterials*, vol. 22, no. 10, pp. 1125–1136, 2001, doi: 10.1016/S0142-9612(00)00346-X.
- [18] B. İnce, *Temel Mikrocerrahi Uygulamaları*, 1st ed., vol. 1. Koyna: NEU yayınları, 2019.
- [19] G. Giusti, J. Y. Lee, T. Kremer, P. Friedrich, A. T. Bishop, and A. Y. Shin, "The influence of vascularization of transplanted processed allograft nerve on return of motor function in rats," *Microsurgery*, vol. 36, no. 2, pp. 134–143, Feb. 2016, doi: 10.1002/MICR.22371.
- [20] A. Manuel de Sousa Pereira *et al.*, "Enxertos e Anatomia ARCHIVES OF ANATOMY Official Journal of the Portuguese Anatomical Society (AAP-SAP) President: Vice President: Secretary: Secretary: Treasurer," *Archives of Anatomy*, vol. 2, 2014.
- [21] "The Neural Crest - Nicole Le Douarin, Chaya Kalcheim - Google Kitaplar." https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=wvt9sgGbHFwC&oi=fnd&pg=PR17&ots=b34eSSQE3E&sig=OlkmKOBoebbbWalz3qpZoN8CYas&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false (accessed Jan. 12, 2023).
- [22] J. Altman and S. A. Bayer, "The development of the rat spinal cord," *Adv Anat Embryol Cell Biol*, vol. 85, 1984, doi: 10.1007/978-3-642-69537-7.
- [23] J. Altman and S. A. Bayer, "The development of the rat spinal cord," *Adv Anat Embryol Cell Biol*, vol. 85, 1984, doi: 10.1007/978-3-642-69537-7.
- [24] J. Rossant and L. Howard, "Signaling pathways in vascular development," *Annu Rev Cell Dev Biol*, vol. 18, pp. 541–573, 2002, doi: 10.1146/ANNUREV.CELLBIO.18.012502.105825.
- [25] M. Catala and N. Kubis, "Gross anatomy and development of the peripheral nervous system," *Handb Clin Neurol*, vol. 115, pp. 29–41, 2013, doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00003-5.
- [26] P. Carmeliet and M. Tessier-Lavigne, "Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring," *Nature*, vol. 436, no. 7048, pp. 193–200, Jul. 2005, doi: 10.1038/NATURE03875.
- [27] T. Wälchli *et al.*, "Wiring the Vascular Network with Neural Cues: A CNS Perspective," *Neuron*, vol. 87, no. 2, pp. 271–296, Jul. 2015, doi: 10.1016/J.NEURON.2015.06.038.

- [28] I. Paredes, P. Himmels, and C. Ruiz de Almodóvar, "Neurovascular Communication during CNS Development," *Dev Cell*, vol. 45, no. 1, pp. 10–32, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.DEVCEL.2018.01.023.
- [29] A. Ahmad, V. Patel, J. Xiao, and M. M. Khan, "The Role of Neurovascular System in Neurodegenerative Diseases," *Mol Neurobiol*, vol. 57, no. 11, pp. 4373–4393, Nov. 2020, doi: 10.1007/S12035-020-02023-Z.
- [30] B. Boland *et al.*, "Promoting the clearance of neurotoxic proteins in neurodegenerative disorders of ageing," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 17, no. 9, pp. 660–688, Sep. 2018, doi: 10.1038/NRD.2018.109.
- [31] Goldstein B, "Anatomy of the peripheral nervous system," *Phys Med Rehabil Clin N Am*, vol. 12, no. 2, pp. 207–36, 2001, Accessed: Jan. 15, 2023. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11345004/>
- [32] H. A. Kim, T. Mindos, and D. B. Parkinson, "Plastic fantastic: Schwann cells and repair of the peripheral nervous system," *Stem Cells Transl Med*, vol. 2, no. 8, pp. 553–557, Aug. 2013, doi: 10.5966/SCTM.2013-0011.
- [33] A. BrosiusLutz and B. A. Barres, "Contrasting the glial response to axon injury in the central and peripheral nervous systems," *Dev Cell*, vol. 28, no. 1, pp. 7–17, Jan. 2014, doi: 10.1016/J.DEVCEL.2013.12.002.
- [34] B. Chen, Q. Chen, D. B. Parkinson, and X. P. Dun, "Analysis of Schwann Cell Migration and Axon Regeneration Following Nerve Injury in the Sciatic Nerve Bridge," *Front Mol Neurosci*, vol. 12, p. 308, Dec. 2019, doi: 10.3389/FNMOL.2019.00308/BIBTEX.
- [35] S. Geuna *et al.*, "Chapter 3 Histology of the Peripheral Nerve and Changes Occurring During Nerve Regeneration," *Int Rev Neurobiol*, vol. 87, no. C, pp. 27–46, Jan. 2009, doi: 10.1016/S0074-7742(09)87003-7.
- [36] A. Tona, G. Perides, F. Rahemtulla, and D. Dahl, "Extracellular matrix in regenerating rat sciatic nerve: a comparative study on the localization of laminin, hyaluronic acid, and chondroitin sulfate proteoglycans, including versican.," <http://dx.doi.org/10.1177/41.4.8450198>, vol. 41, no. 4, pp. 593–599, Jan. 2017, doi: 10.1177/41.4.8450198.
- [37] K. Kristensson and Y. Olsson, "The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers - Differences between mature and immature animals," *Acta Neuropathol*, vol. 17, no. 2, pp. 127–138, Jun. 1971, doi: 10.1007/BF00687488/METRICS.
- [38] M. A. Reina, F. Machés, P. de Diego-Isasa, and C. del Olmo, "Ultrastructure of the Endoneurium," *Atlas of Functional Anatomy for Regional Anesthesia and Pain Medicine*, pp. 37–57, 2015, doi: 10.1007/978-3-319-09522-6_3.
- [39] Y. M. Gao, C. S. Weng, and X. L. Wang, "Changes in nerve microcirculation following peripheral nerve compression," *Neural Regen Res*, vol. 8, no. 11, p. 1041, Apr. 2013, doi: 10.3969/J.ISSN.1673-5374.2013.11.010.
- [40] P. Carmeliet and M. Tessier-Lavigne, "Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring," *Nature 2005 436:7048*, vol. 436, no. 7048, pp. 193–200, Jul. 2005, doi: 10.1038/nature03875.
- [41] M. Morotti, K. Vincent, J. Brawn, K. T. Zondervan, and C. M. Becker, "Peripheral changes in endometriosis-associated pain," *Hum Reprod Update*, vol. 20, no. 5, pp. 717–736, Sep. 2014, doi: 10.1093/HUMUPD/DMU021.

- [42] M. Potente, H. Gerhardt, and P. Carmeliet, "Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis," *Cell*, vol. 146, no. 6, pp. 873–887, Sep. 2011, doi: 10.1016/J.CELL.2011.08.039.
- [43] A. Eichmann, T. Makinen, and K. Alitalo, "Neural guidance molecules regulate vascular remodeling and vessel navigation," *Genes Dev*, vol. 19, no. 9, pp. 1013–1021, May 2005, doi: 10.1101/GAD.1305405.
- [44] S. Zacchigna, C. R. de Almodovar, and P. Carmeliet, "Similarities Between Angiogenesis and Neural Development: What Small Animal Models Can Tell Us," *Curr Top Dev Biol*, vol. 80, pp. 1–55, Jan. 2007, doi: 10.1016/S0070-2153(07)80001-9.
- [45] K. Kiya and T. Kubo, "Neurovascular interactions in skin wound healing," *Neurochem Int*, vol. 125, pp. 144–150, May 2019, doi: 10.1016/J.NEUINT.2019.02.014.
- [46] M. Troullinaki *et al.*, "Nerve growth factor regulates endothelial cell survival and pathological retinal angiogenesis," *J Cell Mol Med*, vol. 23, no. 4, pp. 2362–2371, Apr. 2019, doi: 10.1111/JCMM.14002.
- [47] C. Emanuelli, M. B. Salis, A. Pinna, G. Graiani, L. Manni, and P. Madeddu, "Nerve growth factor promotes angiogenesis and arteriogenesis in ischemic hindlimbs," *Circulation*, vol. 106, no. 17, pp. 2257–2262, Oct. 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000033971.56802.C5.
- [48] E. L. Feldman *et al.*, "Diabetic neuropathy," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 5, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1038/S41572-019-0092-1.
- [49] Y. Katayama *et al.*, "Tumor Neovascularization and Developments in Therapeutics," *Cancers (Basel)*, vol. 11, no. 3, Mar. 2019, doi: 10.3390/CANCERS11030316.
- [50] K. T. Zondervan, C. M. Becker, K. Koga, S. A. Missmer, R. N. Taylor, and P. Viganò, "Endometriosis," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41572-018-0008-5.
- [51] A. Malheiro, P. Wieringa, and L. Moroni, "Peripheral neurovascular link: an overview of interactions and in vitro models," *Trends in Endocrinology & Metabolism*, vol. 32, no. 8, pp. 623–638, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.TEM.2021.05.004.
- [52] S. Sunderland, "RATE OF REGENERATION OF SENSORY NERVE FIBERS," *Arch Neurol Psychiatry*, vol. 58, no. 1, pp. 1–6, Jul. 1947, doi: 10.1001/ARCHNEURPSYC.1947.02300300011001.
- [53] "Peripheral Nerve Injuries M.R.C. Special Report, Series No. 282," *Postgrad Med J*, vol. 31, no. 354, p. 198, 1955, Accessed: Jan. 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2500555/>
- [54] M. G. Burnett and E. L. Zager, "Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review," *Neurosurg Focus*, vol. 16, no. 5, 2004, doi: 10.3171/FOC.2004.16.5.2.
- [55] P. W. Brown, "Factors influencing the success of the surgical repair of peripheral nerves," *Surg Clin North Am*, vol. 52, no. 5, pp. 1137–1155, 1972, doi: 10.1016/S0039-6109(16)39832-2.
- [56] D. G. Kline, "Physiological and clinical factors contributing to the timing of nerve repair," *Clin Neurosurg*, vol. 24, pp. 425–455, 1977, doi: 10.1093/NEUROSURGERY/24.CN_SUPPL_1.425.

- [57] L. Young, R. C. Wray, and P. M. Weeks, "A randomized prospective comparison of fascicular and epineural digital nerve repairs," *Plast Reconstr Surg*, vol. 68, no. 1, pp. 89–92, 1981, doi: 10.1097/00006534-198107000-00018.
- [58] G. Lundborg, B. Rosen, L. Dahlin, N. Danielsen, and J. Holmberg, "Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm: early results from a prospective, randomized, clinical study," *J Hand Surg Am*, vol. 22, no. 1, pp. 99–106, 1997, doi: 10.1016/S0363-5023(05)80188-1.
- [59] R. A. Alhussain, A. A. Khalid, A. M. Salem, A. A. Hamdan, and M. Asadullah Shahabuddin Yasawy, "NERVES INJURIES AND THEIR REPAIR," *International Journal of Healthcare Sciences*, vol. 4, pp. 270–275, 2016, Accessed: Jan. 23, 2023. [Online]. Available: www.researchpublish.com
- [60] B. Rosén, G. Lundborg, L. B. Dahlin, J. Holmberg, and B. Karlson, "Nerve repair: correlation of restitution of functional sensibility with specific cognitive capacities," *J Hand Surg Br*, vol. 19, no. 4, pp. 452–458, 1994, doi: 10.1016/0266-7681(94)90209-7.
- [61] E. Bontioti, M. Kanje, G. Lundborg, and L. B. Dahlin, "End-to-side nerve repair in the upper extremity of rat," *J Peripher Nerv Syst*, vol. 10, no. 1, pp. 58–68, Mar. 2005, doi: 10.1111/J.1085-9489.2005.10109.X.
- [62] D. E. Kalomiri, P. N. Soucacos, and A. E. Beris, "Nerve grafting in peripheral nerve microsurgery of the upper extremity," *Microsurgery*, vol. 15, no. 7, pp. 506–511, 1994, doi: 10.1002/micr.1920150714.
- [63] C. D. Humphrey and J. D. Kriet, "Nerve repair and cable grafting for facial paralysis," *Facial Plastic Surgery*, vol. 24, no. 2, pp. 170–176, May 2008, doi: 10.1055/s-2008-1075832.
- [64] S. K. Lee and S. W. Wolfe, "Peripheral nerve injury and repair," *J Am Acad Orthop Surg*, vol. 8, no. 4, pp. 243–252, 2000, doi: 10.5435/00124635-200007000-00005.
- [65] P. J. Smith, "Nerve Injuries and their Repair—A Critical Appraisal Sir Sydney Sunderland. 560 pages, 158 illustrations. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1991. ISBN 0-443-04161-X. Price £79.50.," [http://dx.doi.org/10.1016/0266-7681\(92\)90029-2](http://dx.doi.org/10.1016/0266-7681(92)90029-2), vol. 17, no. 1, pp. 120–121, Aug. 2016, doi: 10.1016/0266-7681(92)90029-2.
- [66] G. Risitano, G. Cavallaro, and M. Lentini, "Autogenous vein and nerve grafts: a comparative study of nerve regeneration in the rat," *J Hand Surg Br*, vol. 14, no. 1, pp. 102–104, 1989, doi: 10.1016/0266-7681(89)90027-2.
- [67] D. T. W. Chiu and B. Strauch, "A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less," *Plast Reconstr Surg*, vol. 86, no. 5, pp. 928–934, 1990, doi: 10.1097/00006534-199011000-00015.
- [68] B. R. Seckel, S. E. Ryan, R. G. Gagne, T. H. Chiu, and E. Watkins, "Target-specific nerve regeneration through a nerve guide in the rat," *Plast Reconstr Surg*, vol. 78, no. 6, pp. 793–798, 1986, doi: 10.1097/00006534-198678060-00014.
- [69] M. Foidart-Dessalle *et al.*, "Sciatic nerve regeneration through venous or nervous grafts in the rat," *Exp Neurol*, vol. 148, no. 1, pp. 236–246, 1997, doi: 10.1006/EXNR.1997.6542.
- [70] P. K. Thanos, S. Okajima, and J. K. Terzis, "Ultrastructure and cellular biology of nerve regeneration," *J Reconstr Microsurg*, vol. 14, no. 6, pp. 423–436, 1998, doi: 10.1055/S-2007-1000203.

- [71] P. Alligand-Perrin *et al.*, "Vein conduit associated with microsurgical suture for complete collateral digital nerve severance," *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, vol. 97, no. 4, pp. S16–S20, Jun. 2011, doi: 10.1016/J.OTSR.2011.03.012.
- [72] M. F. Meek, A. S. P. Varejão, and S. Geuna, "Use of skeletal muscle tissue in peripheral nerve repair: review of the literature," *Tissue Eng*, vol. 10, no. 7–8, pp. 1027–1036, Jul. 2004, doi: 10.1089/TEN.2004.10.1027.
- [73] E. L. Whitlock *et al.*, "Processed allografts and type I collagen conduits for repair of peripheral nerve gaps," *Muscle Nerve*, vol. 39, no. 6, pp. 787–799, Jun. 2009, doi: 10.1002/MUS.21220.
- [74] A. D. Anselin and J. D. Pollard, "Immunopathological factors in peripheral nerve allograft rejection: quantification of lymphocyte invasion and major histocompatibility complex expression," *J Neurol Sci*, vol. 96, no. 1, pp. 75–88, 1990, doi: 10.1016/0022-510X(90)90058-U.
- [75] C. E. Dumont and V. R. Hentz, "Enhancement of axon growth by detergent-extracted nerve grafts," *Transplantation*, vol. 63, no. 9, pp. 1210–1215, May 1997, doi: 10.1097/00007890-199705150-00004.
- [76] S. Kehoe, X. F. Zhang, and D. Boyd, "FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy," *Injury*, vol. 43, no. 5, pp. 553–572, May 2012, doi: 10.1016/J.INJURY.2010.12.030.
- [77] K. J. Wangenstein and L. K. Kalliainen, "Collagen tube conduits in peripheral nerve repair: a retrospective analysis," *Hand (N Y)*, vol. 5, no. 3, pp. 273–277, 2010, doi: 10.1007/S11552-009-9245-0.
- [78] A. K. Lynn, I. v. Yannas, and W. Bonfield, "Antigenicity and immunogenicity of collagen," *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, vol. 71, no. 2, pp. 343–354, Nov. 2004, doi: 10.1002/JBM.B.30096.
- [79] W. Marcol *et al.*, "Reduction of post-traumatic neuroma and epineural scar formation in rat sciatic nerve by application of microcrystalline chitosan," *Microsurgery*, vol. 31, no. 8, pp. 642–649, Nov. 2011, doi: 10.1002/MICR.20945.
- [80] S. Duda *et al.*, "Outer electrospun polycaprolactone shell induces massive foreign body reaction and impairs axonal regeneration through 3D multichannel chitosan nerve guides," *Biomed Res Int*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/835269.
- [81] M. Navissano, F. Malan, R. Carnino, and B. Battiston, "Neurotube for facial nerve repair," *Microsurgery*, vol. 25, no. 4, pp. 268–271, 2005, doi: 10.1002/MICR.20128.
- [82] S. F. M. Duncan, R. Kakinoki, M. Rizzo, and W. Kang, "Extrusion of a NeuroTube: A Case Report," *Ochsner J*, vol. 15, no. 2, p. 191, 2015, Accessed: Jan. 25, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC4482564/
- [83] W. F. A. den Dunnen *et al.*, "POLY(DL-LACTIDE-CAPROLACTONE) NERVE GUIDES PERFORM BETTER THAN AUTOLOGOUS NERVE GRAFTS," vol. 7, pp. 1098–2752, 1098, doi: 10.1002/(SICI)1098-2752(1996)17:7.
- [84] G. Costa Serrão de Araújo, B. Couto Neto, R. Harley Santos Botelho, and M. Carpi Malta, "Clinical Evaluation After Peripheral Nerve Repair With Caprolactone Neurotube," *Hand (N Y)*, vol. 12, no. 2, pp. 168–174, Mar. 2017, doi: 10.1177/1558944716643277.
- [85] H. M. Kaplan, P. Mishra, and J. Kohn, "The overwhelming use of rat models in nerve regeneration research may compromise designs of nerve guidance conduits for

- humans," *J Mater Sci Mater Med*, vol. 26, no. 8, Aug. 2015, doi: 10.1007/S10856-015-5558-4.
- [86] T. Kornfeld, P. M. Vogt, and C. Radtke, "Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes," *Wien Med Wochenschr*, vol. 169, no. 9, p. 240, 2019, doi: 10.1007/S10354-018-0675-6.
- [87] J. M. Brown and S. E. Mackinnon, "Nerve Transfers in the Forearm and Hand," *Hand Clin*, vol. 24, no. 4, pp. 319–340, Nov. 2008, doi: 10.1016/J.HCL.2008.08.002.
- [88] R. K. Nath and S. E. Mackinnon, "NERVE TRANSFERS IN THE UPPER EXTREMITY," *Hand Clin*, vol. 16, no. 1, pp. 131–139, Feb. 2000, doi: 10.1016/S0749-0712(21)00507-2.
- [89] L. Dvali and S. Mackinnon, "Nerve repair, grafting, and nerve transfers," *Clin Plast Surg*, vol. 30, no. 2, pp. 203–221, Apr. 2003, doi: 10.1016/S0094-1298(02)00096-2.
- [90] S. E. Mackinnon, C. B. Novak, T. M. Myckatyn, and T. H. Tung, "Results of Reinnervation of the Biceps and Brachialis Muscles with a Double Fascicular Transfer for Elbow Flexion," *J Hand Surg Am*, vol. 30, no. 5, pp. 978–985, Sep. 2005, doi: 10.1016/J.JHSA.2005.05.014.
- [91] S. E. MacKinnon and C. B. Novak, "NERVE TRANSFERS: New Options for Reconstruction Following Nerve Injury," *Hand Clin*, vol. 15, no. 4, pp. 643–666, Nov. 1999, doi: 10.1016/S0749-0712(21)00485-6.
- [92] C. B. Novak and S. E. Mackinnon, "Treatment of a proximal accessory nerve injury with nerve transfer," *Laryngoscope*, vol. 114, no. 8 I, pp. 1482–1484, Aug. 2004, doi: 10.1097/00005537-200408000-00030.
- [93] S. H. Kozin, "Nerve Transfers in Brachial Plexus Birth Palsies: Indications, Techniques, and Outcomes," *Hand Clin*, vol. 24, no. 4, pp. 363–376, Nov. 2008, doi: 10.1016/J.HCL.2008.04.002.
- [94] S. E. MacKinnon and C. B. Novak, "NERVE TRANSFERS: New Options for Reconstruction Following Nerve Injury," *Hand Clin*, vol. 15, no. 4, pp. 643–666, Nov. 1999, doi: 10.1016/S0749-0712(21)00485-6.
- [95] A. H. Friedman, "An eclectic review of the history of peripheral nerve surgery," *Neurosurgery*, vol. 65, no. 4 Suppl, 2009, doi: 10.1227/01.NEU.0000346252.53722.D3.
- [96] C. Desouches *et al.*, "[Peripheral nerve repair: 30 centuries of scientific research]," *Rev Neurol (Paris)*, vol. 161, no. 11, pp. 1045–1059, 2005, doi: 10.1016/S0035-3787(05)85172-0.
- [97] G. Giusti, W. F. Willems, T. Kremer, P. F. Friedrich, A. T. Bishop, and A. Y. Shin, "Return of motor function after segmental nerve loss in a rat model: comparison of autogenous nerve graft, collagen conduit, and processed allograft (AxoGen)," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 94, no. 5, pp. 410–417, Mar. 2012, doi: 10.2106/JBJS.K.00253.
- [98] W. K. Ney, "TECHNIC OF NERVE SURGERY," *Ann Surg*, vol. 74, no. 1, pp. 37–60, Jul. 1921, doi: 10.1097/00000658-192107000-00004.
- [99] H. J. Seddon, "The use of autogenous grafts for the repair of large gaps in peripheral nerves," *Br J Surg*, vol. 35, no. 138, pp. 151–167, 1947, doi: 10.1002/BJS.18003513808.
- [100] F. G. S. C. Strange, "An operation for nerve pedicle grafting; preliminary communication," *Br J Surg*, vol. 34, no. 136, pp. 423–425, 1947, doi: 10.1002/BJS.18003413617.

- [101] "The free vascularized nerve graft. A further experimental and clinical application of microvascular techniques - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1273122/> (accessed Jan. 27, 2023).
- [102] W. C. Breidenbach and J. K. Terzis, "The blood supply of vascularized nerve grafts," *J Reconstr Microsurg*, vol. 3, no. 1, pp. 43–58, 1986, doi: 10.1055/S-2007-1007038.
- [103] M. K. H. Hong, M. K. Y. Hong, and G. I. Taylor, "Angiosome territories of the nerves of the upper limbs," *Plast Reconstr Surg*, vol. 118, no. 1, pp. 148–160, Jul. 2006, doi: 10.1097/01.PRS.0000221075.91038.08.
- [104] P. L. G. Townsend and G. I. Taylor, "Vascularised nerve grafts using composite arterialised neuro-venous systems," *Br J Plast Surg*, vol. 37, no. 1, pp. 1–17, 1984, doi: 10.1016/0007-1226(84)90034-1.
- [105] D. Casal *et al.*, "Systematic Review and Meta-Analysis of Unconventional Perfusion Flaps in Clinical Practice," *Plast Reconstr Surg*, vol. 138, no. 2, pp. 459–479, Aug. 2016, doi: 10.1097/PRS.0000000000002390.
- [106] S. D'Arpa, K. E. Y. Claes, F. Stillaert, B. Colebunders, S. Monstrey, and P. Blondeel, "Vascularized nerve," *Plast Aesthet Res*, vol. 2, no. 4, pp. 183–194, Jul. 2015, doi: 10.4103/2347-9264.160882.
- [107] P. C. Cavadas and F. J. Vera-Sempere, "Prefabrication of a vascularized nerve graft by vessel implantation: preliminary report of an experimental model," *Microsurgery*, vol. 15, no. 12, pp. 877–881, 1994, doi: 10.1002/MICR.1920151210.
- [108] H. Kärcher and R. Kleinert, "Regeneration in vascularized and free nerve grafts. A comparative morphological study in rats," *J Maxillofac Surg*, vol. 14, no. 6, pp. 341–343, 1986, doi: 10.1016/S0301-0503(86)80321-6.
- [109] L. Guo and J. J. Pribaz, "Clinical flap prefabrication," *Plast Reconstr Surg*, vol. 124, no. 6 Suppl, Dec. 2009, doi: 10.1097/PRS.0B013E3181BCF094.
- [110] P. Muangsanit, R. J. Shipley, and J. B. Phillips, "Vascularization Strategies for Peripheral Nerve Tissue Engineering," *Anat Rec (Hoboken)*, vol. 301, no. 10, pp. 1657–1667, Oct. 2018, doi: 10.1002/AR.23919.
- [111] I. Vargel *et al.*, "A comparison of various vascularization-perfusion venous nerve grafts with conventional nerve grafts in rats," *J Reconstr Microsurg*, vol. 25, no. 7, pp. 425–438, Oct. 2009, doi: 10.1055/S-0029-1223852.
- [112] R. K. Jain, P. Au, J. Tam, D. G. Duda, and D. Fukumura, "Engineering vascularized tissue," *Nat Biotechnol*, vol. 23, no. 7, pp. 821–823, 2005, doi: 10.1038/NBT0705-821.
- [113] J. M. James and Y. suke Mukouyama, "Neuronal action on the developing blood vessel pattern," *Semin Cell Dev Biol*, vol. 22, no. 9, pp. 1019–1027, 2011, doi: 10.1016/J.SEMCDB.2011.09.010.
- [114] S. Bassilios Habre, G. Bond, X. L. Jing, E. Kostopoulos, R. D. Wallace, and P. Konofaos, "The Surgical Management of Nerve Gaps: Present and Future," *Ann Plast Surg*, vol. 80, no. 3, pp. 252–261, Mar. 2018, doi: 10.1097/SAP.0000000000001252.
- [115] T. J. Best, S. E. Mackinnon, R. Midha, D. A. Hunter, and P. J. Evans, "Revascularization of peripheral nerve autografts and allografts.," *Plast Reconstr Surg*, vol. 104, no. 1, pp. 152–60, Jul. 1999.
- [116] I. M. Tarlov and J. A. Epstein, "Nerve Grafts: the Importance of an Adequate Blood Supply," *J Neurosurg*, vol. 2, no. 1, pp. 49–71, Jan. 1945, doi: 10.3171/JNS.1945.2.1.0049.

- [117] J. K. Terzis, T. G. Skoulis, and P. N. Soucacos, "Vascularized nerve grafts. A review.," *Int Angiol*, vol. 14, no. 3, pp. 264–77, Sep. 1995.
- [118] T. M. Saffari, F. Mathot, P. F. Friedrich, A. T. Bishop, and A. Y. Shin, "Revascularization patterns of nerve allografts in a rat sciatic nerve defect model," *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, vol. 73, no. 3, p. 460, Mar. 2020, doi: 10.1016/J.BJPS.2019.11.048.
- [119] W. C. Breidenbach and J. K. Terzis, "The blood supply of vascularized nerve grafts," *J Reconstr Microsurg*, vol. 3, no. 1, pp. 43–58, 1986, doi: 10.1055/S-2007-1007038.
- [120] M. Oudega *et al.*, "Axonal regeneration into Schwann cell grafts within resorbable poly(α -hydroxyacid) guidance channels in the adult rat spinal cord," *Biomaterials*, vol. 22, no. 10, pp. 1125–1136, 2001, doi: 10.1016/S0142-9612(00)00346-X.
- [121] R. Donzelli, C. Capone, F. G. Sgulò, G. Mariniello, and F. Maiuri, "Vascularized nerve grafts: an experimental study," <http://dx.doi.org/10.1080/01616412.2016.1198527>, vol. 38, no. 8, pp. 669–677, Aug. 2016, doi: 10.1080/01616412.2016.1198527.
- [122] G. Ozean, S. Shenaq, B. Mirabi, and M. Spira, "Nerve regeneration in a bony bed: vascularized versus nonvascularized nerve grafts," *Plast Reconstr Surg*, vol. 91, no. 7, pp. 1322–1331, 1993, doi: 10.1097/00006534-199306000-00020.
- [123] J. K. Terzis and V. K. Kostopoulos, "Vascularized Nerve Grafts and Vascularized Fascia for Upper Extremity Nerve Reconstruction," *Hand (N Y)*, vol. 5, no. 1, p. 19, Feb. 2010, doi: 10.1007/S11552-009-9189-4.
- [124] M. Shafi, Y. Hattori, and K. Doi, "Surgical technique of harvesting vascularized superficial radial nerve graft," *J Hand Surg Am*, vol. 35, no. 2, pp. 312–315, Feb. 2010, doi: 10.1016/J.JHSA.2009.11.018.
- [125] M. Bagir¹, E. Sayit², M. Tekin³, A. Mirioglu³, O. S. Bicer³, and C. Ozkan³, "Reconstruction of digital nerve defects with posterior interosseous nerve terminal joint branch," 2021, doi: 10.5455/handmicrosurg.60186.
- [126] J. R. Bain, "Peripheral nerve and neuromuscular allotransplantation: current status.," *Microsurgery*, vol. 20, no. 8, pp. 384–8, 2000, doi: 10.1002/1098-2752(2000)20:8<384::aid-micr7>3.0.co;2-w.
- [127] J. A. Bertelli, M. Taleb, A. Saadi, J. -C Mira, and M. Pecot-Dechavassine, "The rat brachial plexus and its terminal branches: An experimental model for the study of peripheral nerve regeneration," *Microsurgery*, vol. 16, no. 2, pp. 77–85, Jan. 1995, doi: 10.1002/MICR.1920160207.
- [128] D. Angius, H. Wang, R. J. Spinner, Y. Gutierrez-Cotto, M. J. Yaszemski, and A. J. Windebank, "A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds," *Biomaterials*, vol. 33, no. 32, pp. 8034–8039, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2012.07.056.
- [129] X. Navarro, "Functional evaluation of peripheral nerve regeneration and target reinnervation in animal models: a critical overview," *Eur J Neurosci*, vol. 43, no. 3, pp. 271–286, Feb. 2016, doi: 10.1111/EJN.13033.
- [130] N. Sinis *et al.*, "Cross-chest median nerve transfer: a new model for the evaluation of nerve regeneration across a 40 mm gap in the rat," *J Neurosci Methods*, vol. 156, no. 1–2, pp. 166–172, Sep. 2006, doi: 10.1016/J.JNEUMETH.2006.02.022.
- [131] I. Q. Wishaw, S. M. Pellis, and B. P. Gorny, "Skilled reaching in rats and humans: evidence for parallel development or homology," *Behavioural brain research*, vol. 47, no. 1, pp. 59–70, Mar. 1992, doi: 10.1016/S0166-4328(05)80252-9.

- [132] G. Ronchi *et al.*, “The median nerve injury model in pre-clinical research – A critical review on benefits and limitations,” *Front Cell Neurosci*, vol. 13, p. 288, May 2019, doi: 10.3389/FNCEL.2019.00288/BIBTEX.
- [133] M. Stößel, L. Rehra, and K. Haastert-Talini, “Reflex-based grasping, skilled forelimb reaching, and electrodiagnostic evaluation for comprehensive analysis of functional recovery—The 7-mm rat median nerve gap repair model revisited,” *Brain Behav*, vol. 7, no. 10, p. e00813, Oct. 2017, doi: 10.1002/BRB3.813.
- [134] T. M. Saffari, M. Bedar, C. A. Hundepool, A. T. Bishop, and A. Y. Shin, “The role of vascularization in nerve regeneration of nerve graft,” *Neural Regen Res*, vol. 15, no. 9, p. 1573, Sep. 2020, doi: 10.4103/1673-5374.276327.
- [135] G. I. Taylor and F. J. Ham, “The free vascularized nerve graft. A further experimental and clinical application of microvascular techniques.,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 57, no. 4, pp. 413–26, Apr. 1976.
- [136] A. F. Int. J. Microsurg. and undefined 1981, “The vascularized sural nerve,” *ci.nii.ac.jp*, Accessed: Mar. 05, 2023. [Online]. Available: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10012172147/>
- [137] A. Mehmet BAYRAKTAR *et al.*, “The effect of catheter use on vein grafting of a peripheral nerve defect: an experimental study Ven grefti ile periferik sinir defektlerinin onarımında kateter kullanımının sinir rejenerasyonuna etkisi: Deneysel çalışma,” *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery Experimental Study Deneysel Çalışma Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, vol. 18, no. 5, pp. 367–375, 2012, doi: 10.5505/tjtes.2012.59932.
- [138] D. Casal *et al.*, “Reconstruction of a 10-mm-long median nerve gap in an ischemic environment using autologous conduits with different patterns of blood supply: A comparative study in the rat,” *PLoS One*, vol. 13, no. 4, p. e0195692, Apr. 2018, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0195692.
- [139] F. Kanaya, J. Firrell, T. M. Tsai, and W. C. Breidenbach, “Functional results of vascularized versus nonvascularized nerve grafting,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 89, no. 5, pp. 924–930, 1992, doi: 10.1097/00006534-199205000-00024.
- [140] Kwan Chul Tark and Tai Suk Roh, “Morphometric study of regeneration through vascularized nerve graft in a rabbit sciatic nerve model,” *J Reconstr Microsurg*, vol. 17, no. 2, pp. 109–114, 2001, doi: 10.1055/S-2001-12699.
- [141] I. Koshima, Y. Nanba, T. Tsutsui, Y. Takahashi, and S. Itoh, “New one-stage nerve pedicle grafting technique using the great auricular nerve for reconstruction of facial nerve defects,” *J Reconstr Microsurg*, vol. 20, no. 5, pp. 357–361, Jul. 2004, doi: 10.1055/S-2004-829998.
- [142] I. Koshima, Y. Nanba, T. Tsutsui, Y. Takahashi, and A. Kawai, “Vascularized femoral nerve graft with anterolateral thigh true perforator flap for massive defects after cancer ablation in the upper arm,” *J Reconstr Microsurg*, vol. 19, no. 5, pp. 299–302, Jul. 2003, doi: 10.1055/S-2003-42498.
- [143] T. Hasegawa, S. Nakamura, T. Manabe, and Y. Mikawa, “Vascularized nerve grafts for the treatment of large nerve gap after severe trauma to an upper extremity,” *Arch Orthop Trauma Surg*, vol. 124, no. 3, pp. 209–213, Apr. 2004, doi: 10.1007/S00402-003-0617-6.
- [144] J. K. Terzis and V. K. Kostopoulos, “Vascularized ulnar nerve graft: 151 reconstructions for posttraumatic brachial plexus palsy,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 123, no. 4, pp. 1276–1291, Apr. 2009, doi: 10.1097/PRS.0B013E31819F2AFD.

- [145] S. D'Arpa, K. E. Y. Claes, F. Stillaert, B. Colebunders, S. Monstrey, and P. Blondeel, "Vascularized nerve," *Plast Aesthet Res*, vol. 2, no. 4, pp. 183–194, Jul. 2015, doi: 10.4103/2347-9264.160882.
- [146] G. Schultes, A. Gaggl, R. Kleinert, and H. Kärcher, "Vascularized versus non-vascularized nerve transfers: histologic study in rats," *J Reconstr Microsurg*, vol. 17, no. 8, pp. 637–642, 2001, doi: 10.1055/S-2001-18819.
- [147] Kwan Chul Tark and Tai Suk Roh, "Morphometric study of regeneration through vascularized nerve graft in a rabbit sciatic nerve model," *J Reconstr Microsurg*, vol. 17, no. 2, pp. 109–114, 2001, doi: 10.1055/S-2001-12699/ID/24.
- [148] S. Komatsu, T. Wakabayashi, K. Yamada, K. Matsumoto, Y. Kimata, and J. Kosaka, "Vascularized peripheral nerve grafting promotes myelination of regrowing optic nerve," *Neuroreport*, vol. 24, no. 10, pp. 566–571, Jul. 2013, doi: 10.1097/WNR.0B013E3283625B39.
- [149] B. O. Broeren *et al.*, "Nerve recovery from treatment with a vascularized nerve graft compared to an autologous non-vascularized nerve graft in animal models: A systematic review and meta-analysis," *PLoS One*, vol. 16, no. 12, p. e0252250, Dec. 2021, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0252250.
- [150] I. Paredes, P. Himmels, and C. Ruiz de Almodóvar, "Neurovascular Communication during CNS Development," *Dev Cell*, vol. 45, no. 1, pp. 10–32, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.DEVCEL.2018.01.023.
- [151] T. Hausner and A. Nógrádi, "The use of shock waves in peripheral nerve regeneration: new perspectives?," *Int Rev Neurobiol*, vol. 109, pp. 85–98, 2013, doi: 10.1016/B978-0-12-420045-6.00003-1.
- [152] C. R. de S. Bueno *et al.*, "Comparative study between standard and inside-out vein graft techniques on sciatic nerve repair of rats. Muscular and functional analysis1," *Acta Cir Bras*, vol. 32, no. 4, pp. 287–296, 2017, doi: 10.1590/S0102-865020170040000005.
- [153] S. Türedi, E. Yuluğ, A. Alver, A. Bodur, and İ. İnce, "A morphological and biochemical evaluation of the effects of quercetin on experimental sciatic nerve damage in rats," *Exp Ther Med*, vol. 15, no. 4, pp. 3215–3224, Apr. 2018, doi: 10.3892/ETM.2018.5824.