

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ**  
**ANABİLİM DALI**

**SIÇAN SIYATİK SINİRİNDE MODİFİYE “SLEEVE NEURORRHAPHY”  
İLE ONARIMIN ELEKTROFİZYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK VE  
FONKSİYONEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Yunus SAĞLAM**

**TRABZON - 2022**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ**  
**ANABİLİM DALI**

**SIÇAN SIYATİK SINİRİNDE MODİFİYE “SLEEVE NEURORRHAPHY”  
İLE ONARIMIN ELEKTROFİZYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK VE  
FONKSİYONEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Yunus SAĞLAM**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ü. Naci KARAÇAL**

**TRABZON - 2022**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerimi geliştirmemde bana emeği geçen, yaptığım mesleği sevmemi sağlayan değerli hocalarım, ezberlemenin değil ezber bozmanın değerini öğrendiğim hocam Prof. Dr. Ümit Naci KARAÇAL olmak üzere, Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU'na ve Prof. Dr. Muhammet URALOĞLU'na teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık eğitimim boyunca keyifle çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, histopatolojik incelemelerinde değerli katkıları olan Prof. Dr. İsmail Saygın'a, fizyolojik incelemelerinde değerli katkıları olan Prof. Dr. Ahmet Ayar'a teşekkür ederim.

Hayat hikayemdeki kahramanım anneme, hayatıma girdiği ilk andan beri beni destekleyen sevgilim, eşim Sevda Süsen Sağlam'a, hayatıma yeni bir anlam katan kızım Dide'ye ve oğlum Pala'ya varlıkları için teşekkür ederim.

Dr. Yunus SAĞLAM

## ÖZET

### **Sıçan Siyatik Sinirinde Modifiye “Sleeve Neurorrhaphy” ile Onarımın Elektrofizyolojik, Histopatolojik ve Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Periferik sinir yaralanması onarımında en sık kullanılan yöntem epinöral onarım tekniğidir. Son zamanlarda bu tekniğe bir alternatif olarak uç-ıçe onarım ("sleeve neurorrhaphy") konsepti gündeme gelmiş ve epinöral onarıma üstün olduğu gösterilen çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı uç-ıçe onarım tekniği ile epinöral onarımı kıyaslamak ve uç-ıçe onarım tekniğinin uygulanmasını kolaylaştıracak teknik yöntemlerden bahsetmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada sham grubu (n:5), epinöral onarım yapılan kontrol grubu (n:8) ve "sleeve neurorrhaphy" yapılan deney grubu (n:8) olacak şekilde 3 grupta toplam 21 adet Sprague- Dawley tipi rat kullanıldı. Deneklerin sağ siyatik sinirleri diseksiyon ile ortaya kondu. Sham grubuna herhangi bir ek işlem yapılmadan cilt onarımı yapıldı. Kontrol grubuna epinöral onarım yapılırken, deney grubuna "sleeve neurorrhaphy" işlemi uygulandı. 3 ay boyunca günlük pansuman yapıldı. 3 ayın sonunda yürüme analizi ile SFI(siyatik fonksiyon indeksi) ölçümü, EMG ile motor sinir ileti hızı ölçümü yapıldı. Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra siyatik sinirler eksize edildi ve histopatolojik inceleme yapıldı.

**Bulgular:** Yürüme analizi sonucu elde edilen SFI değerlerinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Motor sinir ileti hızı değerlendirildiğinde sham grubu, deney ve kontrol grubuna üstün bulundu ancak deney ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Histopatolojik inceleme ile fiber çapı/ akson çapı oranı değerlendirildiğinde sham ve deney grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, bu iki grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur.

**Sonuç:** Sleeve neurorrhaphy ile epinöral onarım arasında fonksiyonel ve histopatolojik analiz değerlerinde anlamlı fark bulundu. Çalışmada bahsedilen teknik öneriler ile beraber, "sleeve neurorrhaphy" sinir onarımında kullanılabilecek önemli bir yöntemdir.

## SUMMARY

### **Electrophysiological, Histopathological and Functional Evaluation of Repair with Modified “Sleeve Neurorrhaphy” in the Rat Sciatic Nerve**

**Objective:** The most commonly used method in peripheral nerve injury repair is the epineural repair technique. Recently, as an alternative to this technique, the concept of "sleeve neurorrhaphy" has come to the fore and studies have been conducted that have been shown to be superior to epineural repair. The aim of this study is to compare sleeve neurorrhaphy with epineural repair and present technical methods that facilitate the application of sleeve neurorrhaphy..

**Materials and Method:** In this study, a total of 21 Sprague-Dawley type rats were used in 3 groups: the sham group (n:5), the control group (n:8) who underwent epineural repair, and the experimental group (n:8) who underwent "sleeve neurorrhaphy". The right sciatic nerves of the rats were exposed by dissection. Skin repair was performed in the sham group without any additional procedures. While epineural repair was performed in the control group, the "sleeve neurorrhaphy" procedure was applied to the experimental group. Daily dressing was done for 3 months. At the end of 3 months, SFI (sciatic function index) measurement with walking track analysis and motor nerve conduction velocity measurement with EMG were performed. After the rats were sacrificed, the sciatic nerves were excised and histopathological examination was performed.

**Results:** A statistically significant difference was found between the three groups in the SFI values obtained as a result of the walking track analysis ( $p < 0.05$ ). When motor nerve conduction velocity was evaluated, the sham group was found to be superior to the experimental and control groups ( $p < 0.05$ ), but no significant difference was found between the experimental and control groups. When the fiber diameter/axon diameter ratio was evaluated by histopathological examination, there was no significant difference between the sham and experimental groups, but a significant difference was found between these two groups and the control group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There was a significant difference in functional and histopathological analysis values between sleeve neurorrhaphy and epineural repair. Along with the technical recommendations mentioned in the study, "sleeve neurorrhaphy" is an important method that can be used in nerve repair.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	i
SUMMARY	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Periferik Sinir Anatomisi	2
2.1.1. Epinöryum	2
2.1.2. Perinöryum	3
2.1.3. Endonöryum	4
2.1.4. Vasküler Destek	5
2.1.5. Fasikül	6
2.1.6. Longitudinal Sinir Hareketleri	6
2.2. Periferik Sinir Kesisi Sonrası Sinir ve Kas Dokusundaki Değişiklikler	7
2.2.1. Wallerian Dejenerasyon	7
2.2.2. Duyusal Sinir Sonlanmalarındaki Değişiklikler	8
2.2.3. Denerve Kastaki Değişiklikler	9
2.2.4. Sinir Kesisine Nöronal Yanıt	10
2.2.5. Akson Rejenerasyonu	11
2.3. Sinir Onarımı	13
2.3.1. Sinir Onarımı Tarihçesi	13
2.3.2. Onarım Teknikleri	15
2.4. Sinir İyileşmesinin Ölçümü	20
2.4.1. Fonksiyonel Analiz ve Siyatik Fonksiyon İndeksi	20
2.4.2. Elektrofizyolojik analiz	23
2.4.3. Histopatolojik (morfolojik) analiz	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25

3.1. Denekler ve Gruplara Dağılım	25
3.2. Deney Protokolü	26
3.3. Değerlendirme Yöntemi	36
3.3.1. Fonksiyonel değerlendirme	36
3.3.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme	37
3.3.3. Histopatolojik Değerlendirme	37
3.4. İstatistiksel Yöntem	40
4. BULGULAR	40
4.1. Klinik bulgular	41
4.2. Fonksiyonel İncelemeBulguları	41
4.3. Elektrofizyolojik İnceleme Bulguları	42
4.4. Histopatolojik İnceleme Bulguları	43
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	52

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>mm</b>	: milimetre
<b>M.S.</b>	: Milattan sonra
<b>cm</b>	: santimetre
<b>2PD</b>	: 2 nokta diskriminasyonu
<b>NGF</b>	: Nöronal Büyüme Faktörü
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>N-CAM</b>	: Nöronal Hücre Adezyon Molekülü
<b>GAP</b>	: Büyüme İlişkili Protein
<b>CNS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>PL</b>	: Bası uzunluğu
<b>TS</b>	: Parmak Yaygınlığı
<b>ITS</b>	: 2 3 ve 4. Parmakların Yaygınlığı
<b>TOF</b>	: Adımlar arası mesafe
<b>SFI</b>	: Siyatik Fonksiyon İndeksi
<b>BMAP</b>	: Bileşik Motor Aksiyon Potansiyeli
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Periferik Sinir Kesiti	3
Şekil 2. Periferik Sinir Yapısı	4
Şekil 3. Periferik Sinirin Vasküler Yapısı	5
Şekil 4. Epinöral Onarım	16
Şekil 5. Snyder tarafından tanımlanan “Epinöral Cuff Neurorrhaphy” tekniği	17
Şekil 6. Siemionow tarafından tanımlanan “SleeveNeurorrhaphy” tekniği	18
Şekil 7. Yavuzer ve ark. tarafından önerilen TEST tekniği ile "sleeve" yapısının oluşturulması	19
Şekil 8. <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
Şekil 9. Yürüme Analizinde Parametre Olarak Kullanılan Mesafeler	21
Şekil 10. SFI için kullanılan formüller	23
Şekil 11. Fiber Çapı/Akson Çapı ölçüm diagramı	24

## GRAFİKLER DİZİNİ

**Sayfa No**

Grafik 1.	3 grubun SFI değerleri	41
Grafik 2.	3 grubun MNCV değerleri	42
Grafik 3.	3 grubun patolojik incelemeye göre fiber çapı/ akson çapı oranları	43



## RESİMLER DİZİNİ

		<b>Sayfa No</b>
Resim 1.	Diseke edilmiş siyatik sinir	26

Resim 2.	Sinirin mikrocerrahi makas ile kesildikten sonraki görünümü	27
Resim 3.	Adım 1	28
Resim 4.	Adım 2	29
Resim 5.	Adım 3	29
Resim 6.	Adım 4	30
Resim 7.	Adım 5	31
Resim 8.	Adım 6	32
Resim 9.	Adım 7	33
Resim 10.	Adım 8	34
Resim 11.	Adım 9	35
Resim 12.	Modifiye "SleeveNeurorrhaphy" ile onarım sonrası siyatik sinir	36

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinir yaralanması doku travmalarının sık rastlanılan sonuçlarından biridir. Doku tahribatı ile hastada sebep olduğu psikolojik ve fiziksel hasarın ötesinde, hastanın günlük işleri yapabilme yetisinde oluşturduğu kayıp ile ekonomik ve sosyal bir sorun teşkil etmektedir (1).

Periferik sinir hasarı; travma, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, tümör gibi pek çok sebeple meydana gelebilir. Ancak periferik sinir hasarının en sık sebebi travmadır. Travmaya bağlı sinir bütünlüğünde ve devamlılığında meydana gelen bozulmanın derecesine göre sinir fonksiyonlarında kayıplar meydana gelir. Bu fonksiyonları genel olarak duyu ve hareket olarak değerlendirebiliriz. Duyu fonksiyonundaki kayba bağlı olarak, hasarlı sinirin innerve ettiği alanda his kaybı yaşanırken; motor fonksiyondaki kayba bağlı olarak sinirin innerve ettiği kasta hareket kaybı oluşur (2).

Akut periferik sinir kesisi sonucunda oluşacak sorunları azaltmak için sinirin cerrahi olarak onarımı gerekmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem sinir uçların uç uca dikildiği epinöral onarım tekniğidir. Son zamanlarda daha iyi sinir iyileşmesi elde etmek için onarım hattında bir epinöral yapının karşı epinöryumukılıf benzeri bir "sleeve" yapısı ile sararak, uç içe onarımın yapıldığı teknikler gündeme gelmiştir. Bu işlem için yapay yapılar ve arter, ven, epinöryum gibi doğal yapılar kullanılmıştır. "Sleeveneorrhaphy" tekniğinde de bu "sleeve" yapısını oluşturmak için kesik olan bir sinirin epinöryumu kullanılır (3, 4). Bu tekniğin uygulanışı ile ilgili literatürde sınırlı bilgi mevcuttur. Epinöral onarıma göre üstünlüğü gösterilmiş bu tekniğin uygulanmasına dair yeni ve kolay bir metod tanımlamak, metodun uygulanışı ile ilgili ayrıntılı bilgi vermek ve bu metod ile klasik yöntemin sonuçlarını karşılaştırmak bu çalışmanın esas amacıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

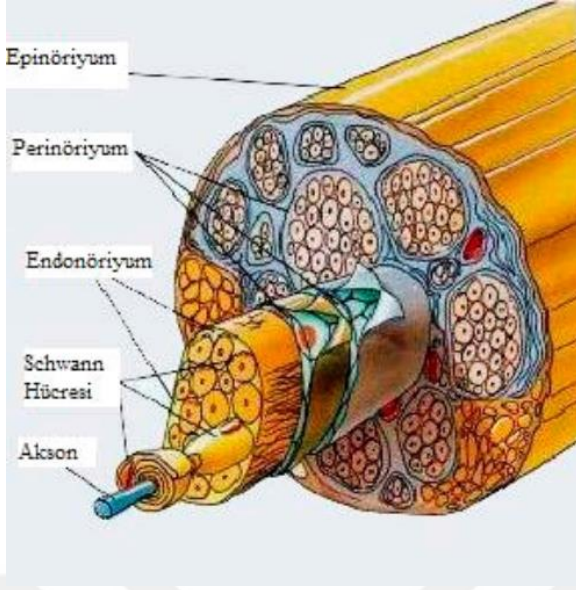
### 2.1. Periferik Sinir Anatomisi

Sinir onarımında optimal planlamayı yapmak için periferik sinirin cerrahi anatomisini ve yaralanmaya olan cevabını bilmek gereklidir.

#### 2.1.1. Epinöryum

Epinöryum gevşek, kollajenöz bir bağ dokudur. İnternal epinöryum sinir lifinin içine uzanarak fasiküllerin çevresini sararken, eksternalepinöryum ise sinir lifinin dış tarafını çevreler (Şekil 1). Gevşek areolar yapısı ile sinirdeki damarları sarar (5). İnternalepinöryum fasikülleri dış basınçtan korur ve birbirleri üzerinde kayarak hareket etmesine izin verir. Eksternalepinöryum fasikülleri çevrelerken aynı zamanda lateral ve longitudinal hareketlerine izin verir. Her iki epinöral kısım, dalgalı bir uzanım gösteren fasiküller longitudinal stres karşısında düzleşmeden bu gerilimi absorbe ederler (6).

Sinir kesitlerinde epinöryumun kapladığı alanın oranı bireyden bireye ve sinirden sinire farklılık gösterir (7). Bu oran yaklaşık %25 ile %75 arası değişir (8). Eklem bölgesi gibi daha fazla desteğe ihtiyaç duyulan bölgelerde bu oran daha yüksektir. Epinöryumda bulunan fibroblastlar yaralanmaya şiddetli bir cevap verirler. Kronik inflamasyonun olduğu sinirlerde epinöral kalınlık 3mm'ye kadar artabilmektedir. Sinir kesi hattında oluşan skar formu da bu fibroblastların hızlı proliferasyonu sonucudur (9).



**Sekil 1.** Periferik sinir kesiti. Junqueira LC, Carneiro J. Nevre tissueandNervous System. Basic HistologyTenth Edition. Lange.1993

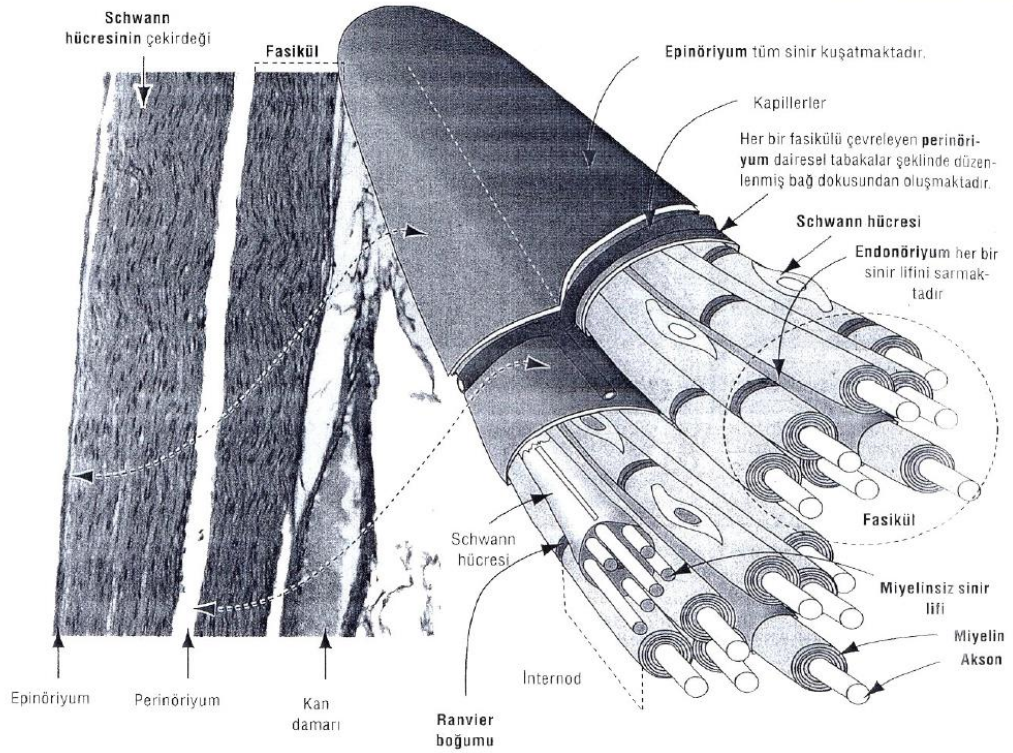
### 2.1.2. Perinöryum

Perinöryum her bir fasikülü çevreleyen dokudur. Kırılmaç kuyruğu patterni ile birbirine sıkı bağlantılarla bağlanan, belirgin bir bazal membranı olan ve sayıları 10'a kadar olabilen yassılaşımiş hücre tabakalarından oluşur (10). Tabakaların arasını longitudinal ve oblik olarak oryante olan kollajen lifleri doldurur (11).

Perinöryum, kan-beyin bariyerinin devamı olarak davranır. Diffüzyonu sınırlar, enfeksiyonun endonöryuma yayılmasını engeller, intrafasiküler basıncın pozitif kalmasını sağlar. Bu şekilde intranöral iyonik çevreyi kontrol eder (12, 13). Epinöryum kaybının sınırlı sayıda fonksiyonel sonucu olurken, perinöryum kaybı sinir fonksiyonunu durdurur. Perinöryum mekanik olarak longitudinal strese karşı esas direnci oluşturur. Perinöryumintakt kaldığı sürece, uzamaya maruz kalan sinirin elastik özellikleri devam eder (14).

### 2.1.3. Endonöryum

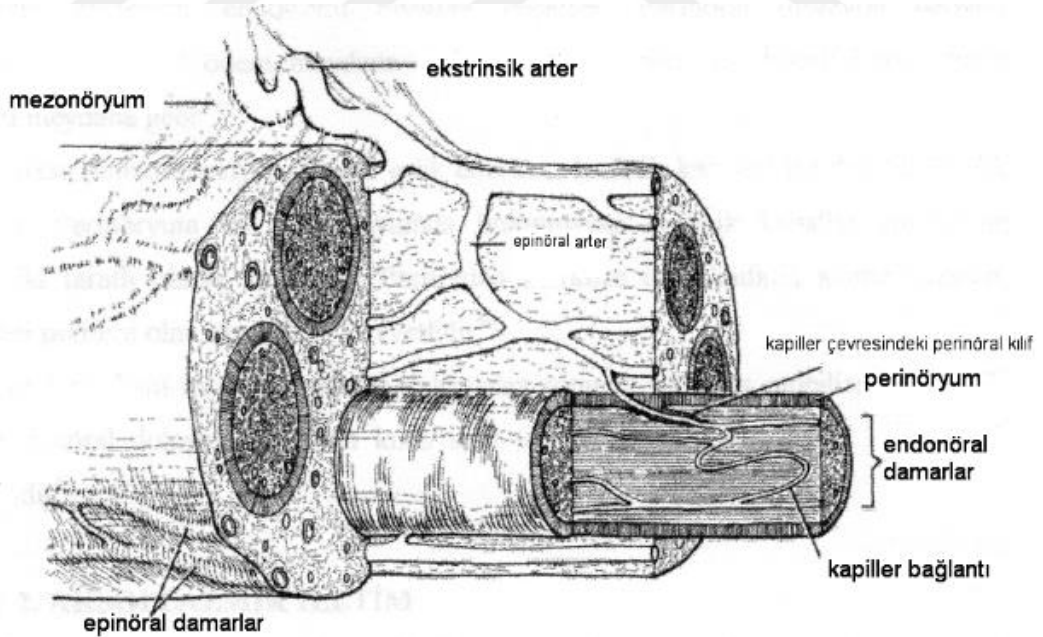
Endonöryum, perinöryumun içindeki aksonları çevreleyen kollajenöz dokudur. Elastin içermez ve fibroblast açısından fakirdir. Ayrıca "Schwann hücre tüpü"nü (endonöral tüp) oluşturarak miyelinize akson ve ilişkili Schwann hücrelerini çevreler (Şekil 2). Schwann hücrelerinin bazal membranı bu tüp yapısının iç döşemesini oluşturur. Geniş miyelinli aksonlarda endonöryum çift tabakadır. Dış tabakada longitudinal olarak dizilmiş kollajen bulunurken; iç tabakada rastgele yerleşmiş, karbonhidrattan zengin retikulin tabakası bulunur (10). Küçük miyelinli aksonlarda ise iç tabaka bulunmaz. Endonöryumdaki kollajen longitudinal strese karşı direnç oluştururken, Schwann hücresi akson ile kompleks bir homeostatik ilişki içinde bulunur.



**Sekil 2.** Periferik sinir yapısı. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Abraham L. Kierszenbaum. (ç.ed.) Ramazan Demir. 2006

#### 2.1.4. Vasküler Destek

Periferik sinirler damardan zengin dokulardır (15). Segmental damarlar, epinöryumdakilongitudinal damar pleksusuna katılır (Şekil 3). Bu pleksus devam eden seyride perinöryum içinde ikinci bir pleksus oluşturur. Perinöral damarlar uzun bir longitudinal rota seyrettikten sonra endonöryumun içine girer. Damarın bu seyri, endonöral basıncın artması halinde damarda oklüzyon riskine neden olur (16). Endonöral damar ağı arteriyol, kapiller ve venülden oluşurken, lenfatik damar bulunmaz. Bu ağ fasikül boyunca devamlıdır ve bir yaralanmaya cevap olarak akımın yönü değişebilir. Birbiri ile bağlantılı longitudinalvaskülerpleksus sayesindebirperiferik sinir mobilizasyon sonrası vasküler beslenmesini sürdürebilir (17). Sinir mobilizasyonunun kesik sinirdeki rejenerasyon üzerine etkisi hala tam olarak netlik kazanmamıştır. Yapılan bir çalışmada maymun tibial sinirinin mobilizasyonunun, onarım sonrasında rejenerasyonu bozmadığı gösterilmiştir (18). Bir başka çalışmada ise maymun median sinirinin mobilizasyonu, onarım sonucunu olumsuz etkilemiştir (19).



**Sekil 3.** Periferik sinirin vasküler yapısı. Terzis JK. RepairandGrafting of Peripheral nevre. PlasticSurgeryVol 1. McCarthy JG. SaundersPhiladelphia. 1990

### **2.1.5. Fasikül**

Fasikül bir cerrahi işleme uğrayabilecek en küçük sinir birimidir. Sunderland tarafından funiculus olarak tanımlanmıştır. Endonöryumlar ile sarılmış aksonları ihtiva eden fasikülü ise perinöryum çevreler. Fasiküler alt ünitelerin sayısı kişiden kişiye ve sinirden sinire değişiklik göstermektedir. Sunderland Median sinir üzerinde yapmış olduğu çalışmada fasikül sayılarını 3 ile 36 arasında değişen değerlerde bulmuştur (20). Fasiküller bir sinirin içinde bağımsız olarak uzanan kablolar gibi değildir. Sinir boyunca birbirleri ile pek çok bağlantı yaparak, intranöral bir pleksus yapısı oluşturur. Bu interfasikülerpleksus yapısı varyasyoneldir. Genelde Muskülokütanöz sinir gibi ekstremitel proksimalindeki sinirlerde daha sık görülür (20).

Bir sinirdeki aksonları fonksiyonel anlamda tam olarak tanımlayamadığımız ve cerrahi olarak hizalayamadığımız için, sinirin proksimal segmentleri içindeki fonksiyonel lokalizasyonun bilinmesi, klinik uygulama üzerinde çok az etkiye sahiptir. Bununla birlikte, fasiküler grupların tanımlanması ve haritalanmasının cerrahi açıdan etkisi olmuştur. Bir periferik sinir içinde fasiküller epinöryum içinde eşit aralıklarla bulunmaz, yaklaşık 3-6 fasikülden oluşan gruplar halinde kümelenir. Bu gruplar, internalepinöryumunyoğunlaşmaları ile birbirine bağlanır (21, 22, 23). Yaralanma nöral madde kaybına neden olduğunda, proksimal ve distal güdükteki fasiküllerin spontan bir şekilde doğru eşleşmesi genellikle imkansızdır. Bununla birlikte, fasiküler gruplar, birkaç santimetrelilik kayıplardan sonra hala tanımlanabilir ve eşleştirilebilir. Bu nedenle fasiküler grup anatomisi bilgisi, modern periferik sinir onarımı için önemini korumaktadır.

### **2.1.6. Longitudinal Sinir Hareketleri**

Periferik sinirler bir eklemi geçerken, periferik sinir yatağının uzunluğu eklem hareketi ile değişecektir. Üst ekstremitel periferik sinirlerinin eklem hareketi sonucu ortaya çıkan uzunlamasına mobilizasyonu elektrofizyolojik ve anatomik olarak incelenmiştir. McLellan ve Swash, kolun aktif ve pasif hareketi esnasında ve öncesindeki medyan sinir aksiyon potansiyellerini kaydetti. Aktif ve pasif

hareketlerdeki değerlerin eşit olduğunu gözlemledi. El bileği ve parmakların ekstansiyonu sinirde 7.4 mm ekskürsiyona neden oldu (24).

Eklem hareketine yanıt olarak normal bir sinir ekskürsiyonu, sinirin doğal elastisitesi ve gerilimi odaklamadan tüm sinire dağıtma yeteneği ile mümkün olur. Sinir rekonstrüksiyonunun planlanmasında sinir ekskürsiyonu gereksiniminin farkında olunması önemlidir. Onarımı yapılmış ve sürekliliği sağlanmış bir sinirdeki nöroma, onarım hattına bitişik olur. Longitudinal stresler artık sinir boyunca dağılamaz, bunun yerine yaralanma alanına odaklanır ve bu nedenle ortaya çıkan semptomları arttırır. Bu nedenle sinir üzerindeki kuvvetleri dağıtmak için nöral kaymanın restorasyonu tedavinin önemli bir hedefidir (25). Komşu eklemleri esneterek gergin bir şekilde siniri dikerek sinirdeki defekti kapatmak mümkün olabilir. Ancak bu manevra sinirin ekskürsiyon kabiliyetini tüketecektir. Eklem mobilizasyonu sinirde gerilime neden olur ve böylece akson rejenerasyonu engellenir. Bu sorunun önlenmesi, sinir grefti veya dirsekte ulnar sinirin anteriortranspozisyonu gibi manevralarla sinir uzunluğu modifikasyonunu gerektirir (26).

## **2.2. Periferik Sinir Kesisi Sonrası Sinir ve Kas Dokusundaki Değişiklikler**

### **2.2.1. Wallerian Dejenerasyon**

Wallerian dejenerasyonunun moleküler ve hücresel olayları kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir (27, 28, 29). Wallerian dejenerasyon süreci, kesi distalinde aksoplazma ve miyelini temizler ve böylece akson rejenerasyon süreci için yol hazırlar. Makrofajların sinir içinde çoğalması ile Schwann hücresi proliferasyonu tetiklenir. Bu proliferasyon sinir kesisinden 3 gün sonra en yüksek seviyeye ulaşır ve 2 hafta devam eder. Makrofajların yardımıyla çoğalan Schwann hücreleri sinir içinde bulunandebriyi temizler (30). Aksoplazma ve miyelini temizlendiğinde, Schwann hücre tüpünün içeriği hacim olarak azalır ve tüpün çapı küçülür. Küçülen tüpün etrafında yeni endonöral kolajenin birikmesi; yenilenen bir akson, lümen içine doğru filizlenmeye başladığında tüpün genişleme yeteneğini azaltır (11). Makrofajlar ayrıca, sinir büyüme faktörünün (NGF) lokal üretimi için bir uyarıcı olan İnterlökin 1'i (IL-1) üreterek ve akson büyümesinin destekleyicisi olan Insulin-like Growth Factor Tip

İsentezleyerek aksonal büyüme için zemin hazırlar (31, 32). Çoğalan Schwann hücreleri, Schwann hücresi bazal membranı üzerindeki longitudinal "Büngner bantları" oluşturarak birleşir. Bu Schwann hücreleri, yüzeylerinde düşük afiniteli NGF reseptörleri ve büyümeyi uyaran moleküller ile (L1, laminin, nöral hücre adezyon molekülü (N-CAM) ve tenascin) reinnervasyon için zemin hazırlar (33, 34).

### 2.2.2. Duyusal Sinir Sonlanmalarındaki Değişiklikler

Duyu uç organları denervasyon sonrası yıllar ile ifade edilebilecek kadar uzun süreler yaşamsallığını sürdürebilir. Fakat bu fonksiyonel iyileşmenin sadece ilk şartıdır. Primatta, Paccini cisimcikleri, Meissner cisimciklerinden daha nadir reinerve olurlar (35). Bu, miyelinde brisi ve fibrozis tarafından Paccini endoneural tüpünün mekanik olarak tıkanmasına bağlanmıştır (36). Ancak Meissner cisimciklerinin reinnervasyonu da kusursuz değildir. Sinir onarımı ve rejenerasyonundan sonra insan parmak uçlarından alınan biyopsi sonucunda, 23 hastanın sadece 16'sında Meissner cisimciklerinin reinnervasyonu gösterildi; ayrıca reinnervasyonun varlığı veya yokluğunun, ne klinik testlerin sonuçlarıyla ne de duyu duyu subjektif izlenimleriyle anlamlı ilişki içinde olmadığı belirtildi (37). Klinik çalışmalar, işlevsel duyunun geri kazanılamayacağı bir denervasyon periyodunu net olarak tanımlamamıştır. İkinci Dünya Savaşı'nda yaralanmaların uzun süreli takibinde, sinir onarımındaki gecikme ile nihai duyu iyileşme arasında bir korelasyon olmadığı gösterildi (38). Ancak son çalışmalar, onarımda gecikme ile duyu iyileşmenin kötüleşeceğine dair bulgular ortaya koymuştur (39, 40). 1 yıldan uzun denervasyon periyodu sonrası en gerçekçi hedef koruyucu duyu ile orta seviye bir 2PD fonksiyonudur.

Duyusal fonksiyonun geri dönüşü için rejenerasyon şart değildir. Hasarlı alan komşuluğundaki intakt aksonların NGF öncülüğünde kollateral olarak filizlenmesi ile reinnervasyon sağlanabilir (41, 42). Kollateral filizlenme genelde noseptif (ağrılı duyu) aksonlarda olurken, hafif dokunma duyu için anlamlı katkısı yoktur.

### 2.2.3. Denerve Kastaki Değişiklikler

Kas denervasyonu ve sonrasındaki iyileşme süreci, hem deney hayvanlarında hem de insanlarda incelenmiştir. Sunderland ve Ray sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, denervasyon sonrası 60 günde kas ağırlığının yüzde 50, kas lifi kesit alanının yüzde 70 oranında azaldığını göstermiştir. Fibroblastik proliferasyon 89. günde en yüksek seviyeye ulaşır ve önce perimisyumda, daha sonra endomisyumda kollajen birikimi ile sonuçlanır. Sonuç olarak, her atrofik kas lifi komşuluğundaki liflerden kalınlaşmış bir endomisyum ile ayrılır ve bitişik lif grupları (fasikül) kalınlaşmış bir perimisyum ile birbirinden ayrılır. Gutman, tavşan modelinde yaptığı çalışmada denervasyon sonrası 8 aya kadar olan süreçteki kas fonksiyonu yetersizliğini sinir liflerinin veya motor uç plakalarının yetersiz olgunlaşmasına bağlarken; 8 aydan sonraki süreçtesınırlayıcı faktör olarak kas lifi atrofisini öne sürmüştür. Son çalışmalarda; fare soleus kasının, 7 aylık denervasyon sonrası reinervasyon ile normal kasılma kuvvetinin yüzde 87'sini yeniden kazandığını göstermiştir (43). Uzamış denervasyon sonrası zayıf fonksiyonel iyileşmenin esas belirleyicisinin kas atrofisinden ziyade intramusküler sinir yolaklarının bozulması olduğu bulundu. (44).

İnsan biyopsilerinde denervasyon sonrası 3. ayda fibrozisin olduğu ve fibrozis şiddetinin ilerleyen süre ile doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. Orta-şiddetli atrofi 3.ayda görülürken, orta-şiddetli fibrozis için bu süre 11 aya kadar uzamıştır (45). Genel olarak bireyler arasında farklılıklar söz konusudur. Bowden ve Gutmann, Seddon'ın 140 hastası üzerinde yaptığı biyopsi çalışmalarında denervasyon sonrası 3 yıllık süreçte progresifatrofi ve fibrozis gözlemlediler (46). Bu atrofi ve fibrozisin derecesinin hasta yaşı, sepsis, beslenme ve kas gerginliği ile ilgili olduğunu belirttiler.

3 yıldan sonra ise kas dokusunun yerini progresif olarak fibroz dokunun aldığı gösterildi. Sunderland kas denervasyonu sonrasındaki 12 aya kadar olan süreçte fonksiyonel geri dönüşte çok iyi sonuçlar aldığını belirtti (47). Özet olarak ideal reinervasyon ilk 3 aylık sürede olurken fonksiyonel reinervasyon süresi 1 yıla kadar uzayabilir ancak 3 yıldan sonra reinervasyon beklentisi bulunmamaktadır. Son deneyler farmakolojik tedavi, elektrik stimülasyonu ve nöron transplantasyonunun denervasyon sonrası kas atrofisinin gecikmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir.

Hücre içerisindeki kalsiyum iyonlarının değişimi nötral proteazı aktive ederek kas atrofi sürecini başlatabilir. Primatlarda sinir onarımından sonra bu enzimin inhibitörü olan leupeptin ile tedavi, kasın fonksiyonel reinervasyonunu iyileştirir (48). Gutmann denerve tavşan kası üzerinde elektriksel uyarılar ile kas atrofisinin geciktirilebileceğini göstermiştir. Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada, Bunge, embriyonik motor nöronların kesik tibial sinire transplantı sonrası gastrokinemius kasında reinervasyon olduğunu belirtmiştir (49). Bu ektopik motor nöronlar fonksiyonel elektriksel uyarı için bir kaynak olarak kullanılabilir ve kesi sonrası rejenerasyon süresince kas sağlığını devam ettirmede yardımcı olur. İlginç olarak transplante edilmiş duyu nöronlarının da olası trofik etkileri sebebiyle kas atrofisini geciktirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (50).

#### **2.2.4. Sinir Kesisine Nöronal Yanıt**

Sinir kesisine verilen en dramatik nöronal yanıt rejenerasyon için ana nöronun ölümüdür. Bu en belirgin olarak nöron yaşamının periferdeki büyüme faktörlerinin transferine bağlı olduğu genç hayvanlarda izlenir. Bu konu üzerinde ratlarda pek çok çalışma yapılmıştır. Aksonal kesi sonrası yeni doğan ratlarda çoğu motor nöron ölürken, yetişkinlerde birkaç nöron ölebilir ve genel anlamda nöron hayatta kalımı çok iyidir (51, 52). Bu motor nöronların periferde kesilmiş olan bağlantısını yeniden kurabilme yeteneğine bağlı olabilir (53, 54). Yeni doğan ratlarda siyatik sinir kesisi sonrası dorsal kök ganglionunda %60 motor nöron kaybı olur (55). Yetişkinlerde bu sinir kesisi daha iyi tolere edilebilir (56). Yetişkin ratlarda distal siyatik sinir kesisi sonrası %7 oranında; proksimal sinir kesisi sonrasında %27 oranında dorsal kök ganglionunda motor nöron kaybı olur (57). Kedilerde sinir kesisi sonrası motor nöron kaybı %55 iken onarım yapıldığında bu oran %30'a düşer (58). Hayatta kalan nöronlarda kromotolizis, Nissl cisimciklerinin hücre içerisinde dağılımı izlenir. Bu değişiklik düz endoplazmik retikulumun yıkılmasının sonucudur (58, 59). Hücre gövdesi, çekirdek ve çekirdekçik genişler; dentritler küçülür. Hücrede nörotransmitter ve hücre iskeleti üretimi azalır, rejenerasyon için gerekli proteinlerin üretimi artar. Nörofilaman ve yapısal proteinlerin üretimi azalırken tubulin, actin ve growth associated proteinlerinin (GAP) üretimi artar (27, 60). En belirgin örnek ise

rejenerasyon sürecindeki aksonlarda büyüme konisi içerisinde yoğun olarak bulunan GAP-43 fosfoproteinidir. Kesi sonrası yoğunluğu 100 kat artarken, rejenerasyon durunca normale döner.

### **2.2.5. Akson Rejenerasyonu**

Kesilmiş olan bir akson periferik end organlara ulaşmak ve reinervasyonu sağlamak için rejenerasyon olarak filizlenir ve kesi distalindeki sinir ucuna girer. Temiz ve keskin kesi ile travmadan sonra sinir filizleri ilk olarak kesiye en yakın olan Ranvier nodunda oluşur (61). Bununla birlikte ezilme, gerilme tarzı yaralanmalardan sonra sinir filizlerini kesi hattından birkaç cm proksimalde görebiliriz. Tek bir aksondan distale doğru filizlenen sinir yapısı için 'rejenerasyon ünitesi' terimi kullanılır (61). Rejenerasyonun ara evrelerinde genelde 2 ile 5 arası sinir filizi kesi distalinde kollateral aksonları oluşturur (62). End organla temas sağlayabilen kollateral filizler hayatta kalırken bu teması sağlayamayanlar ise ölürlür (63). Tek bir rejenerasyon ünitesinden köken alan kollateral filizler farklı schwann hücresi tüpü içine girerek farklı end organlara gidebilir. Bir motor aksondan köken alan kollateraller farklı kasları inerve edebilirken duyu aksonundan köken alan kollateraller farklı alanların duyusunu alabilir (64, 65, 66). Motor akson kollateralleri aynı zamanda kesi öncesinde duyu bir aksonu çevreleyen schwann hücresinin tüpüne de girebilir; bu kollaterallerin uygunsuz ortamından seçici olarak temizlenmesi duyu/motor akson spesifikliğinin temelini oluşturur. Benzer şekilde yanlış ilerleme sonucu duyu bir sinir lifinin içerisinde olan motor aksonda seçici olarak yok edilir (67).

Aksonlardaki filizlenme kesi sonrasında altıncı saatte başlar. Başlangıç filizleri genellikle rezorbe olurlar, hücre içi iskeletiyle beraber olan kalıcı filizler ise kesiden yirmi yedi saat sonra belirmeye başlar (68). Bazı rejenerasyon olan aksonlar onarım hattının karşısına geçemez ve lokal nöroma oluşturur, bazıları ise karşıya geçer ancak sadece interfaziküler epinörium içerisine girer. Her iki grupta da fonksiyonel bir reinervasyon beklenmez. Distaldeki schwann hücre tüpü ile temas kurabilen aksonların çoğu tüpün iç yüzü ile Wallerian dejenerasyon sonrası schwann hücre tüpünün kalıntısı olan longitudinal Büngner bantları arasında ilerler. Rejenerasyon olan

aksonlar deneysel olarak her iki taraf içinde eşit imkan verildiğinde net bir şekilde schwann hücresi bazal laminasını tercih eder (69). Distaldeki aksonun ilerleme hızı canlılığın türüne göre değişir. Kemirgenlerde bu hız günde 3.5mm'ye kadar artarken, insanda yaklaşık günde 1 mm'dir ve distale gittikçe progresif olarak yavaşlar (70, 71, 72).

Rejenere olan aksonların uygun end organlara yönlendirilmesi fonksiyonel anlamda önem arz eder (73). Uygun olmayan end organa ulaşan bir akson herhangi bir fonksiyon göstermez. Örneğin, duyuusal bir sinirin içerisinde reinervasyon gösteren bir motor akson fonksiyon göstermeyeceği gibi işgal ettiği sinir için uygun olan aksonu da engellemiş olur. Aksonların rejenerasyon esnasında diğer dokulardan ziyade sinir dokusuna doğru seçici bir rota ile büyüdüğü Ramon y Cajal döneminden beri bilinmektedir. Rejenere olan aksonların bir nöral dokuya doğru büyümesi nörotropizmin etkisini gösterir ve bu hedeften yayılan bir maddenin muhtemel sonucudur (74, 75). Kesilmiş mikst sinir içerisinde rejenere olan motor aksonlar, kasıtlı olarak yanlış hizalanmış olsalar dahi distalde bir motor dalı reinerve etme eğilimindedir.

Hem duyuusal hem de motor sistemler içinde topografik ve end organ özgüllüğüne yönelik çalışmalar yapılmıştır. Topografik özgüllük, motor sistem içindeki doğru kasın veya duyuusal sistem içindeki doğru cilt adasının reinervasyonu olarak tanımlanır. Uç organ özgüllüğü, duyu sistemi içinde doğru tip duyuusal end organın ve motor sistemdeki doğru lif tipinin (hızlı veya yavaş kas lifi; motor uç plak veya kas içiği) reinervasyonunu içerir. Sinir onarımında, topografik özgüllük derecesi, ilgili akson gruplarının proksimal ve distal sinir uçlarındaki hizalanmasının doğruluğuyla orantılıdır. Rejenere olan aksonlar üzerinde, uygun topografik alanlara seçici olarak ilerlemek için doğal bir mekanizma gösterilmemiştir (73, 76). End organ özgüllüğüne ilişkin mevcut bilgiler ise sınırlıdır. Uygun duyuusal end organların reinervasyonu, yalnızca birkaç reseptör tipini innerve eden sinirlerin onarımından sonra meydana gelir, ancak daha büyük karışık sinirlerin onarımından sonra esasen rastgele davranış sergilenmektedir (73). İlginç bir şekilde, yenidoğan hayvanlarda doğuştan gelen topografik ve uç organ özgüllüğü gösterilmiştir. Gençlerde sinir onarımının üstün sonuçları kısmen de olsa bu şekilde açıklanabilir. Deri reinerve

olduğunda, beyin ve deri arasında yeni bir dil oluşur (77). Akson sayıları azalır, bu da fonksiyonel reseptörlerin yoğunluğunu otomatik olarak azaltır. Topografik özgüllüğün başarısızlığı hatalı duyuşal odaklanma ile sonuçlanır. Örneğın işaret parmağınını innerve eden duyuşal bir sinir, onarım sonrasında başparmağın duyuşunu alan sinirin rotasını alırsa; başparmağa gelen duyuşal uyarı, işaret parmağına dokunulmuş gibi algılanır. Bu fenomen ilk olarak Weir Mitchell'in iç savaştaki vaka serilerinin analizi sonucu tanımlanmış ve elektrofizyolojik olarak doğrulanmıştır (78). Topografik özgüllükteki uyumsuzluğa benzer şekilde, end organ özgüllüğündeki başarısızlık, merkezi sinir sistemi (CNS) içindeki duyuşal modalitelerin karıştırılmasına neden olacaktır (79).

Özetle, çeşitli potansiyel özgüllük biçimlerinin tamamen farklı faktörler tarafından kontrol edilebileceğini veya hiç kontrol edilemeyebileceğini bilmek çok önemlidir. Güdükler arası açıklığa rağmen duyuşal/motor özgüllüğü oluşturan kuvvetler, topografik özgüllük söz konusu olduğunda güçsüzdür; aksonlar uygun topografik alana doğru yol bulamazlar. Proksimal ve distal güdüklerdeki aksonların doğru hizalanması bu nedenle periferik sinir cerrahının birincil hedefi olmaya devam etmektedir.

## **2.3. Sinir Onarımı**

### **2.3.1 Sinir Onarımı Tarihçesi**

Periferik sinir hasarlarının direk olarak onarımı son iki yüzyılda kabul görmüştür. Galen (M.S. 130 - 201) periferik sinirlerin rejenerasyon kapasitesinin olmadığı görüşündeydi ve bu düşünce yüzyıllar boyunca kabul görmüştü (80). Guy de Chauliac genç hastalar üzerinde yaptığı çalışmalar sonucunda kesik sinirlerin sütür ile onarımının önemine dikkat çekerek, sinirlerin onarım sonrasında neredeyse hiç kesilmemiş gibi iyileştğini gözlemledi (81). Buna rağmen siniri onarma fikri yeniden değerini kaybetti ve rejenerasyonun olmadığı düşüncesi 18. yüzyılın sonlarına kadar sürdü (82).

Periferik sinir rejenerasyonunun bilimsel olarak gösterilmesine yönelik araştırmalar ilk olarak Cruikshank tarafından yapıldı. (83) Bilateral vagatominin direk olarak ölümcül olduğu köpeklerde, 2. vagatomiye 3 hafta geciktirmiş ve sağkalımın arttığını belirtmiştir. Bu sonuçları rejenerasyondan ziyade vagatomiye verilmiş varyasyonel bir cevap olarak yorumlamıştır. Haighton ise 2. vagatomiye 6 hafta sonra yaptıktan sonra gerçekleşen rejenerasyon sonucunda sağ kalımda artma olduğunu belirtti (84). Bu iki çalışma da 1795 yılında Transactions of the Royal Society adlı dergide yayımlandı. Muller ise tavşan siyatik siniri üzerinde yaptığı çalışmalarda fonksiyonel geri dönüş ve kesi distalinde görülen aksonların varlığı ile sinir rejenerasyonunu doğrulamıştır (85).

19. yüzyılda kesi distalindeki aksonların kaynağı üzerine fikir ayrılıkları oluştu (86). Monogenistler bu aksonların kesi proksimalindeki aksonların uzantısı olduğuna inanıyordu. Bu görüşe katılan Waller, kurbağa glossofarengeal siniri üzerinde deneyler yaptı. Bu deneyler sonucunda sadece distaldeki sinirin kesiyeye yakın kısımda değil, kesi distalinin tamamında miyelinlerin yok olduğunu gözlemledi (82). Poligenistler ise bu fikre karşı gelerek, kesi distalinde kalan sinirlerin dejenerasyona uğramayıp, kesi proksimalindeki liflerle yeniden bağlantı kurduğunu belirtti. Paget ; bir erkek çocuğunun median sinirindeki kesi sonrası, fonksiyonların 1 ay içerisinde düzeldiğini belirtti (87). Bu tartışma ise Ramon y Cajal'inyeni bir teknik olan gümüş boyama ile rejenerenere olan aksonları direk göstermesi ile son buldu.

Sinir yaralanmalarına yönelik organize klinik gözlem, ilk olarak bir iç savaş döneminde Mitchell tarafından yapıldı. Bu çalışmalar, periferik sinir hasarına ilişkin modern çalışmaların temellerini atan Injuries of Nerves adlı kitapta yer almıştır (88). Savaşlar insanlık adına tartışmasız bir şekilde üzücü olmakla beraber, sinir yaralanmaları üzerine ileri çalışmaların yapılmasına da sebep olmuştur. Tinel, 1. Dünya Savaşı'nda rejenerenere olan sinir ucunun perküsyon ile ağrıdığını belirtmiştir. Bu bulguyu da kendi adını taşıyacak şekilde Tinel Bulgusu olarak tanımlamıştır (89). Tinel 2. Dünya Savaşı'na da katılmış ve Fransız direnişçilere yardımını dolayısıyla 2 yıl hapis yatmıştır. Mitchell ve Tinel tarafından başlayan bu gelenek, 2. Dünya Savaşı sırasında İngiltere'den Herbert Seddon ve A.B.D.'den Barnes Woodhall tarafından devam ettirilmiştir. Seddon brakiyal pleksustan dijital sinire kadar uzanan geniş bir

spektrumunda periferik sinir hasarı üzerine çalışmış ve raporlamıştır (90). Woodhall; primer onarım, greft ile onarım ve sekonder onarım üzerine çalışmıştır. Bu çalışmalar modern sinir onarımının temelini oluşturmuştur (91).

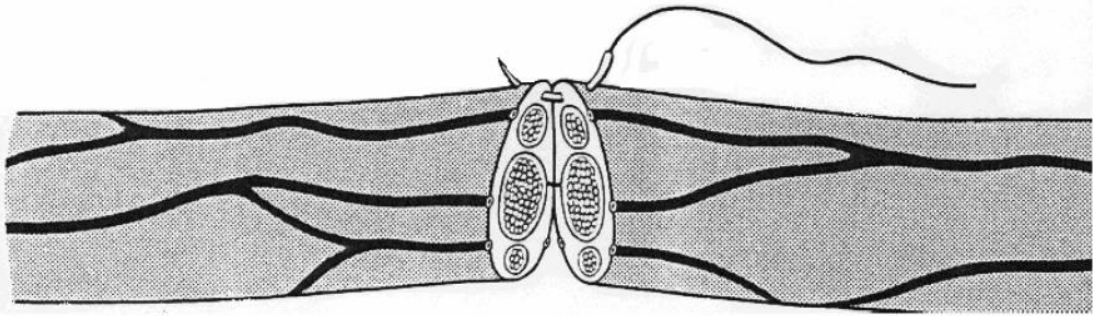
2. Dünya Savaşı'ndan sonraki yıllarda Avustralyalı bilim insanı Sidney Sunderland, sinir lifinin içindeki anatomiye tanımlamıştır ve bu şekilde fasiküler onarım konsepti gündeme gelmiştir (20). İsveçli bilim insanı Eric Moberg, elin fonksiyonu açısından duyunun önemine vurgu yapmıştır. Taktil duyu kavramından bahsederek, kavrama yetisindeki kompleks duysal işlevleri tanımlamıştır. Taktil duyu ölçmede, 2 nokta diskriminasyonunu (2PD) en geçerli test olarak belirtmiştir (92).

### 2.3.2. Onarım Teknikleri

**Epinöral Onarım:** Herhangi bir sinir onarımı için hazırlık, uygun anestezi ile başlar. Cerrah "zamanla yarışmamalı" ve kolun aniden geri çekilip onarımı bozmayacağından emin olmalıdır. Mercek ile büyütme sinir onarımının sonucunu iyileştirir (93). Bazı cerrahlar loupe kullansalar da, çoğu ameliyathane mikroskopunun rahatlığını ve esnekliğini tercih eder. Ameliyatın kendisi proksimal ve distal sinir uçlarının arka planmateryali üzerinde kansız bir alanda izole edilmesiyle başlar. Her bir sinir ucu cerrah tarafından nazikçe kaldırılır ve çevresi boyunca incelenir. Fasiküler veya vasküler noktalar belirlenir ve epinöral sınırı gizleyebilecek yağ eksize edilir. Epinöral kılıflar, onarım hattında minimal ve olabildiğince homojen dağılmış bir basınç oluşturacak şekilde birleştirilir. Basıncıdaki herhangi bir odak artışı, fasiküllerin laterale şişmesine ve aksonal hizalamada zayıflamaya neden olur. Sinir ucu yüzeyleri, yüzeyler birleştirildiğinde basıncın eşit dağılması için sinirin uzun eksenine dik olarak kesilmelidir. Tüm hasarlı dokular çıkarılmalıdır.

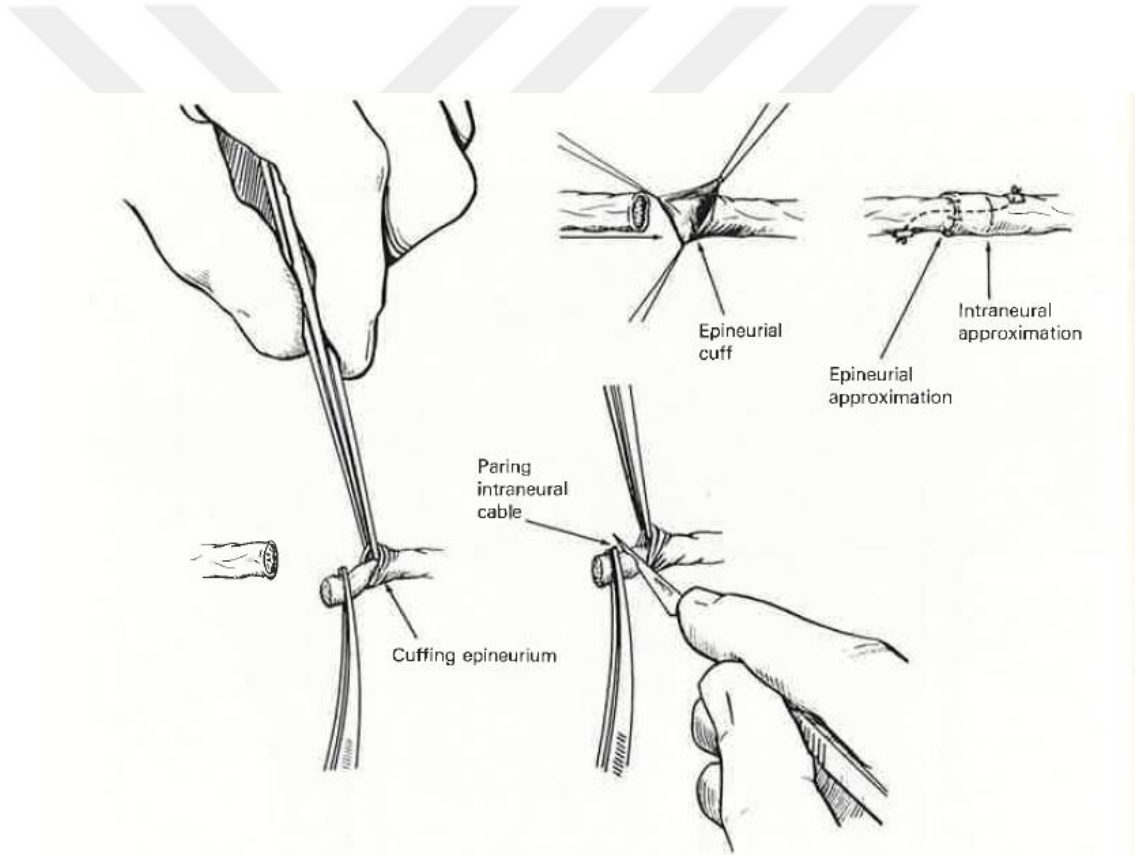
Sinir için temiz transeksiyon yapıldıktan sonra, sinir uçları üzerindeki tüm traksiyon onarıma doğru olmalıdır. Distraksiyona sebep olan kuvvetler epinöryumdan fasiküllerin mantarlaşmasını artıracak ve hizalanmalarını çok daha zor hale getirecektir. Epinöral damarlar bipolar mikro forseps ile koterize edilir. Sinir uçları fasiküler gruplar ve vasküler işaretler kullanılarak hizalanır. Proksimal ve distal

uçlardaki ilgili akson gruplarını hizalamak için her türlü çaba gösterilmelidir. Cerrahtan en uzaktaki epinöral kenarları birleştirmek için tek bir sütür kullanılır (şekil 4). İkinci sütür, birinciye göre 180 derecelik bir açıyla yerleştirilir. Bu ikinci dikişin yerleştirilmesi onarımın tamamlanması için çok önemlidir. Sinir düzgün bir şekilde ön ve arka şeklinde ikiye bölünürse ve yüzler dik olarak kesilirse, kompresyon kuvvetleri eşit olarak dağılacaktır ve onarım kesit alanı yuvarlak bir şekil alacaktır. Ancak dikişler siniri ikiye bölmezse, fasiküller dikişlerin en uzak olduğu taraftan dışarı çıkacaktır. Bu genellikle onarım hattının arka yüzüdür ve iyi bir sonuç elde edilmeden önce birden fazla dikişle kuvvetleri yeniden dengelemek için büyük çaba gerektirir. İkinci sütür değiştirilerek kuvvetleri yeniden dengelemek genellikle daha kolaydır. Bir majör periferik sinirde ilk iki dikiş için 8-0 dikiş kullanılır ve sinirin rotasyonunu kolaylaştırmak için sütür uçları uzun bırakılır. Sinir uçları 8-0 sütür ile bir araya getirilemiyorsa gerginlik fazladır ve ileri mobilizasyon ya da greftleme düşünülmelidir. Büyük sinirlerde 10-0 ek dikişler atılabilir, küçük sinirlerde ise tüm dikişler için 10-0 dikiş kullanılır. Gerektiğinde ilk iki dikişi ortadan ikiye bölecek şekilde üçüncü ve dördüncü dikişler atılabilir. Epinöryumun su geçirmeyecek şekilde onarılması gerekmez (1).



**Sekil 4.** Epinöral onarım. Seckel BR. CurrentStatus of PeripheralNerveSurgery, Perspective in PlasticSurgery. 1990;4: 94

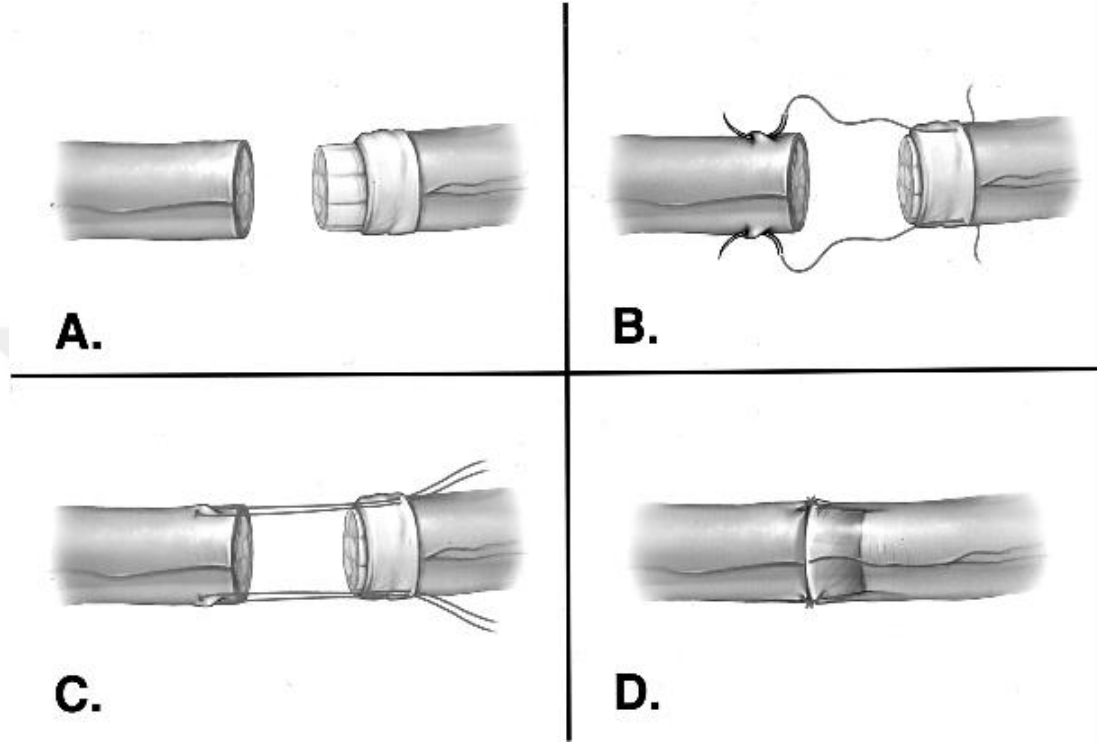
**Uç İçe Onarım (Sleeve Neurorrhaphy):** İdeal bir sinir iyileşmesinde onarım hattında gerginliğin az olması, sinir uçlarında yeterli koaptasyonun olması, ortamdaki nörotrofik faktörlerin muhafaza edilmesi, fibrozisin ve onarım hattındaki yabancı cisim reaksiyonlarının minimal olması gerekir (4). Bu etkenleri göz önünde bulundurarak Snyder1974 yılında, bir epinöryumun diğerinin üstüne geçirilmesiyle sinirin onarıldığı "epinöral cuff neurorrhaphy" tekniğinden bahsetti. 25 köpek, 25 domuz ve 16 insan üzerinde yaptığı çalışmada herhangi bir nöroma oluşmadığını belirtti (94). 1981 yılında ise tekniğin tanımlandığı çalışmada epinöral onarıma göre fibroziste azalma olduğu belirtildi (Şekil 5). Bu teknikte 6-0 nylon ile atılan coresütürler ve ek olarak epinöryuma atılan destek sütürleri mevcuttu (95).



Şekil 5. Snyder tarafından tanımlanan "epinöralcuffneurorrhaphy" tekniği

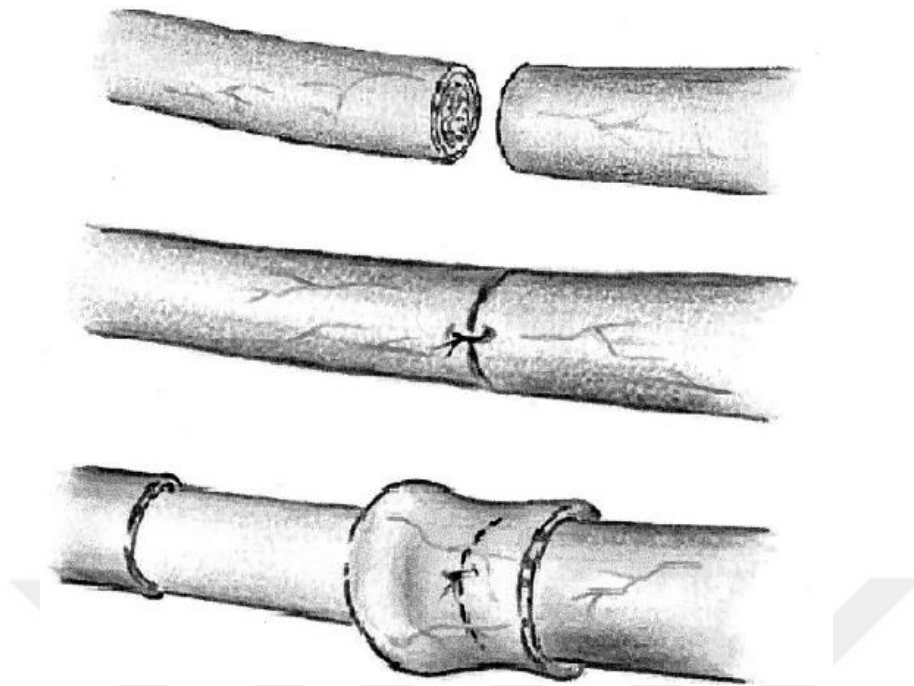
Siemionow ve meslektaşları tarafından 2002 yılında Snyder'in tekniği modifiye edildi. Bir epinöryumun diğerini çevrelediği onarımı, "sleeve neurorrhaphy" olarak tanımladılar. Bu teknikte distal sinir ucunda 2mm epinöryum geriye doğru katlandıktan sonra sinir uçları uç uca getirilir. Geriye doğru katlanmış olan epinöryum,

proksimal uçtaki epinöryumun üzerine geçirildikten sonra onarım hattının dışında kalan 10-0 sütürler ile onarım sağlanır (şekil 6). Siemionow ve meslektaşları bu teknik ile epinöral onarımı kıyasladıklarında fonksiyonel olarak daha iyi bir iyileşme olduğunu gösterdi.



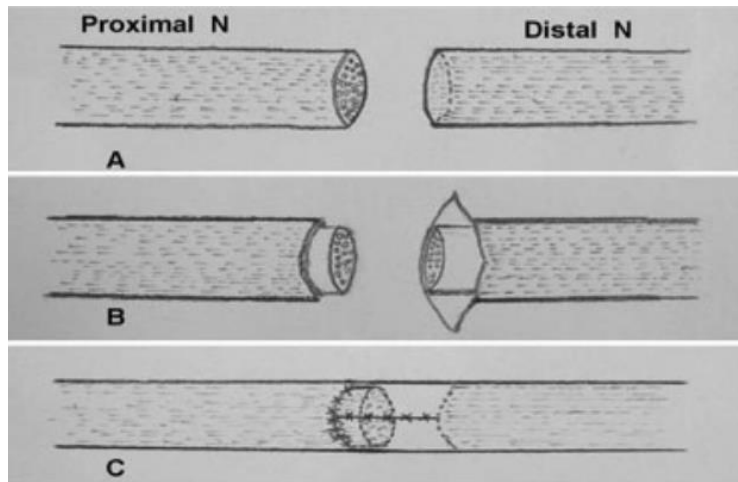
**Sekil 6.** Siemionow tarafından tanımlanan "SleeveNeurorrhaphy" tekniği

Yavuzer ve ark. (96) "turnover epineural sheath tube" (TEST) tekniği ile "sleeve" yapısının sağlandığı tekniği ortaya koymuştur. Epinöral onarım sonrası proksimal sinir epinöryumunda sirkumferensiyal insizyon ve subepinöral diseksiyon yapılır. Manipülasyonlar ile epinöryum dışı doğru kıvrılır ve onarım hattının distaline geçer. Evert edilmiş proksimal epinöryum, distal epinöryumu dıştan sararak "sleeve" yapısını oluşturur (Şekil 7).



Şekil 7. Yavuzer ve ark. tarafından önerilen TEST tekniği ile "sleeve" yapısının oluşturulması

Wang ve arkadaşları (97) 2015 yılında "sleeve jointing the epineurium" tekniğini tanımlamıştır. Bu teknikte proksimalden 1 mm'likepinöryum soyulduktan sonra, distalde epinöryuma longitudinal bir insizyon yapılır. Distalde epinöryumlar eleve edildikten sonra bir miktar sinir dokusu rezeke edilir ve epinöral onarım yapılır. Bu sayede distal epinöryumun proksimalde epinöryumu değil, subepinöral dokuları "sleeve" şeklinde sardığı yapı elde edilir. (Şekil 8)



Şekil 8. Wang ve ark. tarafından önerilen "sleeve jointing the epineurium" yönteminin şematik gösterimi

## 2.4. Sinir İyileşmesinin Ölçümü

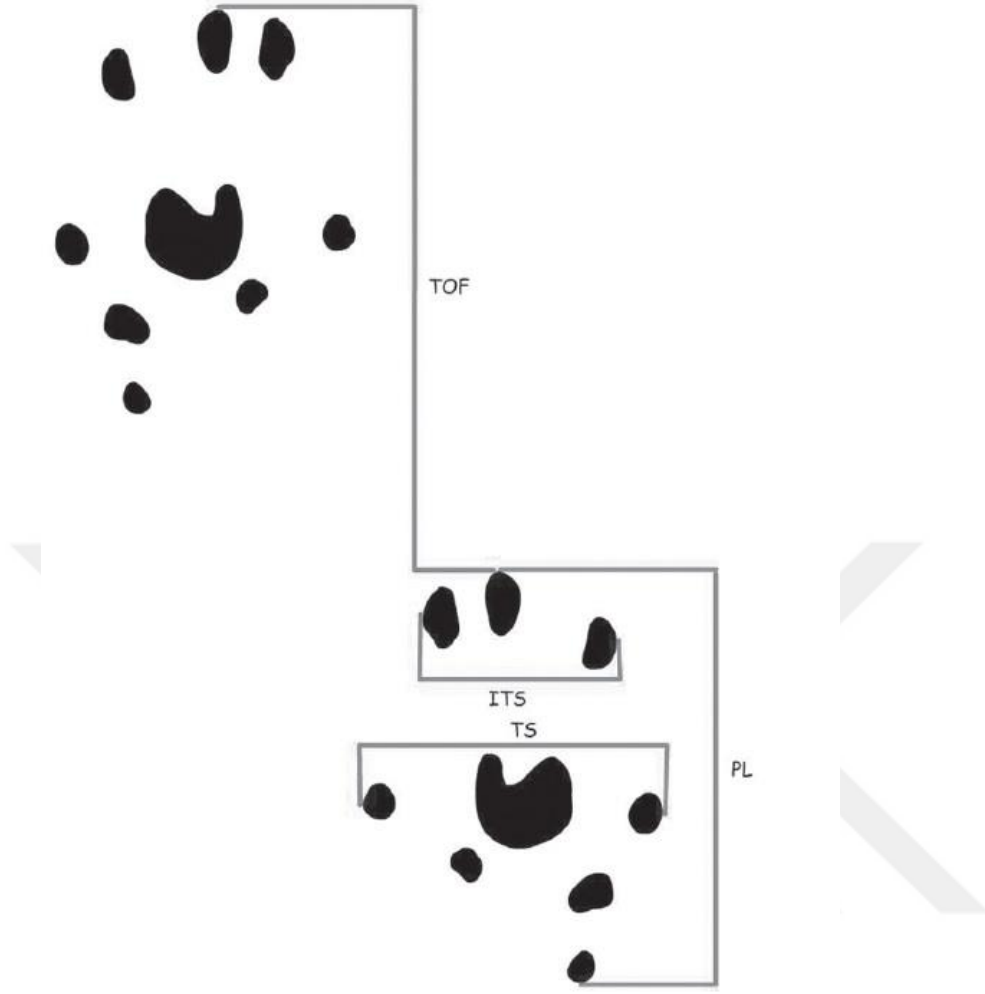
Klinik çalışmalarda sinir iyileşmesini değerlendirmek için "2 nokta diskriminasyonu" (2-PD) ve kas kontraksiyonu gibi fonksiyonel testler kullanılabilir. Bu testlerden deneysel hayvan modelleri için ne yazık ki uygulanabilir değildir. Bu sebeple sinir iyileşmesini değerlendirmek amacıyla pek çok fonksiyonel, elektrofizyolojik ve morfolojik değerlendirme yöntemleri ortaya konmuştur ve genellikle bu araştırmalar için ratlar tercih edilmiştir. Yapılan çalışmalar, ratların periferik sinir dokusu ile insan periferik sinir dokusu arasında benzerlik olduğunu göstermiştir (98). Bu nedenle rat siyatik siniri üzerinde yapılan çalışmalar, deneysel çalışmalar için altın standart olarak kabul görmüştür (99, 100).

### 2.4.1. Fonksiyonel Analiz ve Siyatik Fonksiyon İndeksi

1982 yılında de Medinaceli tarafından tanımlanmıştır (101). Bu yöntemde ratların ayak izleri değerlendirilir ve ölçümler sonucu elde edilen parametreler formülize edilerek sayısal bir veri alınır. Fonksiyonel bir analiz olduğu için bu formül ve modifikasyonları sinir iyileşmesinin takibinde sıkça kullanılır (99, 102). Diğer testlere kıyasla, hem duyuusal hem motor komponentlere hem de kortikal integrasyonabağı olduğu için en iyi sonucu verdiği kabul edilir ve sinir rejenerasyonu ölçümü için altın standarttır (103).

Ayak izlerinden alınan ölçümler:

- Print Length (PL): topuktan üçüncü parmağa kadar olan mesafe;
- Toe Spread (TS): birinci parmaktan beşinci parmağa kadar olan mesafe;
- Intermediate Toe Spread (ITS): ikinci parmaktan dördüncü parmağa kadar olan mesafe;
- TOF: her iki ayak izinin uç noktaları arasındaki mesafedir (Şekil 9).



Şekil 9. Yürüme analizinde parametre olarak kullanılan mesafeler

Her üç ölçüm de deneysel ve normal taraftan alınır (99). Bazı araştırmacılar, normal tarafa iyileşme sürecinde daha fazla yük binmesine bağlı olarak değişiklik olabileceğini savunmuştur; ancak çoğu otör karşı bacağı normal olarak değerlendirmiştir (104). Ayak izlerinden elde edilen veriler, SFI indeksini hesaplamak için kullanılırlar. SFI skoru olarak 0 normal ve -100 tam hasarı gösterir. Bununla birlikte, de Medinaceli ve meslektaşları +11 ile -11 arasındaki değerleri normal olarak bildirmiştir (101). Sonuç olarak, birçok hesaplama 0'ı normal ve -100'ü tam hasar olarak kabul eder (102, 105).

Tam peroneal sinir hasarında; ayak parmağı ekstansörleri, ayak dorsifleksörleri ve evertörleridenerve olur. Bu nedenle, parmak ile ayak fleksörleri baskın hale gelir ve Print Length (PL) kısalır. Intermediate Toe Spread (ITS), ayağın intrinsik yapısının

normal işleyişi nedeniyle nispeten etkilenmez. Toe Spread (TS) için ise çok hafif bir azalma beklenir (99).

Tam posteriortibial sinir hasarı, yürümede daha belirgin bozulmaya neden olur. Ayak bileği plantarfleksörleri, ayak invertörleri, ayak parmak fleksörleri ve ayak intrinsiklerinin fonksiyon kaybına ikincil olarak, ayak izinde artmış PL (printlength), azalmış TS (toe spread) ve ITS (Intermediate Toe Spread) gözlenir. Ayakta eversiyona bir eğilim vardır. İntrinsik kas fonksiyonunun kaybı, TS (toe spread) değerinde belirgin azalmaya neden olur. Bozulmamış peroneal sinir fonksiyonundan kaynaklanan karşı konulmayan dorsifleksiyon, topuğu aşağı doğru iterek hayvanın ayağının tüm tabanı üzerinde yürümesine neden olur. Bu, daha uzun bir PL (print length) değerine neden olur (99).

Tam siyatik sinir lezyonu, posteriortibial sinir lezyonuna benzer; bununla birlikte, peroneal sinir ile innerve edilen kas sisteminin antagonize edilmeyen hareketine atfedilebilen model mevcut değildir. Bu nedenle, yürüme analizi, ayak eversiyonu eğilimi olmaksızın artan bir PL (printlength), azalan TS (toe spread) ve ITS (Intermediate Toe Spread) gösterir. Peroneal sinir fonksiyonunun kaybı nedeniyle, ayak parmağını sürüklediğini gösteren daha anormal ve daha bulanık bir baskı vardır (99).

Siyatik sinir kesisinin ayak izlerinde oluşturduğu değişiklikler ve bunların yorumlanması ile de Medinaceli (101), Bain (99) ve Carlton&Goldberg (102) tarafından aynı parametreler kullanılarak farklı formüller sunulmuştur (şekil 10).

**A. De Medinaceli, Freed and Wyatt, 1982**

$$SFI = \left[ \left( \frac{ETOF - NTOF}{NTOF} \right) + \left( \frac{NPL - EPL}{EPL} \right) + \left( \frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + \left( \frac{EIT - NIT}{NIT} \right) \right] \frac{220}{4}$$

**B. Carlton and Goldberg, 1986**

$$SFI = \left[ \left( \frac{NPL - EPL}{EPL} \right) + \left( \frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + \left( \frac{EIT - NIT}{NIT} \right) \right] \frac{220}{3}$$

**C. Bain, Machinon, and Hunter, 1989**

$$SFI = -38.3 \left( \frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 109.5 \left( \frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 13.3 \left( \frac{EIT - NIT}{NIT} \right) - 8.8$$

Şekil 10. Siyatik Fonksiyon İndeksi hesaplamasında kullanılan formüller

de Medinaceli ve meslektaşları yürüme analizini değerlendirirken X-ray kullanmıştır (99). Johnston ve meslektaşları; kağıdın kolay elde edilebilir ve hazırlanabilir olması, boyanın toksik olmaması, hayvanın X-ray'e maruz kalmaması gibi avantajlarını göz önünde bulundurarak, ayak izi kaydı için kağıt ve boya yöntemini sunmuştur (106). Bu yöntem daha kullanışlı ve ucuz olması sebebiyle yürüme analizinde sıkça tercih edilmektedir.

Yürüme analizinde kullanılacak parkur için 8.2 x 42 cm'lik üzeri kapalı olan ve karanlık odaya açılan bir koridor kullanılır (99, 107). Ratların arka ayakları mürekkebe batırılır ve boyanmış ayakların beyaz kağıtta bıraktıkları izler ölçülerek belirtilen formüller ile SFI hesaplanır.

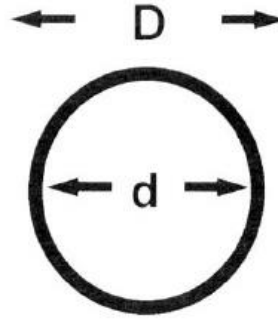
#### **2.4.2. Elektrofizyolojik analiz**

Sinir rejenerasyonu ile ilgili en çok incelenen parametrelerden biri de sinir ileti hızıdır (105). Normal sinirlerde ileti hızı, sinir lifinin çapıyla ve miyelinizasyon durumuyla ilişkilidir (108). Bu ilişki rejenerasyon olan sinir lifleri için de geçerlidir (109). Bir kas uyarıldığında kas içindeki motor ünitelerde elektriksel değişiklikler ve dalgalanmalar olur. Bu dalgalanmaların toplamına Bileşik Motor Aksiyon Potansiyeli (BMAP) denir. EMG ile kas içine yerleştirilen elektrodlarla kas membranındaki bu

dalgalanmalar ölçülebilir. Sinir bir noktadan elektriksel olarak uyarıldığında kasta BMAP oluşur. Uyarı ile BMAP başlangıcına kadar geçen süre "başlangıç latansı" olarak adlandırılır ve daha çok motor sinir ileti hızı ölçmede kullanılır. İleti hızı ölçülecek sinir için 2 ayrı noktaya uyarıcı elektrodyerleştirilir. Alıcı elektrodlardaki BMAP başlangıç latansları arasındaki süre farkı ve uyarıcı elektrodlar arasındaki mesafe farkı kullanılarak motor sinir ileti hızı hesaplanır (2).

### 2.4.3. Histopatolojik (morfolojik) analiz

Sinir iyileşmesi takibinde duyuşal, motor ve kortikalintegrasyon bileşenlerini bir arada değerlendirebildiği için yürüme analizi altın standart olarak kabul görür. Histomorfolojik incelemelerde ise miyelin kalınlığının akson çapına oranının (Şekil 11) fonksiyonel analiz ile en korele sonucu veren test olduğu gösterilmiştir (103).



Axon diameter = d

Nerve fiber diameter = D

Nerve fiber diameter/axon diameter =  $\frac{D}{d}$

Şekil 11. Fiber Çapı/Akson Çapı ölçüm diagramı

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda, Yerel Etik Kuruldan 15.01.2021 tarihinde, 53488718-112 numaralı kullanım izni alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmada kullanılan Sprague-Dawley türü ratlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Ratların izlemi ve ratlara yapılan tüm girişimler KTÜ Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları 250-275 gr arasında değişen 21 adet Sprague-Dawley tipi dişi rat kullanıldı. Ratların bakımı ve beslenmesi merkez çalışanları tarafından sağlandı. Ratların hepsi standart rat yemi ile beslenip, aynı ebattaki kafeslerde ayrı olarak tutuldu. Ratların sağlık durumları günlük olarak kontrol edildi. Ratlar çalışma döneminde aynı besinlerle ve aynı miktarlarda beslendiler. Yapılan cerrahi müdahaleler KTÜ Deneysel Araştırma laboratuvarında aynı cerrah tarafından prosedüre uygun standart şekilde gerçekleştirildi.

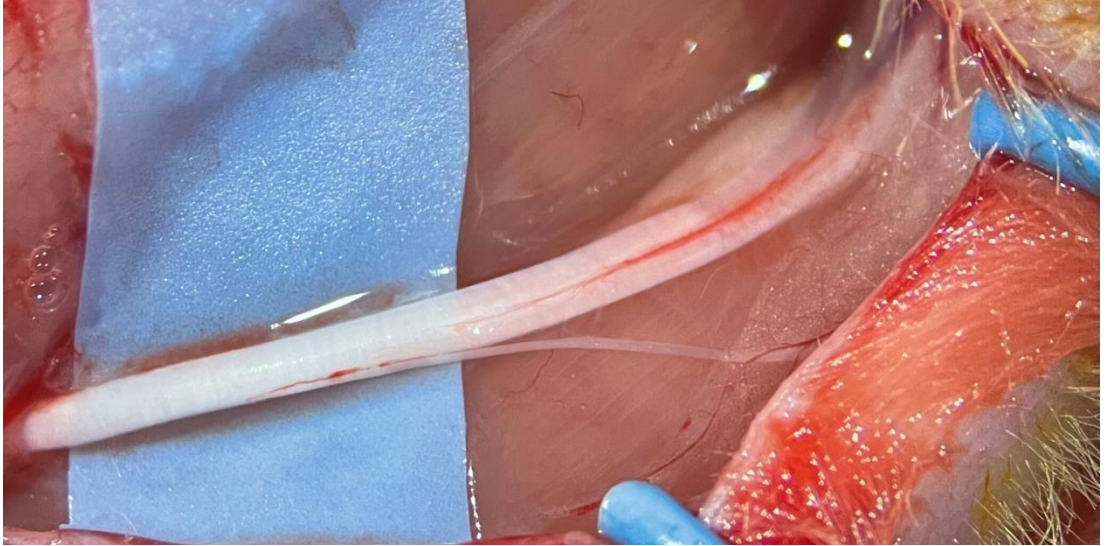
#### 3.1. Denekler ve Gruplara Dağılım

21 adet rat her biri tek tek olacak şekilde aynı ebatlardaki ayrı kafeslere yerleştirildi. Aynı yerdeki denekler için 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık periyodunda oda sıcaklığında ( $21\pm 2$  °C) ortam sağlandı. Standart rat yemi ve su ad libitum olarak verildi. Rastgele sham grubunda 5, kontrol ve deney grubunda 8 adet rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Sinir kesisi sonrası beslenme, enfeksiyon vb sebepler ile hayvan kaybı ihtimali göz önünde bulundurularak 21 rat tercih edildi. Ayrılan gruplara yönelik cerrahi işlem sonrası 3 ay boyunca günlük pansuman yapıldı. Ayrıca günlük izlem ile akıntı, kızarıklık gibi inflamasyon ve lokal yara yeri enfeksiyonu açısından değerlendirildi. Günlük su ve gıda tüketimi takibi ile haftalık vücut ağırlığı takibi yapıldı. Yara yeri enfeksiyonu belirtileri, genel güçsüzlük, vücut ağırlığında azalma

gibi gözlemler dışlanma kriteri olarak belirlendi, ancak izlemlerde denek hayvan dışlanmasını gerektirecek bir durum izlenmedi.

### 3.2. Deney Protokolü

İntraperitonealketamin (50mg/kg) ve ksilazin (10mg/dL) ile anestezi uygulandı, alan temizliği sonrasında gluteal bölgesi traşlandı. 21 adet sıçana anestezi verilmiş halde iken prone pozisyonda ratın sağ taraf gluteal bölgesinden insizyon yapıldı. Gluteus kası ve bicepsfemoris kası arasından yapılküntdiseksiyon ile siyatik sinir ortaya kondu ve çevre yumuşak dokulardan diseke edildi (Resim 1). Bu aşamadan sonra 3 grup için farklı prosedürler uygulandı.



Resim 1. Diseke edilmiş siyatik sinir

Sham grubu: Başka bir işlem yapılmayıp, cilt sütüre edilerek prosedür sonlandırıldı.

Kontrol grubu: Cerrahi diseksiyon mikroskobu kullanılarak, siyatik notchun 1 cm distalindemikrocerrahi makası ile sinir kesildi. Kanama kontrolü yapıldı. Proksimal ve distal sinir uçlarının arka plan(artalan) materyali üzerinde izole edildi. Fasiküler veya vasküleyapılar yardımıyla sinir uçları hizalandı. Epinöral kılıflar, onarım hattında minimal ve olabildiğince homojen dağılmış bir basınç oluşturacak

şekilde birleştirildi. En uzaktaki epinöral kenarları birleştirmek için ilk sütün atıldı. İkinci sütün, birinciye göre 180 derecelik açıyla yerleştirildi. Epinöryum üzerindeki kuvvetlerin homojen dağılması amacıyla, İkinci dikişin epinöral kenarları eşit iki parçaya bölmeye azami özen gösterildi. Dikiş materyali olarak 10-0 nylon kullanıldı. Cilt onarılarak vaka sonlandırıldı.

Deney grubu: Cerrahi diseksiyon mikroskobu kullanılarak, siyatik notchun 1 cm distalinde mikrocerrahi makası ile sinir kesilir (Resim 2).



Resim 2. Sinirin mikrocerrahi makası ile kesildikten sonraki görünümü

Kanama kontrolü yapılır. Proksimal ve distal sinir uçlarının arka planmateryali üzerinde izole edilir.

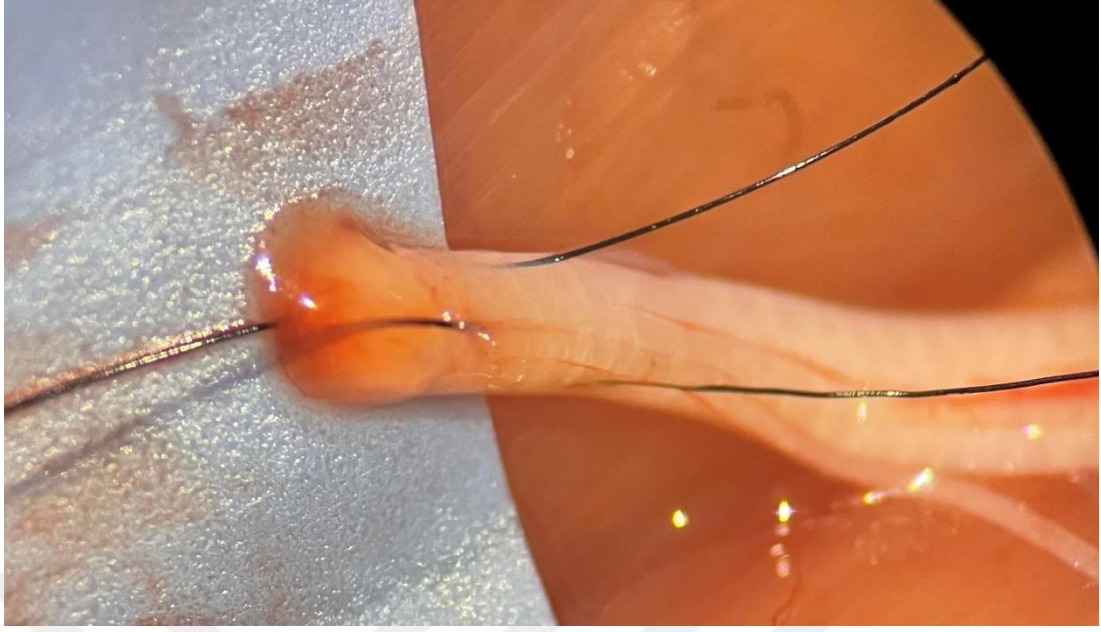
Adım 1: 10-0 iğne ile distal sinir ucunun 2 mm distalinden girildikten sonra iğne mümkün olduğunca epinöryumun hemen altından ve epinöryuma paralel olarak ilerletilmeye çalışılır. (Resim 3)



Resim 3. Adım 1.iğne kesiye 2 mm uzaklıktan girdikten sonra epinöryuma paralel ilerler.

Dikkat edilmesi gereken bir nokta şudur; ilk olarak distalden 2 mm'lik sinir dokusu rezeke etmek yerine, distal sinirden iğne geçilmiştir. Distalden 2 mm'lik sinir rezeksiyonu ilk başta yapıldığında, epinöryum desteğini kaybederek kollabe olur ve iğnenin geçebileceği lümen benzeri yapısı olmadığı için dikişi izole olarak epinöryumdan geçmek zorlaşır.

Adım 2: Bu aşamada 1. iğne bırakılır. 2. iğne ile ilk iğnenin 180 derece karşısından olacak şekilde distal sinir kesisinin 2 mm distalinden girilir ve yine epinöryumun hemen altından ve epinöryuma paralel bir şekilde kesi hattından çıkılır (Resim 4)



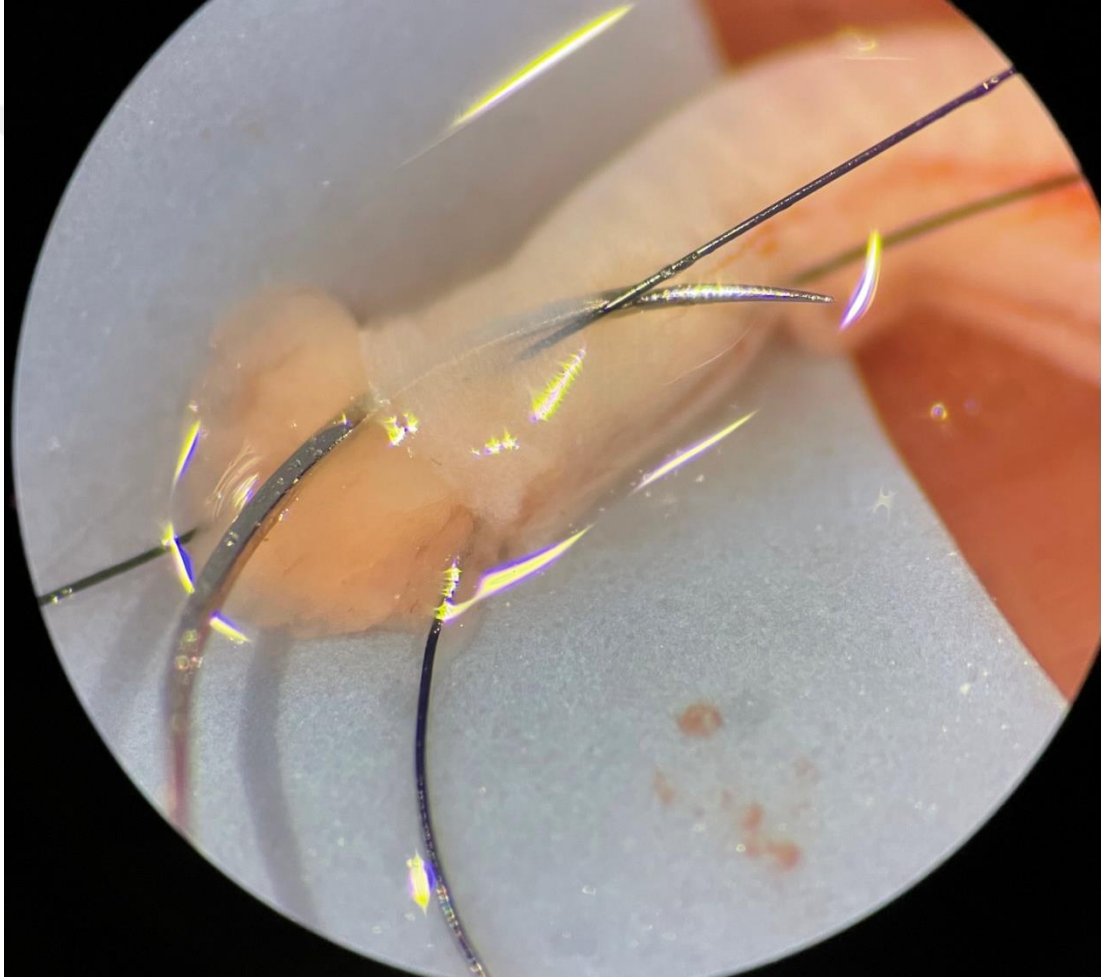
Resim 4. Adım 2. 2. iğne ile 1. iğnenin 180 derece karşısından subepinöral geçilir.

Adım 3: Sonrasında 1. iğne ile düzgün bir şekilde oryante edilmiş iğne proksimal sinir ucundaki epinöryumun dışından ve kesiye paralel olacak şekilde geçilir (Resim 5).



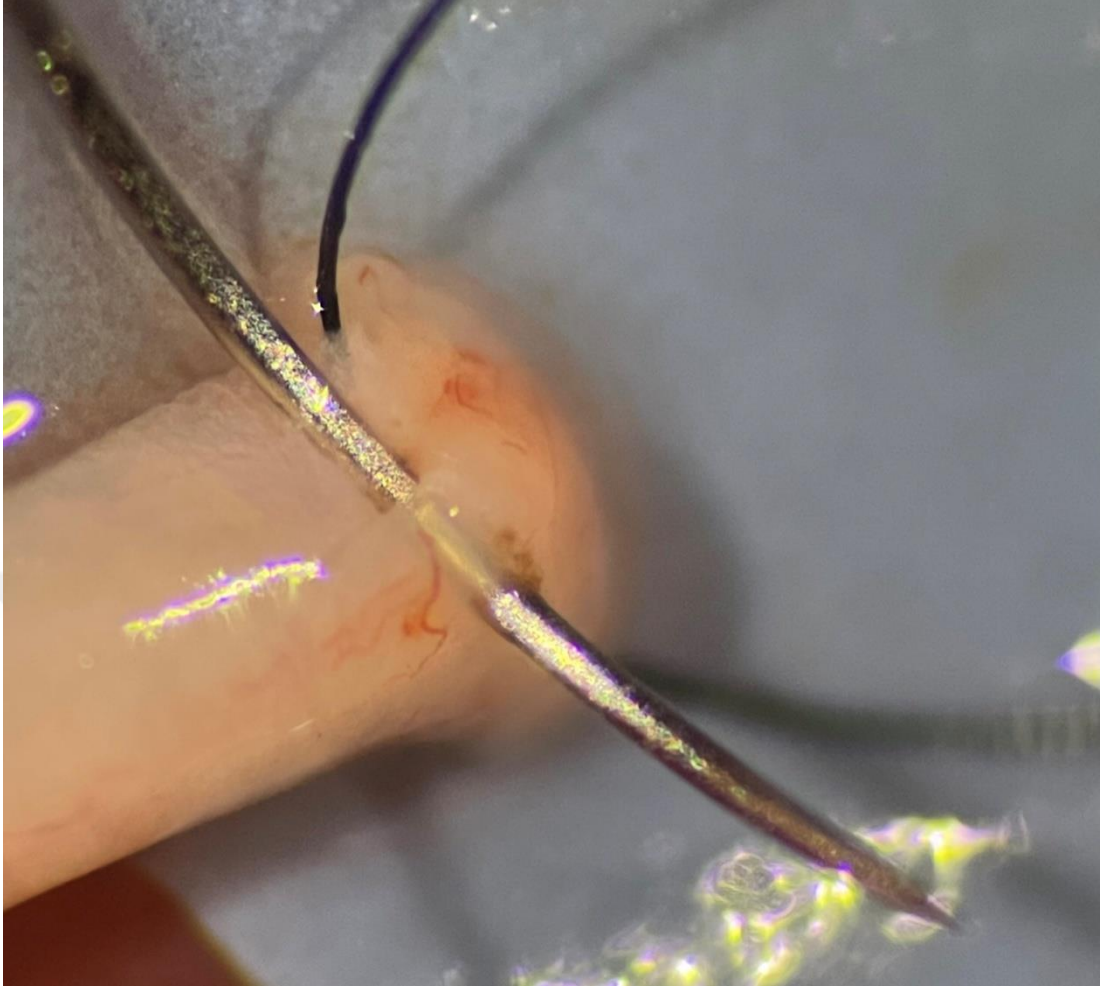
Resim 5. Adım 3. 1. iğne ile proksimal sinir kesi ucunda epinöryumdan kesiye paralel olarak geçilir.

Adım 4: 1. iğne ile, distal sinir kesisinden çıktığı noktadan girilir. İğneepinöryumun hemen altında ve epinöryuma paralel olarak ilerler ve sinire ilk girdiği noktadan çıkar. İlk başta distal sinire 2 mm uzaktan giren ip (Adım 1'de bahsedildi) mikropenset ile manipüle edilerek, iğnenin geri dönüş için rotası kolayca sağlanır. Yani bir mikropenset ile giriş ipi havaya kaldırılır ve bu sayede basit bir şekilde Adım 1'deki rotadan ters yönde iğne ilerletilir. (Resim 6) Bu manipülasyonlar esnasında distal sinir içinde epinöryum ile içerisindeki sinir dokusu arasında kayma olur ve sinir dokusu epinöryumdan dışarı doğru ekspozе olur.



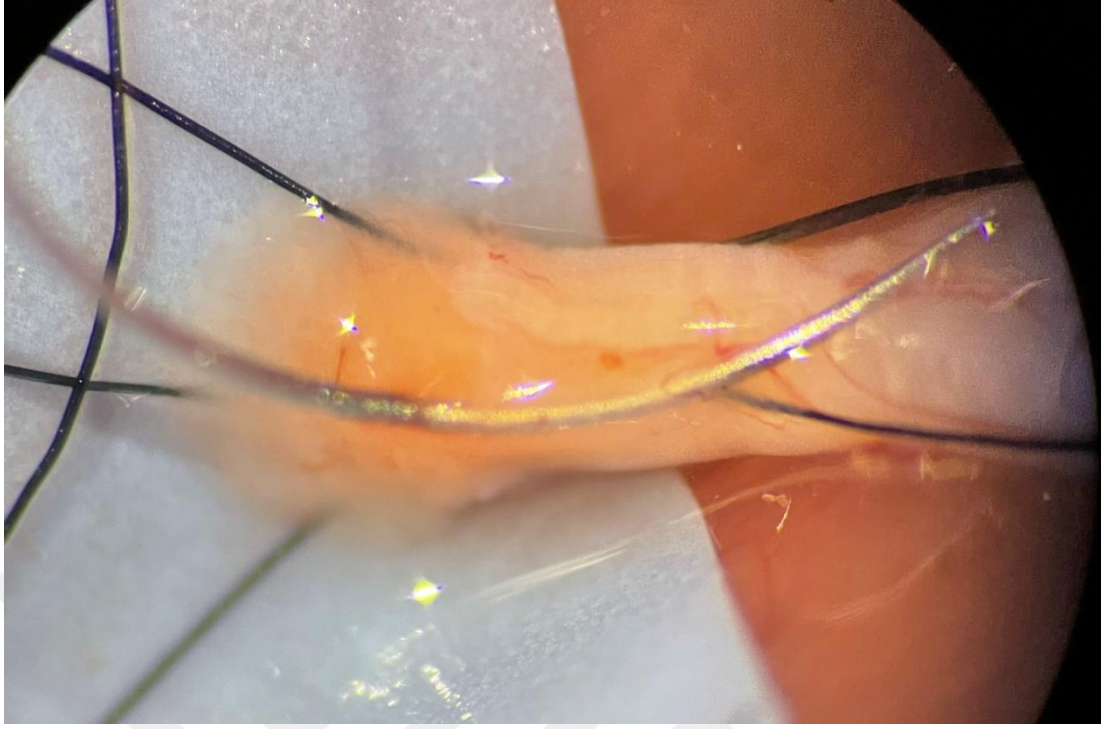
Resim 6. Adım 4. 1. iğne ile distal sinire girilen rotadan geri dönülür.

Adım 5: Adım 3'te bahsedilen teknik, 2. iğne için (1. iğnenin 180 derece karşısında olacak şekilde) uygulanır (Resim 7).



Resim 7. Adım 5. 2. iğne ile proksimal sinir kesi ucundaki epinöryumdan geçilir.

Adım 6: Adım 4'te bahsedilen teknik, 2. iğne için (1. iğnenin 180 derece karşısında olacak şekilde) uygulanır (Resim 8)

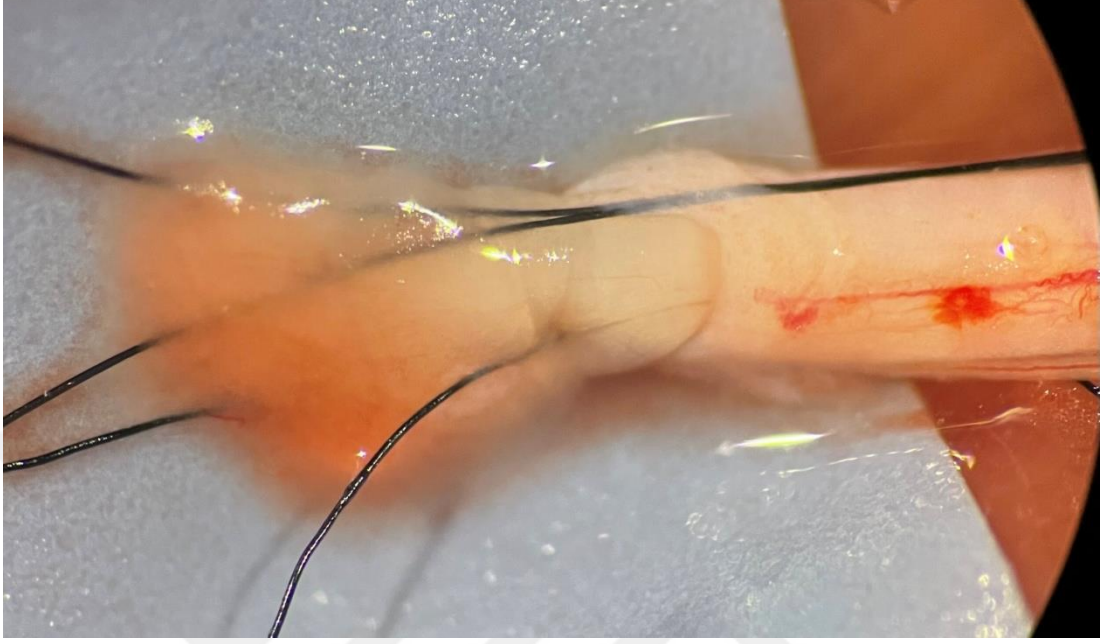


Resim 8. Adım 6. 2. iğne ile distal sinirdeki giriş rotasından geri dönülür.

Eğer işlem esnasında 1. iğne ile tüm rota tek seferde tamamlanır, iğnenin geri dönüşü esnasındaki manipülasyonlar sonucu epinöryum altındaki doku ekskürsiyon ile dışa doğru kayar. Dolayısı ile 2. iğne ile distal sinire 2 mm distalden girildiğinde, iğne epinöryumdan 2mm uzaktan geçer, ancak subepinöral dokulardan daha uzak bir mesafeden geçer. 2. iğnenin epinöryum ve subepinöral dokularda katettiği mesafedeki uyumsuzluk, 1. iğnenin distal sinirde geri dönüşü esnasında manipülasyonlar sonucu kesiden dışarı ekskürsiye olan sinir dokusundan kaynaklanır. Bu da bir sonraki basamakta bahsedilecek olan, "sleeve" yapısı için distalde oluşturulacak boşlukta (lümen benzeri yapı) oblik bir yapıya sebep olan asimetri ile sonuçlanır.

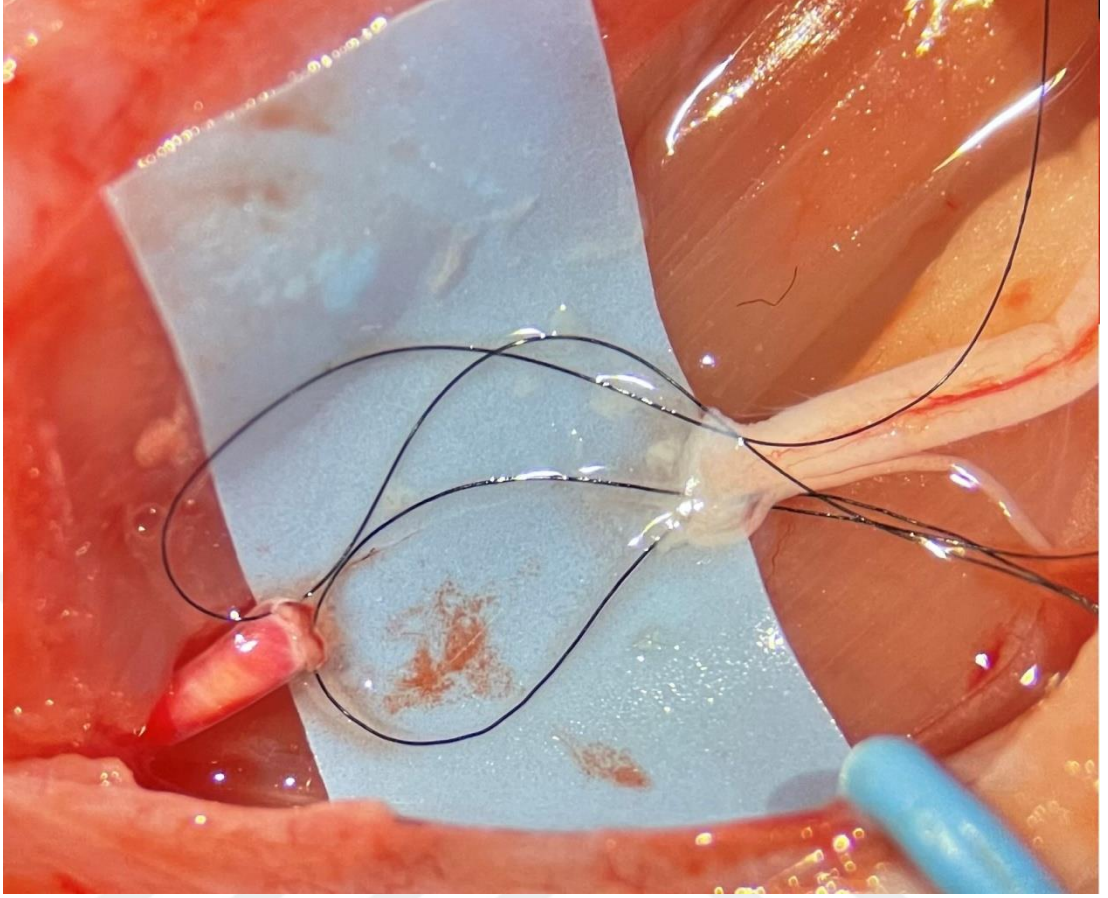
Adım 7: Distal sinir kesisine 2 mm distalden giren giriş iğneleri ve bu iplerin devamı olarak aynı rotadan çıkan iğneler, her ne kadar tam epinöryumun altından ilerletilmek istense de, bu pratikte mümkün değildir. İğne distal sinirde epinöryumun altından ilerlerken az bir kalınlıkta olsa da subepinöral dokulardan geçer. Bu durumu lehimize kullanmak adına distal sinir dokusumikropenset ile dışarı çekildiğinde

epinöryum altından kayarak dışarı ekspozе olur. Bu esnada giriş ve çıkış iğnelerinin subepinöral dokulara girdiği ve çıktığı noktalar görülür (Resim 9).



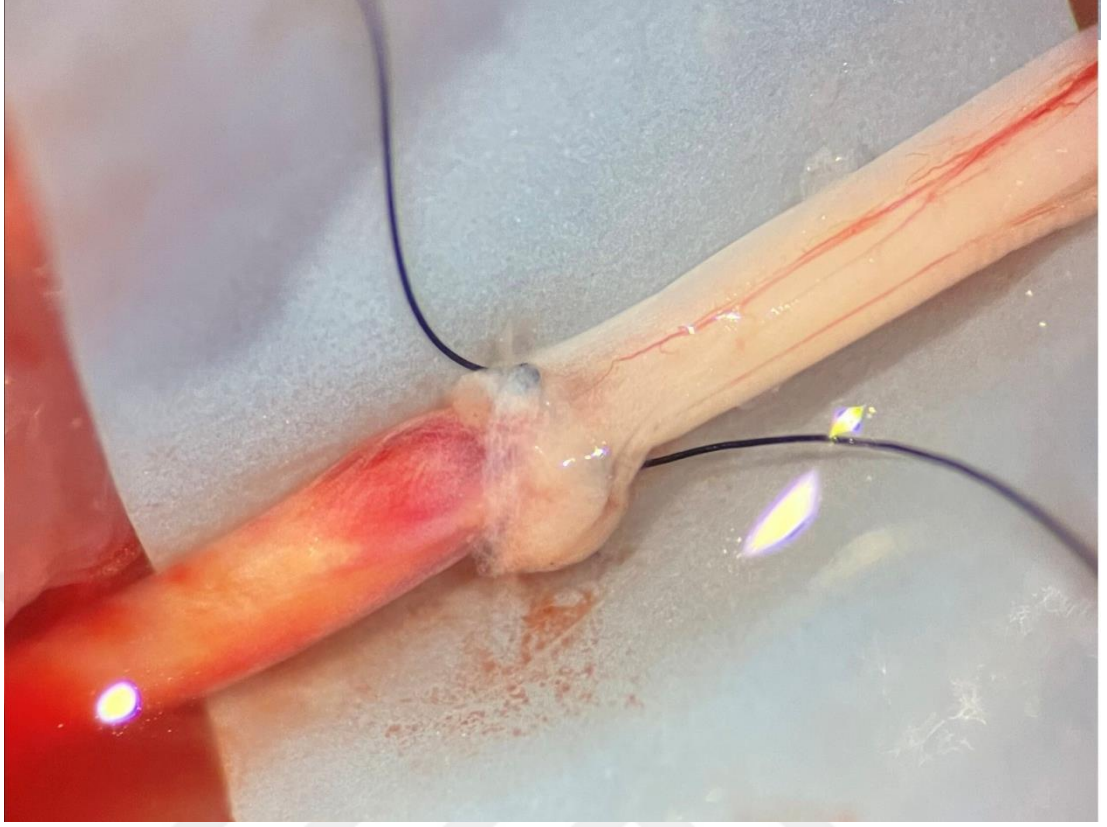
Resim 9. Adım 7. Distal sinir dokusu dışarı ekspozе edilir. 1. ve 2. iğnenin subepinöral dokuya giriş ve çıkış noktaları belirteç olarak kullanılarak, rezeke edilecek 2 mm'lik sinir dokusu belirlenir.

Adım 8: Subepinöral dokuda iğnenin giriş ve çıkış noktaları, distal sinirde rezeke edilecek 2 mm'lik sinir dokusu için kılavuz görevi görür. Sinirin epinöryum altında dışarı doğru ekspozisyonu sonrası ortaya çıkan sütürler, geçmiş olduğu subepinöral sinir dokularından diseke edilerek serbestlenir. Sütürlerin subepinöral dokuya giriş ve çıkış noktaları sınır kabul edilerek, sütürlere zarar vermeden subepinöral sinir dokuları rezeke edilir. Bu sayede kesi hattına paralel, düzgün sınırlı ve tam 2 mm'lik bir boşluk elde edilir (Resim 10) Eğer onarım hattında selektif rejenerasyon teorisine binaen, sinirlerin doğru rotaya varabileceği bir gap bırakılması istenilirse, aynı yöntemde iğnenin subepinöral dokuya giriş ve çıkış noktasından daha distalden sinir dokusu rezeksiyonu yapılabilir.



Resim 10. Adım 8. "Sleeve" yapısı oluşturmak için distal sinirde 2 mm'lik subepinöral sinir dokusu rezeke edildikten sonraki görünüm.

Adım 9: 1. ve 2. iğneler rotalarını tamamlamıştır. 2 dikiş de kendi içinde düğümlenerek, proksimal sinir ucu distalde içi boşaltılmış olan epinöral yapının içine sokulur (Resim 11).



Resim 11. Adım 9.1. ve 2. dikişler bağladığında proksimal sinir ucu, distalde oluşturulan 2mm'lik epinöral "sleeve" yapısının içine girmiş olur.

Adım 10: Epinöral dikişler eklenir ve ilk aşamada 1. ve 2. iğne ile atılan onarım hattı komşuluğundaki dikişler çıkartılır (Resim 12) Bu sayede yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozise sebep olabilecek dikişler, onarım hattının dışında ve proksimal sinir kesinden 2 mm uzakta konumlandırılır. Bu şekilde "sleeve neurorrhaphy" tamamlanır ve cilt onarımı ile işlem sonlandırılır.



Resim 12. Modifiye "Sleeve Neurorrhaphy" ile onarım sonrası siyatik sinir. Epinöral dikişler eklenir, onarım hattı komşuluğundaki 1. ve 2. dikişler alınır.

Postoperatif dönemde günlük pansuman yapıldı. Denekler klinik izlem ile 3 ay boyunca takip edildi. Herhangi bir hayvan kaybı yaşanmadı.

### **3.3. Değerlendirme Yöntemi**

3 ayın sonunda önce fonksiyonel yürüme analizi, sonrasında elektrofizyolojik ve histopatolojik analizler yapıldı.

#### **3.3.1. Fonksiyonel değerlendirme**

8.2 x 42 cm'lik üzeri kapalı olan ve karanlık odaya açılan koridorun zeminine beyaz kağıt sabitlendi. Arka ayaklarına mürekkep sürülen ratlar, koridorun bir ucundan bırakıldı ve diğer ucuna doğru yürürken kağıtta oluşturdukları ayak izleri kaydedildi. Bir ayak izinin anteroposterior yöndeki uzunluğu Print Length (PL) olarak kaydedildi. Ayak parmaklarının oluşturduğu izlerin en mediali ve laterali arasındaki

yatay eksenindeki mesafe ise Toe Spread (TS) olarak kaydedildi. Ayak 2. ve 4. parmakların oluşturduğu izlerin yatay eksenindeki uzunluğu ise Intermediate Spread (ITS) olarak kaydedildi. Bu değerler her iki ayak için alındıktan sonra Bain, Mackinnon ve Hunter tarafından tanımlanan SFI formülüne göre hesaplamalar yapıldı.

### **3.3.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme:**

Cerrahi işlemden 3 ay sonra 3 gruptaki hayvanlarda siyatik sinir hattına yerleştirilmiş olan elektrotlar ile motor sinir ileti hızı ölçüldü. EMG ölçümleri Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı bünyesindeki laboratuvarlar ve ölçüm cihazları (Biopac MP30 veri kayıt-kazanım modülü, BiopacStudentLab Pro version 3.6.7 yazılım programı, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. EMG işlemi öncesi her hayvana intramuskuler (i.m) 35 mg/kg sodyum pentobarbital ve 5 mg/kg xylazinhidroklorid ile genel anestezi uygulandı. Cerrahi olarak eski skar hattından yapılan insizyon ve diseksiyon ile siyatik sinir ortaya kondu. Siyatik sinir trasesinde biri onarım hattının proksimalinde, diğeri distalinde olmak üzere iki ayrı stimülasyon planlandı. Bu iki ayrı noktadan sinire bipolar elektrot ile supramaksimal uyarı verilerek gastrokinemius kasında birleşik motor aksiyon potansiyelleri (BMAP) elde edildi. Bu aksiyon potansiyellerinin latans süreleri arasındaki fark ile iki ayrı stimülasyon noktası arasındaki mesafe ölçülerek motor sinir ileti hızı hesaplandı. Daha sonrasında siyatik sinir histopatolojik inceleme yapılmak üzere eksize edildi.

### **3.3.3. Histopatolojik Değerlendirme:**

Siyatik sinir eksize edildikten sonra onarım hattının distalindeki sinir dokusu morfolojik olarak incelendi.

Işık Mikroskopik İnceleme İçin Dokuların Hazırlanması

Dokuların takibi, kesit alma ve boyama işlemleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Dokular ışık

mikroskopik inceleme için %10'luk formaldehit içinde 48 saat fikse edildi. Fiksasyon işlemini takiben akan çeşme suyunda 24 saat boyunca yıkandı. Yükselen dereceli alkollerden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildikten sonra ksilende şeffaflaştırılıp parafin bloklara gömüldü (110, 111).

Dokuların takibi:

1. % 70'lik alkol..... 1 gün
2. % 90'luk alkol ..... 1 gün
3. % 96'luk alkol ..... 1 gün
4. % 100'lük alkol ..... 1 gün
5. % 100'lük alkol..... 1 saat (1 kez)
6. Ksilen ..... 5 dakika (3 kez)
7. Dokular eritilmiş parafin içerisinde 58 °C'de etüvde 3 kez 15 dakika bekletildi ve sonrasında tekrar etüv içerisinde 2 saat bekletildi.
8. Dokular bloklandı.

Elde edilen bloklardan öncelikle tam otomatik mikrotom (LEICA RM 2255, Tokyo, Japan) yardımıyla dokuya ulaşana kadar 10 µm'lik kesitlerle parafin bloklar trimlendi ve dokuya ulaşınca dokudan 5 µm'lik ince kesitler alındı. Kesitler 37 °C'de Benmari içindeki sıcak su üzerinde kırışıkların açılması için bekletilerek lam üzerine alındı. Lam üzerine alınan dokular genel histolojik yapıyı gözlemek amacıyla Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama yöntemi ile boyandı.

Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi

Kesit alma işlemi tamamlandıktan sonra lam üzerine alınan dokular H&E boyaması için zembile yerleştirildi. Parafinin erimesi için 1 saat 58°C etüvde bekletildi ve doku boyama cihazında (LEICA autostainer XL, Minnesota, USA) sırasıyla aşağıdaki işlemlerden geçirildi (111).

1. Ksilen ..... 5 dakika

2. Ksilen ..... 5 dakika
3. %100'lük alkol..... 5 dakika
4. %96'lık alkol..... 5 dakika
5. %70'lik alkol..... 5 dakika
6. Distile su ..... 2-3 dakika
7. Hematoksilen..... 2,5 dakika
8. Musluk suyu..... 5 dakika
9. Asit alkol..... 2 saniye
10. Distile su ..... 1 dakika
11. Amonyaklı su ..... 10 saniye
12. Distile su ..... 1 dakika
13. Eozin ..... 1,5 dakika
14. Distile su ..... 1 dakika
15. % 70'lik alkol..... 5 dakika
16. % 96'lık alkol..... 5 dakika
17. %100'lük alkol..... 5 dakika
18. Ksilen ..... 5 dakika
19. Ksilen ..... 5 dakika
20. Entellan ile kapatma işlemi uygulandı (112).

Ayrıca enine kesitlerde sinir lifi ve akson çapı mikrometre cinsinden kantitatif olarak Olympus Database Manual cellSens Life Science Imaging Software programı Version 510\_UMA \_Database\_cellSens19-Krishna-en-00 ile ölçüldü.

### 3.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde IBM SPSS for Windows 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%); ölçümsel veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle sunulmuştur. Normal dağılıma uygunluk için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. Post Hoc analiz sonuçlarında Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



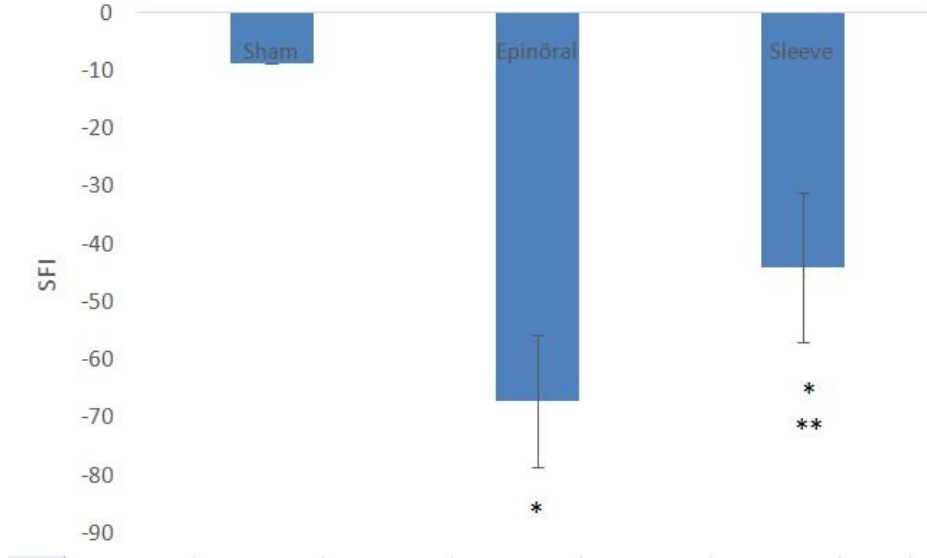
## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik bulgular

Ratlarda kullanılan anesteziye bağı komplikasyon görülmedi. Makroskopik bakıda yara yeri enfeksiyonu ile karşılaşılmadı.

### 4.2. Fonksiyonel İncelemeBulguları

Yapılan yürüme analizinde Bain (99), Mackinnon ve Hunter tarafından tanımlanan SFI formülüne göre sham grubunda (n:5) skor  $-8,8\pm 0$  olarak hesaplandı. Epinöral onarımın yapıldığı kontrol grubunda (n:8) ise  $-67,16\pm 11,41$  olarak hesaplandı. "Sleeve neurorrhaphy" onarımı yapılan deney grubunda (n:8) ise  $-43,96\pm 12,92$  olarak hesaplandı. 3 grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).



Grafik 1. 3 grubun Siyatik Fonksiyon İndeksi.

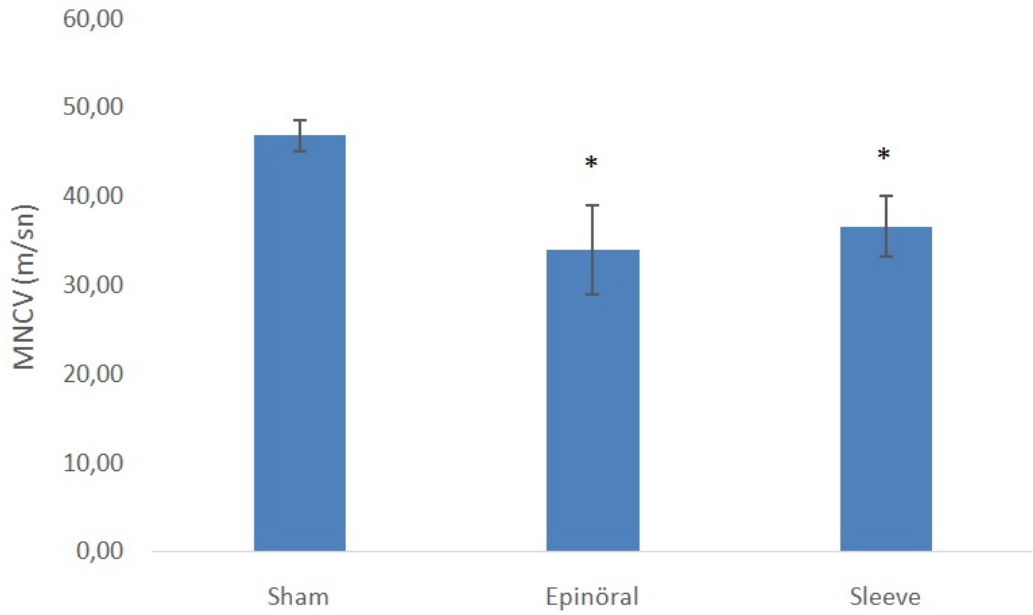
\*: Epinöral ve Sleeve grubu ile Sham grubu arasında anlamlı fark mevcuttur

( $p < 0.05$ ).

\*\* : Sleeve grubu ile epinöral grubu arasında anlamlı fark mevcuttur ( $p < 0.05$ ).

### 4.3 Elektrofizyolojik İnceleme Bulguları

EMG ile siyatik sinir üzerinde yapılan motor sinir ileti hızı ölçümlerinde sham grubu (n:5) için hız  $46,92 \pm 1,77$  olarak hesaplandı. Epinöral onarımın yapıldığı kontrol grubunda (n:8)  $34,05 \pm 4,98$  olarak hesaplandı. "Sleeve neurorrhaphy" yapılan deney grubunda (n:8) ise  $36,63 \pm 3,42$  olarak hesaplandı. Sham grubu ile kontrol ve deney grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Kontrol ve deney grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,587$ ).

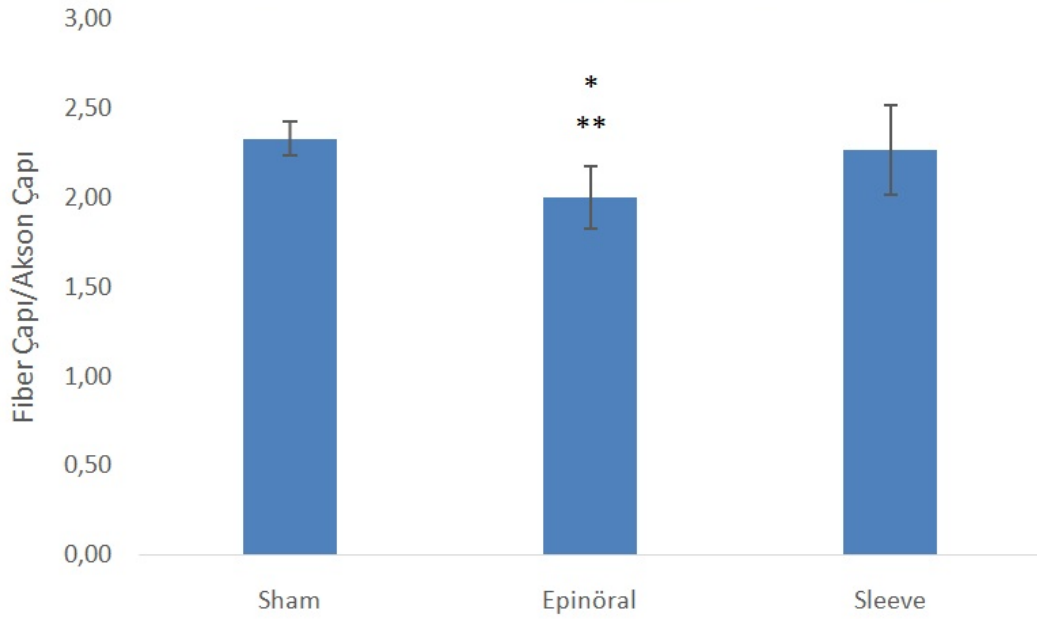


Grafik 2. 3 grubun motor sinir ileti hızları

\*:Epinöral ve Sleeve grubu ile Sham grubu arasında anlamlı fark mevcuttur ( $p < 0.05$ ).

#### 4.4 Histopatolojik İnceleme Bulguları

Sinir lifi çapı (miyelin kılıfın dış sınırının çapı) ve akson çapı mikrometre cinsinden kantitatif olarak Olympus Database Manual cellSens Life Science Imaging Software programı Version 510\_UMA \_Database\_cellSens19-Krishna-en-00 ile ölçüldü. Onarımın distalinde sinir lifi çapının, akson çapına oranı ölçüldüğünde bu değer sham grubu (n=5) için  $2,33 \pm 0,10$  iken, epinöral onarımın yapıldığı kontrol grubu (n=8) için  $2,01 \pm 0,17$  ve "sleeve neurohaphy" yapılan deney grubu (n=8) için  $2,27 \pm 0,25$  olarak hesaplandı. Sham grubu ile deney grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubu ile hem deney grubu hem de sham grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).



Grafik 3. 3 grubun patolojik incelemeye göre fiber çapı/ akson çapı oranları

\*:Epinöral ile Sham grubu arasında anlamlı fark mevcuttur ( $p < 0,05$ ).

\*\* :Epinöral ile Sleeve grubu arasında anlamlı fark mevcuttur ( $p < 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanmaları doku travmalarının kaçınılmaz sonlarından biridir. Hastada oluşturduğu fiziksel, psikolojik etkiler; hatta toplumsal anlamda değerlendirildiğinde neden olduğu iş gücü kaybı ve ekonomik sonuçları düşünüldüğünde önemi daha iyi anlaşılmaktadır ve sinir onarımının değeri gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde uç uca epinöral onarım en sık kullanılan yöntemdir ancak hala mükemmel olmaktan uzaktır. Uç uca epinöral onarımın dezavantajlarını ortadan kaldırmak ve daha etkin bir onarım yöntemi sunmak için pek çok çalışma yapılmıştır. Aksonal sıvının sinir onarım hattında kalmasını sağlamak, rejenerasyon sürecinde olan akson filizlerinin dışarı kaçmasını engellemek, dikiş hattında oluşacak tensil kuvvetleri ve sütür materyalleri nedeniyle oluşacak yabancı cisim reaksiyonları ile fibrozisi rejenerasyon sahasından uzaklaştırılmak amacıyla onarım hattında "sleeve" yapısını oluşturma fikri ortaya çıkmıştır (113, 114). Bu konuda öncülerden biri uç-ıçe onarım konseptinden bahseden Snyder ve meslektaşlarıdır (94). 1974 yılında yaptığı çalışmada ilk defa uç içe onarımdan bahsetmiş ancak tekniği tanımlamamıştır ve nöroma gözlenmediğini raporlamıştır. 1981 yılında yaptığı çalışmada ise tekniği ayrıntılı olarak anlatmış ve klasik epinöral onarıma kıyasla nöroma ve fibrozis açısından üstün olduğunu belirtmiştir (95). Bu çalışmadaki teknik ile kıyaslandığında kalıcı merkez sütür kullanması, ipin sinir içindeki seyri ve 6-0 sütür materyali kullanması gibi farklılıklar mevcuttur (Şekil 5). Çalışmalarında fonksiyonel ve elektrofizyolojik incelemelerin olmamasından ötürü çalışmamızla olan karşılaştırma kısıtlı kalmaktadır. Ancak uç içe onarım konseptini bizlere sunması ile çok değerli ve ufuk açıcudur.

Snyder'in çalışmasında onarım hattının içinden geçen core sütürün dezavantajlarını gözünde bulunduran Siemionow ve ark. (4) kendi tekniklerini tanımlamış ve bu çalışmalarını 2002 yılı mart ayında yayınlamıştır. Bu çalışmada, siyatik notch 2 mm distalinde sinir kesisi sonrası epinöral onarım ve "sleeve neurorrhaphy" tekniği karşılaştırılmıştır. Kesi distalinde 2 mm kadar epinöryumu

diseke edip dışarıya ve tersine doğru katladıktan sonra 2 mm'lik sinir dokusunu rezeke edilmiştir. Sinirler karşılıklı uç uca getirildikten sonra distalde geriye katlanmış epinöryum, proksimal sinirin üzerine gelecek şekilde yeniden açılıp "sleeve" yapısı sağlanmıştır (Şekil 6). Ekstremitte çevresinin opere olan taraf ve olamayan taraf arasındaki oranlar değerlendirildiğinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Metatarsofalangeal eklem üzerinde ayak parmaklarının metatars ile ilişkisine göre kontraktür derecesi değerlendirilmiştir. "Sleeve neurorrhaphy" tekniğinde 6 hayvanda 2 tane ciddi kontraktür olurken, epinöral onarım yapılan grupta 6 hayvanın tamamında ciddi kontraktür izlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SFI (Siyatik Fonksiyon İndeksi) karşılaştırıldığında 4 ve 8. haftalarda "sleeve neurorrhaphy" daha üstün bulunurken, 12. haftada gruplar arası anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda ise SFI açısından 12. haftada gruplar arası anlamlı fark mevcuttur. Çalışmamızda 4 ve 8. haftada SFI verisi olmaması karşılaştırmayı kısıtlandırmıştır.

Siemionow ve meslektaşları sinir onarımı üzerine çalışmalarına devam etmişler ve bu çalışmalarının sonuçlarını 2002 yılı ekim ayında yayınlamıştır (115). Bu çalışmada epinöral onarım(grup 1), 2 sütür ile "sleeve neurorrhaphy"(grup 2),sütür atılmaksızın fibrin yapıştırıcı ile "sleeve neurorrhaphy" (grup 3)ve 2 sütür ve fibrin yapıştırıcı ile "sleeve neurorrhaphy" (grup 4) grupları karşılaştırılmıştır. Opere olan ve olamayan tarafların ekstremitte çevresi oranları kıyaslandığında aralarında anlamlı fark gözlenmemiştir. Gastroknemius kası ağırlığı kıyaslandığında grup 2 ve 4, diğer iki gruptan daha ağır bulunmuştur. Ayak parmak kontraktürü değerlendirildiğinde en az kontraktürün sadece 2 sütür ile "sleeve neurorrhaphy" yapılan grupta (grup 2) olduğu belirtilmiştir. Miyelin kalınlığı değerlendirildiğinde Grup 2'nin diğerlerinden üstün olduğu belirtilmiştir. Akson/Fiber oranı kıyaslandığında ise gruplar arası anlamlı fark bulunmazken, bizim çalışmamızda "sleeve neurorrhaphy" daha üstün bulunmuştur. SFI açısından 4 8 ve 12. haftada grup 2 ve 4'ün, grup 3 ve 1'den üstün olduğu belirtilmiştir. SFI açısından grup 2'nin grup 1'den üstün olması, bizim çalışmamızdaki 12. hafta SFI verileri ile uyumludur. Ayrıca sütüre ilaveten fibrin yapıştırıcının anlamlı bir katkısı gözlenmezken, "sleeve neurorrhaphy" sonrası sütür atılmaksızın fibrin yapıştırıcı kullanılan grup 3'deki 7 hayvanın 2'sinde dehissens gözlenmiştir.

Epinöryumun eversiyon sonrası flep şeklinde rotate edilerek onarıldığı TEST (Turnover Epineural Sheath Tube) tekniğini sunan Ayhan ve ark. (116), yayınlanan çalışmalarında epinöral onarım ile kendi tekniklerini kıyaslamıştır. TEST tekniğinde 7 mm'lik sinir rezeksizyonu ile oluşturulan defekt için, proksimaldeki sinirin epinöryumuna sirkumferensiyel bir insizyon sonrası, insizyondan distale doğru subepinöral diseksiyon ile epinöryum bir miktar serbestlenir. Serbestlenen epinöryum, diseke edilmeyen intakt kısmı pivot nokta kabul edilerek geriye doğru sıyrılır ve distal sinir ucunun epinöryumu ile onarılır. Sinir grefti ile TEST tekniği arasında distalde total miyelinize akson sayısı ve 12. haftada ölçülen SFI açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Yavuzer ve ark. TEST tekniği ile sağlanan "epinöral sheath tube" yapısı ile "sleeve" formasyonu oluşturdukları yöntemi ortaya koymuştur (96). 2002'de yayınlanan bu çalışmalarında ratlardagap olmaksızın siyatik sinir kesisi sonrası epinöral onarım ve kendi teknikleri incelenmiştir. Bu çalışmada epinöral sütürü takiben proksimalden yapılan sirkumferensiyel insizyon sonrası TEST tekniği şeklinde geriye kıvrılan epinöryumun onarım hattını "sleeve" şeklinde sardığı onarım şekli kullanılmıştır (Şekil 7). TEST tekniğinde proksimalde epinöryumsuz kalan kısımda 12. hafta sonunda epinöryum benzeri yapının oluşmaya başladığı belirtilmiştir. 12. haftada gastrocnemius kalınlığı, akson sayısı ve SFI açısından 2 teknik arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken, fibrozisin ve rejenere olan aksonlarda onarım hattı dışına kaçmanın daha az olduğu belirtilmiştir. Teknikte epinöral onarım hattının üzerinde TEST şeklinde geriye kıvrılmış ilave bir epinöryum tabakasının olması, "sleeve neurorrhaphy" tekniğine benzer bir şekilde onarım hattında mikroçevre oluşmasına yardımcı olur. Ancak onarım hattında sütür mevcuttur ve Onarım hattını çevreleyen epinöryum TEST tekniği ile geriye kıvrıldığından, epinöryumun dış tabakası mikroçevrenin iç kısmını oluşturur. Bu farklılık TEST ile "sleeve neurorrhaphy" arasındaki temel farkı oluşturur. Ayrıca epinöryuma yapılan insizyon ve manipülasyonlar, onarım hattında kan akımını olumsuz yönde etkilemiş olabilir.

Daha basitçe "sleeve" yapısı oluşturmaya yönelik çalışmalarda bulunan Wang ve ark. "sleeve jointing the epineurium" tekniğinden bahsetmiştir (97). 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında, kendi teknikleri ve epinöral onarım karşılaştırılmıştır.

Deney grubunda proksimalde 1 mm'likepinöryum soyulduktan sonra, distalde ise keşiden distale doğru 3mm'lik longitudinal insizyon sonrası epinöryum ekarte edilip ortaya konan 3 mm'lik sinir dokusu rezeke edilmiştir. Proksimalde ve distaldeki epinöryum uçları birbirine dikilerek, onarım hattı proksimal aksonlardan 1 mm proksimalde konumlandırılmıştır (Şekil 8). Proksimal ve distaldeki sinir uçları arasında oluşan ve distal sinir ucunun epinöryumu tarafından çevrelenen 2 mm'likgap ile de selektifrejenerasyon teorisine bağlı olarak daha iyi bir sinir rejenerasyonu hedeflenmiştir. Konduitin doğal olması ve yarı çap uyumsuzluğunun olmaması, aynı cerrahi sahada olması gibi avantajları olduğunu belirtmişlerdir. 12. haftada miyelinize lif sayısı ve açısından fark bulunamazken, SFI ve motor sinir ileti hızı açısından deney grubunun epinöral onarımdan üstün olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda kıyasladığımızda SFI açısından uyumlu sonuçlar mevcuttur, ancak gruplarımız arasında motor sinir ileti hızı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada "sleeve" yapısı, proksimalde epinöryumu soyulmuş sinir dokusunun üzerine geçtiğinden, bizim çalışmamızdaki gibi proksimalde 2 kat epinöryumdan oluşan bir "sleeve" yapısı yoktur. Ayrıca onarım hattı boyunca longitudinal uzanan insizyona bağlı sütür hattı mevcuttur.

"Sleeve" yapısı oluşturmak için yapay bir materyal kullanımını araştıran Baoguo Jiang ve ark. (117), 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında, rat siyatik sinir kesisi sonrası; epinöral onarım (grup 1), arter greftinin konduit olarak kullanıldığı ve "sleeve" şeklinde sinir kesi uçlarını çevrelediği onarım (grup 2), distal sinir ucunun 180 derece rotate edilmesi sonrası grup 1 ile aynı onarım(grup 3), distal sinir ucunun 180 derece rotate edilmesi sonrası grup 2 ile aynı onarım(grup 4) uygulanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Grup 2 ve 4'te sinir lifleri arasında 2 mm kadar mesafe bırakılmıştır. Bizim tekniğimiz ile benzer olarak proksimal sinir ucu kesi distalindeki epinöryum yerine arterden oluşan "sleeve" yapısı ile sarılmıştır. Bu çalışmada distal sinir ucu arteryal "sleeve" yapısı ile sarılırken, bizim çalışmamızda 2mm'lik epinöryumun içindeki sinir dokusu rezeke edilerek, epinöryum intakt bırakılmış ve "sleeve" yapısında distalde gerek kalmamıştır. Ayrıca bu çalışmada "sleeve" onarımlar arasında 2mm'lik boşluk bırakılırken, bizim çalışmamızda sinir uçlarının tam koaptasyonu sağlanacak şekilde aralarında boşluk bırakılmamıştır. Konduit ile oluşturulan gapin selektif rejenerasyona etkisinin araştırılması için yapılan 180 derece

rotasyondan dolayı grup 3 ve grup 4 deney modellerinin sonuçlarını bizim çalışmamızla kıyaslamada kısıtlılık mevcuttur. Bu sebeple bizim çalışmamızdaki gibi sinirlerin oryantasyonunun bozulmadığı grup 1 ve 2'yi değerlendirmek daha doğru olacaktır. 8.haftada motor sinir ileti hızı değerlendirildiğinde grup 1 ve 2 arasında fark yok iken, grup 4'te grup 3'e kıyasla ileti hızında anlamlı artış gözlenmiştir. Grup 1 ve 2 arasında Motor sinir ileti hızında fark olmaması bizim çalışmamızla tezatlık göstermekle beraber, ölçümün 8. hafta olması ve tekniğin bazı noktalarda farklılık içermesi karşılaştırmayı kısıtlandırmıştır. Miyelinize lif sayısında grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark yok iken, grup 4'te grup 3'ten daha fazla miyelinize lif gözlenmiştir. Aynı çalışmanın arter konduiti yerine de asetilkitin'den üretilmiş yapay emilebilir konduit ile yapıldığı deney modelinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak "sleeve" yapısını oluşturabilmek için kullanılan yapay materyal ile sinir arasında muhtemel çap uyumsuzluğu ve iyileşme sürecinde ödeme bağlı olarak hacmi artan sinire yapay konduit tarafından yapılacak kompresyon ve kan akımında azalma gibi sorunlar bu tekniğin olası dezavantajlarındanır.

Yapay materyaller ile oluşturulan "sleeve" yapısının, sinir transferi gibi çap uyumsuzluğu olan durumlarda kullanımı üzerine çalışan Yu-HuiKou ve ark. (118), 2019 yılında yayınlanan çalışmalarında kitinden yapılan ve her iki ucunun çapı farklı olan konduit materyalinden bahsetmiştir. Bu çalışmalarındaiki ucu farklı çapta olan kitin materyal ile oluşturulan "sleeve" yapısı ile epinöral onarım karşılaştırılmıştır. Ratta common peroneal sinirin tibial sinire transpoze edilmesi esnasında oluşan çap uyumsuzluğunun, uygun şekilli yapay konduit ile giderilmesi amaçlanmıştır. Emilebilir olan konduit materyalinin, deneyin sonunda çevre dokulara hafifçe yapıştığı gözlenmekle beraber, kılıfın içindeki sinir rejenerasyonunda herhangi bir sorun gözlenmemiş. Tibial fonksiyon indeksi, motor sinir ileti hızı, kas kontraksiyon kuvveti, akson ve miyelin kalınlığı, miyelinli akson sayısı gibi parametrelerde epinöral onarım ile konduit ile onarım arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu teknik ile "sleeve" yapısı sayesinde oluşan aksonal sıvının korunması, akson filizlerinin dışa kaçışının engellenmesi, onarım hattında gerginliğin azaltılması gibi avantajlar elde edilmesine rağmen, epinöral onarım ile aralarında anlamlı fark olmaması dikkat çekmiştir. Konduit olarak yapay materyal kullanılmasına bağlı onarım hattında

vasküler desteğin azlığının ve iyileşme esnasında hacmi artan sinir lifine konduit tarafından yapılan kompresyonun bu farklılığın nedenlerinden olabilir.

1995 yılında yayınlanan ve ratların siyatik siniri üzerine yapılan çalışmada, Kanaya ve ark. (103) tarafından rejenerasyon parametreleri karşılaştırılmıştır. Hem epinöral onarım, hem de sinir grefti ile onarım yapılmıştır ve siyatik fonksiyon indeksi altın standart olarak kabul edilmiştir. SFI hesaplanmasında kullanılan de Medinacelli, Carlton & Goldberg ve Bain formülleri arasında anlamlı tutarlılık izlenmiştir. Diğer parametreler incelendiğinde, sadece "fiber çapı / akson çapı" veya "miyelin kalınlığı/akson çapı" için SFI ile anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Motor sinir ileti hızı, akson sayısı, kas kontraksiyon kuvveti, kas ağırlığı, birleşik(kompond) aksiyon patonsiyeliampplitüdü gibi parametreler ile SFI arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Bu çalışmada altın standart olarak gösterilen SFI, SFI ile korelasyon gösterdiği belirtilen fiber çapı/akson çapı oranı ve korelasyon göstermediği belirtilen motor sinir ileti hızı bizim çalışmamızda kullanılmıştır. Epinöral onarım ve "sleeve neurorrhaphy" grupları arasında SFI ve fiber çapı/akson çapı açısından fark varken, motor sinir ileti hızları açısından anlamlı fark olmaması bu çalışma ile uyumluluk göstermektedir.

Aksoplazmik sıvının sinir iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran Demirkan ve ark. (119), çalışmalarında kesik sinir uçlarından dışarı sızan sıvıları toplamış, epinöral onarım hattının içine enjekte etmiştir. Toplanan aksonal sıvının verildiği grupta miyelinize akson sayısında anlamlı artış ve toe spread testte anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Lundbor ve ark. (120) ile Longo ve ark. (121) tarafından yapılan çalışmada ise kesik sinir uçlarından toplanan sıvının nörotrofik faktörler içerdiği belirtilmiştir. Onarım hattından dışarı kaçan aksonlar fonksiyonel iyileşmede azalmaya ve nöroma oluşumuna neden olur. Onarımdaki minimal gerginliklerde bile gap oluşacak ve aksonların dışarı kaçmasına neden olacaktır (3).

"Sleeve" yapısı oluşturmak için pek çok sentetik materyaller kullanılmıştır; ancak sentetik materyallerin bir yabancı cisim olması, çap uyumsuzlukları, pahalı olması gibi dezavantajları mevcuttur. Otojenik olarak kullanılan arter veya ven gibi yapılar için gene çap uyumsuzluklarının olması ve donör alan morbiditesine neden olması gibi olumsuzluklar mevcuttur. Rejenere olan bir akson için en ideal tüp

Schwann hücresi bazal membrandır (69). Bu amaçla "sliding epineural sheath tube", "turnover epineural sheath tube", "sleeve neurorrhaphy" gibi farklı epinöral kılıf teknikleri kullanılmıştır (94, 95, 96, 116, 122). Bu çalışmada, dokuyu benzeri ile onarma prensibine sadık kalarak "sleeve" yapısı için onarım yapılacak sinirin kendi epinöryumu kullanılmıştır.

Çalışmamızda ratlarda siyatik sinir kesisi sonrası sham grubu, epinöral onarımın yapıldığı grup ve "sleeve neurorrhaphy" yapılan grup karşılaştırılmıştır. 12 haftanın sonunda walkingtrack ile yürüme analizi sonucu SFI hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda sham grubu, diğer iki gruptan daha üstünken, "sleeve neurorrhaphy" yapılan grubun sonuçları da epinöral onarım yapılan gruptan üstün bulunmuştur. Elektrofizyolojik incelemede ise motor sinir ileti hızı ölçülmüştür. Sham grubunda ileti hızı diğer iki gruptan daha yüksek iken, "sleeve" ve epinöral onarım yapılan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Histopatolojik inceleme için sinir biyopsileri incelenmiş ve Fiber çapı/Akson çapı oranı ölçülmüştür. Bu ölçümler sonucunda sham grubu ile "sleeve neurorrhaphy" yapılan grubun sonuçları arasında anlamlı fark bulunmazken, her iki grubun sonuçları da epinöral onarım yapılan gruptan üstün bulunmuştur. Bu çalışmada "sleeve neurorrhaphy" tekniğinin epinöral onarıma olan üstünlüğü gösterilmiş ve tekniği kolaylaştırmak için yöntem ve dikkat edilmesi gereken hususlar önerilmiştir. Literatür taramasında benzer bir teknik önerisine rastlanılmamıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son zamanlarda yapılan sinir çalışmaları, kesik sinir uçlarından salınan çeşitli nörotrofik faktörlerin onarım bölgesinde kaldığı bir mikroçevreyi oluşturmak için konduitlere odaklanmıştır. Konduit yapısının kullanımı ile; aksoplazmik sıvı onarım hattında tutulurken, onarım hattından rejenere olan aksonların dışarı kaçışının engellenmiş, dikiş materyalleri onarım hattından uzakta konumlandırılarak yabancı cisime bağlı fibrozisin sinir iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri azaltılmıştır. Konduit yapısı için sentetik ve doğal pek çok materyal kullanılmasına rağmen, sinir iyileşmesi için en ideal konduit yapısı sinirin kendi epinöryumudur. Bu amaçla "sleeveneurorrhaphy" tekniği tanımlanmış ve altın standart olarak kabul gören epinöral onarıma üstünlüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada ise "sleeveneurorrhaphy" için kolay bir yöntem ve dikkat edilmesi gereken hususlar tanımlanarak, tekniğin kullanılabilirliğinin artırılması amaçlanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC. Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998
2. Hammert WC. El Cerrahisi Cep Kitabı. Edited by S Aydın Yüçetürk. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2014.
3. Siemionow M, Sari A. A contemporary overview of peripheral nerve research from the Cleveland Clinic microsurgery laboratory. *NeurolRes*. 2004;26(2):218-225.
4. Siemionow M, Tetik C, Ozer K, Ayhan S, Siemionow K, Browne E. Epineural sleeve neuroorrhaphy: surgical technique and functional results--a preliminary report. *AnnPlastSurg*. 2002;48(3):281-285.
5. Sunderland S. The adipose tissue of peripheral nerves. *Brain*. 1945; 68:118-122.
6. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *MuscleNerve*. 1990; 13:771-784.
7. Sunderland S. The connective tissue of peripheral nerves. *Brain*. 1965; 88:841-854.
8. Sunderland S, Brandley KC. The cross-sectional area of peripheral nerve trunks devoted to nerve fibers. *Brain*. 1949; 72:428-449.
9. Jurecka W, Ammerer HT. Regeneration of a transected peripheral nerve: an autoradiographic and electron microscopic study. *ActaNeuropathol*. 1975; 32:299-312.
10. Thomas PK. The connective tissue of peripheral nerve: An electron microscope study. *J Anat*. 1963; 97:35-44.
11. Thomas PK, Jones DG. The cellular response to nerve injury; 2. Regeneration of the perineurium after nerve section. *J Anat*. 1967; 101:45-55.
12. Shanthaveerappa TR, Bourne GH. Peireunalepilethum: A new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science*. 1966; 154:1464-1467.
13. Myers RR, Powell HC. Endoneurial fluid pressure: direct measurement with micropipettes. *Brain Res*. 1978; 148:510-515.
14. Sunderland S. The effect of re-rupture of the perineurium on the contained nerve fibres. 1946; 69:149-152.
15. Lundborg G. The intrinsic vascularization of human peripheral nerves: Structural and functional aspects. *J HandSurg*. 1979; 4:34-41.

16. Lundborg G, Myers R. Nerve compression injury and increased endoneurial fluid pressure: A 'miniature compartment syndrome'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46:1119-1124.
17. Lundborg G. *Nerve Injury and Repair*. New York: Churchill Livingstone; 1988. p32-63
18. Klinc DG, Hackett ER. Effect of mobilization on the blood supply and regeneration of injured nerves. *J Surg Res*. 1972; 12:254-266.
19. Starkweather RJ, Neviasser RJ. The effect of devascularization on the regeneration of lacerated peripheral nerves: an experimental study. *J Hand Surg*. 1978; 3:163-167.
20. Sunderland S. *Nerves and Nerve Injuries*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1978
21. Jabaley ME, Wallace WH. Internal topography of major nerves of the forearm and hand. *J Hand Surg*. 1980; 5A:1-18.
22. Watchmaker GP, Gumucio CA, Crandall RE. Fascicular topography of the median nerve. *J Hand Surg*. 1991; 16A:53-59.
23. Williams HB, Jabaley ME. The importance of internal anatomy of the peripheral nerves to nerve repair in the forearm and hand. *Hand Clin*. 1986; 2:689-707.
24. McLellan DL, Swash M. Longitudinal sliding of the median nerve during movements of the upper limb. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39:566-570.
25. Millesi H. Peripheral nerve repair: Terminology, questions, and facts. *J Reconstr Microsurg* 1985; 2:21-31.
26. Hight WB, Holmes W. Traction injuries to the lateral popliteal nerve and traction injuries to the peripheral nerves after suture. *Br J Surg*. 1943; 30:212-233.
27. Fawcett JW, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration. *Annu Rev Neurosci*. 1990; 13:43-60.
28. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand*. 1987; 58:145-169.
29. Scherer SS, Easter SS Jr. Degenerative and regenerative changes in the trochlear nerve of goldfish. *J Neurocytol*. 1984; 13:519-565.
30. Stoll G, Griffin JW. Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: Participation of both Schwann cells and macrophages in myelin degradation. *J Neurocytol*. 1989; 18:671-683.
31. Lindholm D, Heumann R. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature*. 1987; 330:658-659.

32. Cheng HL, Randolph A. Characterization of insulin-like growth factor-I and its receptor and binding proteins in transected nerves and cultured Schwann cells. *J Neurochem.* 1996; 66:525-536.
33. Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB. Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves: Ultra structural location, suppression by axonal contact, and binding properties. *J Neurosci.* 1998; 8:664-681.
34. Martini R. Expression and functional roles of neural cell surface molecules and extracellular matrix components during development and regeneration of peripheral nerves. *J Neurocytol.* 1994; 23:1-28.
35. Wong WC. Early and late effects of median nerve injury on Meissner's and Pacinian corpuscles of the hand of the Macaque (*M. fascicularis*). *J Anat.* 1971; 109:135-142.
36. Krishnamurti A. Failure of reinnervation of pacinian corpuscle after nerve crush. An electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl).* 1973; 23:338-341.
37. Jabaley ME, Burns JE. Comparison of histologic and functional recovery after peripheral nerve repair. *J Hand Surg.* 1976; 1:119-130.
38. Oester YT, Davis L. Recovery of Sensory Function. In: Jewett DL, editor. *Peripheral Nerve Regeneration. A Follow-up Study of 3656 World War 2 Injuries.* Washington DC: US Government Printing Office; 1956
39. Birch R. Repair of median and ulnar nerves. *J Bone Joint Surg.* 1991; 75B:154-157.
40. Mailander P, Berger A. Results of primary nerve repair in the upper extremity. *Microsurgery.* 1989; 10:147-150.
41. Inbal R, Rousso M. Collateral sprouting in skin and sensory recovery after nerve injury in man. *Pain.* 1987; 28:141-154.
42. Diamond J, Holmes M. Endogenous NGF and nerve impulses regulate the collateral sprouting of sensory axons in the skin on the adult rat. *J Neurosci.* 1992; 12:1454-1466.
43. Irintchev A, Draguhn A. Reinnervation and recovery of Mouse soleus muscle after long-term denervation. *Neuroscience.* 1990; 39:231-243.
44. Fu SY, Gordon T. Contributing factors to poor functional recovery after delayed nerve repair: Prolonged denervation. *J Neurosci.* 1995; 15:3886-3895.
45. Aird RB. The pathology of humans triated muscle following denervation. *J Neurosurg.* 1953; 10:216-227.
46. Bowden REM. Denervation and reinnervation of human voluntary muscle. *Brain.* 1944; 67:273-313.

47. Sunderland S. Capacity of reinnervated muscle to function efficiently after prolonged denervation. *ArchNeurolPsychiatry*. 1950; 64:755-771.
48. Badalamente MA. Enhancement of neuromuscular recovery after nerve repair in primates. *J HandSurg*. 1987; 12B:211-217.
49. Erb DE, Mora RJ. Reinnervation of adult rat gastrocnemius muscle by embryonic motoneurons transplanted into the axotomized tibial nerve. *ExpNeurol*. 1993; 124:372-376.
50. Ochi M, Kwong WH. Delay of the denervation process in skeletal muscle by sensory ganglion graft and its clinical application. *PlastReconstrSurg*. 1996; 97:577-586.
51. Schmalburch H. Motoneuron death after sciatic nerve section in new born rats. 1984; 224:252-258.
52. Swett JE, Hong CZ, Miller PG. All peroneal motoneurons of the rat survive crush injury but some fail to reinnervate their original targets. *J CompNeurol*. 1991; 304:234-252.
53. Gilmour JA, Myles LM. The fate of motoneurons in the spinal cord after peripheral nerve repair: A quantitative study using the neural tracer horseradish peroxidase. *J. Neurosurg*. 1995; 82:623-629.
54. Törnqvist E, Aldskogius H. Motoneuron survival is not affected by the proximo-distal level of axotomy but by the possibility of regenerating axons to gain access to the distal nerve stump. *J Neurosci*. 1994; 39:159-165.
55. Bondok AA. Retrograde and transganglionic degeneration of sensory neurons after a peripheral nerve lesion at birth. *ExpNeurol*. 1984; 86:322-330.
56. Swett JE, Hong CZ, Miller PG. Most dorsal root ganglion neurons of the adult rat survive nerve crush injury. *SomatosensMotRes*. 1995; 12:177-189.
57. Ygge J. Neuronal loss in lumbar dorsal root ganglia after proximal compared to distal sciatic nerve resection: A quantitative study in the rat. *Brain Res*. 1989; 478:193-195.
58. Liss AG, Aikenstam FW. Cell loss in sensory ganglia after peripheral nerve injury. An anatomical tracer study using lectin coupled horseradish peroxidase in cats. *Scand J PlastReconstrSurgHandSurg*. 1994; 28:177-187.
59. Grafstein B, McQuarrie IG. *Neuronal Plasticity*. New York: Raven Press; 1978. p155-195
60. Hoffman PN, Cleveland DW. Neurofilament gene expression: A major determinant of axonal caliber. *ProcNatAcadSci U S A*. 1987; 84:3472-3476.
61. Morris JH, Hudson AR. A study of degeneration and regeneration in the divided rat sciatic nerve based on electron microscopy II. The development of the "regenerating unit". *Z ZellforschMikrosk Anat*. 1972; 124:103-130.

62. Jenq CB, Coggeshall RE. Regeneration of axons in tributary nerves. *Brain Res.* 1984; 310:107-121.
63. Aitken J. The effect of peripheral connexions on the maturation of regenerating nerve fibres. *J Anat.* 1949; 83:32-43.
64. Esslen E. Electromyographic findings on two types of misdirection of regenerating axons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1960; 12:738-741.
65. Horch KW, Lisney SJW. On the number and nature of regenerating myelinated axons after lesions of cutaneous nerves in the cat. 1981; 313:275-286.
66. Langley JN, Anderson HK. The union of different kinds of nerve fibres. *J Physiol.* 1904; 31:365-391.
67. Brushart TM. Preferential motor reinnervation: Pathway regulation. *Soc Neurosci.* 1989; 15:333.
68. McQuarrie IG. Effect of the conditioning lesion on axonal sprout formation at nodes of Ranvier. *J Comp Neurol.* 1985; 231:239-249.
69. Ide C, Tohyama K, Yokota R, et al. Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. *Brain Res* 1983; 5: 61
70. Black MM. The use of axonal transport to measure axonal regeneration in rat ventral motor neurons. *Anat Rec.* 1976; 184:360-361.
71. Buchthal F, Kuhl V. Nerve conduction, tactile sensibility, and the electromyogram after suture or compression of peripheral nerve: A longitudinal study in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979; 42:436-451.
72. Danielsen N, Lundborg G. Nerve repair and axonal transport: Outgrowth delay and regeneration rate after transection and repair of rabbit hypoglossal nerve. *Brain Res.* 1986; 376:125-132.
73. Brushart TME. The mechanical and humoral control of specificity in nerve repair. In: Gelberman RH, editor. *Operative Nerve Repair and Reconstruction.* Philadelphia: JB Lippincott; 1991. p215-230
74. Forssman J. Ueber die Ursachen, welche die Wachstumsrichtung der peripheren Nervenfasern bei der Regeneration bestimmen. *Beitr Z Pathol Anat.* 1898; 24:56-100.
75. Lundborg G, Hansson HA. Regeneration of peripheral nerve through a preformed tissue space. Preliminary observations on the reorganization of regenerating nerve fibres and perineurium. *Brain Res.* 1979; 178:573-576.
76. Brushart TM. Preferential reinnervation of motor nerves by regenerating motor axons. *J Neurosci.* 1988; 8:1026-1031.
77. Rosen B, Lundborg G. Nerve repair: Correlation of restitution of functional sensibility with specific cognitive capacities. *J Hand Surg.* 1994; 19B:452-458.

78. Hallin RG, Wiesenfeld Z. Neurophysiological studies on the patients with sutured median nerves: Faulty sensory localization after nerve regeneration and its physiological correlates. *Exp Neurol*. 1981; 73:90-106.
79. Koerber HR, Seymour AW. Mismatches between peripheral receptor type and central projections after peripheral nerve regeneration. *Neurosci Lett*. 1989; 99:67-72.
80. Galen. *Galen on the Affected Parts*. Edited by S. Karger. New York: 1976.
81. deChauliac G. *On Wounds and Fractures*. Edited by WA Brennan. Chicago: Private Publication; 1923.
82. Ochs S. A brief history of nerve repair and regeneration. In: Jewett DL, editor. *Nerve Repair and Regeneration*. St Louis: CV Mosby; 1980. p. 1-8.
83. Cruikshank W. Experiments on the nerves, particularly on their reproductions; and on the spinal marrow of living animals. *Philos Trans R Soc Lond*. 1795; 85: 177-189
84. Haighton J. An experimental inquiry concerning the reproduction of nerves. *Philos Trans R Soc Lond*. 1795; 85: 190-200
85. Muller J. *Elements of Physiology*. London: Taylor & Walton; 1842
86. West JR. Early history of mammalian nerve regeneration. *Neurosci Biobehav Rev*. 1978; 2: 27-32
87. Paget J. *Lectures Surgical Pathology Delivered at the Royal College of Surgeons of England*. London: Longman; 1863. p. 282
88. Mitchell SW. *Injuries of Nerves*. Philadelphia: Lippincott; 1872
89. Tinel J. Le signe du "fourmillement" dans les lésions des nerfs périphériques. *Presse Med*. 1915; 23: 388-389
90. Seddon HJ. War injuries of peripheral nerves. *Br J Surg War Surg*. 1948; 2: 325
91. Woodhall B. Neurosurgical implications. In: Woodhall B, editor. *Peripheral Nerve Regeneration, a Follow-up Study of 3656 World War 2 Injuries*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1956
92. Moberg E. Objective methods of determining functional value of sensibility in the hand. *J Bone Joint Surg*. 1958; 40A:454-466.
93. Wise AJ, Topuzlu C, Davis P. A comparative analysis of macro and microsurgical neuroorrhaphy techniques. *Am J Surg*. 1969; 117:566-572.
94. Snyder CC, Browne EZ, Herzog BG, et al. Epineural cuff neuroorrhaphy. *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56A:1092
95. Snyder CC. Epineural repair. *Orthop Clin North Am* 1981; 12(2):267-276

96. Yavuzer R, Ayhan S, Latifoğlu O, Atabay K. Turnover epineural sheath tube in primary repair of peripheral nerves. *AnnPlastSurg.* 2002;48(4):392-400.
97. Wang P, Zhao J, Jiang B, Zhang Y. Use of small gap anastomosis for the repair of peripheral nerve injury by cutting and sleeve jointing the epineurium. *J ReconstrMicrosurg.* 2015;31(4):268-276.
98. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *PlastReconstrSurg.* 1985;75: 384-8.
99. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *PlastReconstrSurg.* 1989;83(1):129-138.
100. Evans GR. Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs. *AnatRec.* 2001;263(4):396-404.
101. de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of ratsciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *ExpNeurol.* 1982;77(3):634-643.
102. Carlton JM, Goldberg NH. Quantitating integrated muscle function following reinnervation. *Surg Forum.* 1986;37:611.
103. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciaticfunctionindex, nerveconductiontests, musclecontraction, andaxonmorphometry as indicators of regeneration. *PlastReconstrSurg.* 1996;98(7):1264-1274.
104. Dellon ES, Dellon AL. Functionalassessment of neurologicimpairment: trackanalysis in diabetic and compression neuropathies. *PlastReconstrSurg.* 1991;88:686-694.
105. De Koning P, Gispén WH. Org.2766 improves functional and electrophysiological aspects of regenerating sciatic nerve in the rat. *Peptides.* 1987;8:415-422.
106. Johnston RB, Zachary L, Dellon AL, SeilerWAt, Teplica DM. Improved imaging of rat hind footprints for walking track analysis. *J NeurosciMethods.* 1991;38:111-114.
107. Hare GM, Evans PJ, Mackinnon SE, Best TJ, Bain JR, Szalai JP, Hunter DA. Walking track analysis: a long-term assessment of peripheral nerve recovery. *PlastReconstrSurg.* 1992;89:251-258.
108. Hursh J. Conduction velocity and diameter of nerve fibers. *Am J Physiol.* 1939;127:131-139

109. Devor M, Govrin-Lippmann R. Maturation of axonal sprouts after nerve crush. *ExpNeurol*. 1979;64(2):260-270.
110. Bancroft JD, Cook HC, Turner DR Manual of histological techniques and their diagnostic application. 2nd. Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p425-427.
111. Demir R, Yılmaz S. *Histolojik Boyama Teknikleri*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2001. p1-50.
112. Bancroft JD, Layton C. The Hematoxylin and eosin. In: Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD, editors. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 7th. ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2011. p173-186.
113. Lundborg G, Rosen 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 study. *J HandSurg (Am)* 1997; 22: 1–8
114. Strauch B. Use of nerve conduits in peripheral nerve repair. *HandClin*. 2000;16:123-130
115. Tetik C, Ozer K, Ayhan S, Siemionow K, Browne E, Siemionow M. Conventional versus epineural sleeve neuroorrhaphy technique: functional and histomorphometric analysis. *AnnPlastSurg*. 2002;49(4):397-403.
116. Ayhan S, Yavuzer R, Latifoğlu O, Atabay K. Use of the turnover epineurial sheath tube for repair of peripheral nerve gaps. *J ReconstrMicrosurg*. 2000;16(5):371-378.
117. Jiang B, Zhang P, Zhang D, Fu Z, Yin X, Zhang H. Study on small gap sleeve bridging peripheral nerve injury. *ArtifCells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2006;34(1):55-74.
118. Kou YH, Yu YL, Zhang YJ, et al. Repair of peripheral nerve defects by nerve transposition using small gap bio-sleeve suture with different inner diameters at both ends. *NeuralRegenRes*. 2019;14(4):706-712.
119. Demirkan F, Snyder CC, Latifoglu O, Siemionow M. A method of enhancing regeneration of conventionally repaired peripheral nerves. *AnnPlastSurg*. 1995;34(1):67-72.
120. Lundborg G, Longo FM, Varon S. Nerve regeneration model and trophic factors in vivo. *Brain Res*1982;232:157–161
121. Longo FM, Manthorpe M, Skaper SD, et al. Neuronotropic activities accumulate in vivo within silicone nerve regeneration chambers. *Brain Res*1983;261:109–117
122. Atabay K, Hong C, Heil BV, et al. The use of 'Sliding epineurial sheath tube' for repair of peripheral nerve defects. *PlasticSurgicalForum* 1995; 18: 121–123

