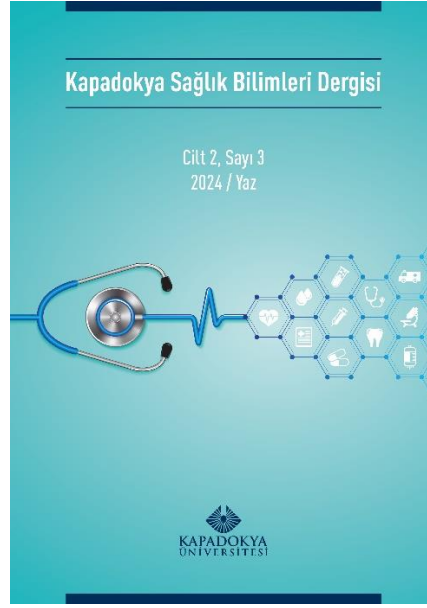




Cilt 2 / Sayı 3 / Ağustos 2024

## Derleme Makale

### Periferik Sinir Hasarlanması ve Tedavisi

İşinsu ALKAN<sup>1</sup>, Berrin Zuhul ALTUNKAYNAK<sup>2</sup>

1 Dr. Öğr. Üyesi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Nevşehir, Türkiye. ORCID: 0000-0002-9819-7766

2 Prof. Dr. Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. ORCID: 0000-0001-7513-0094

Corresponding authour: [isinsuaydin@gmail.com](mailto:isinsuaydin@gmail.com)

Alkan, I., & Altunkaynak Z.B. (2024). Periferik sinir hasarlanması ve tedavisi. *Kapadokya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 345-361. DOI: <https://doi.org/10.58241/ksbd.28>

Submission Date/Gönderilme tarihi: 26.07.2024 Accepted Date/Kabul tarihi: 20.08.2024; Publication Date/Yayın tarihi: 28.08.2024

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



## Peripheral Nerve Injury and Treatment

### Abstract

The peripheral nervous system is a transmission system that bridges the central nervous system and the effector organ. It carries stimuli from the environment to the central nervous system while transmitting stimuli from the central nervous system to the organs. Peripheral nerves spread to many body areas and play an essential role in regulating the body's functioning. Since they are located in many areas of the body, they are frequently damaged due to trauma. It is a long and challenging process for damaged peripheral nerves to return to their former structure and function. The difficulty and duration of this process vary according to the size of the injuries. The literature has many different treatment methods for complete and rapid regeneration in all types of injuries. In addition to classical nerve grafts, electrical stimulation has frequently started to take its place as a treatment option in recent years. All studies in the literature aim to increase axonal sprouting and create an effective treatment option. This review aims to define the degeneration process in peripheral nerve injuries and summarize the practices that improve degeneration areas.

**Keywords:** Peripheral nerve, nerve injury, electrical stimulation, degeneration, neural graft

## Periferik Sinir Hasarlanması ve Tedavisi

### Öz

Periferik sinir sistemi merkezi sinir sistemi ile efektör organ arasında köprü kuran bir iletim sistemidir. Çevreden alınan uyarıları merkezi sinir sistemine taşıırken, merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları ise organlara iletmekle görevlidir. Periferik sinirler vücudun bir çok alanına yayılım göstermekte ve vücudun işleyişinin düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Vücutta birçok alanda yer almaları sebebi ile travmalara bağlı olarak hasarlanması oldukça sık izlenmektedir. Hasarlanan periferik sinirlerin eski yapı ve fonksiyonuna dönmesi uzun ve zorlu bir süreçtir. Bu sürecin zorluğu ve süresi yaralanmaların boyutlarına göre farklılık göstermektedir. Tüm yaralanma tiplerinde rejenerasyonun tam ve hızlı olması adına literatürde bir çok farklı tedavi şekli yer almaktadır. Klasik sinir greftlerinin yanı sıra, son yıllarda sıklıkla elektriksel stimülasyonlar tedavi seçeneği olarak yerini almaya başlamıştır. Literatürde yer alan tüm çalışmaların ana amacı aksonal filizlenmeyi arttırmak ve efektif bir tedavi seçeneği oluşturmaktır. Bu derleme periferik sinir yaralanmalarında dejenerasyon sürecinin tanımlanması ve dejenerasyon alanlarında iyileşme sağlayan uygulamaların özetlenmesi amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Periferik sinir, Sinir Hasarı, Elektriksel stimülasyon, Dejenerasyon, Nöral greft

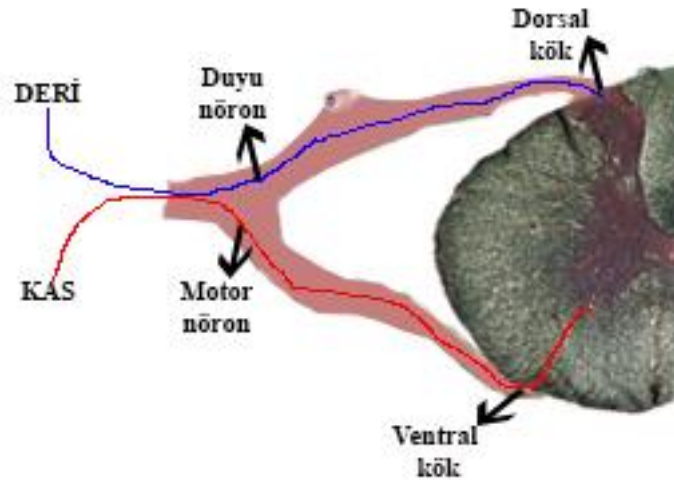
## GİRİŞ

Periferik sinir yaralanması oldukça sık görülen bir hasarlanmadır. Periferik sinir yaralanmalarında iyileşme periferik sinir rejenerasyonunun yavaş olması sebebi ile genellikle eksiktir. Rejenerasyonun süreci, fonksiyon kaybının sorunsuz olarak gerçekleştirilmesi ve hasarlı sinirin tamamen iyileşmesi amacı ile farklı tedavi yolları araştırılmış ve geliştirilmiştir. Sinir hasarı tedavisinde sıklıkla hasar gören alanın parçalarının birleştirilmesi tercih edilmektedir. Birleştirme prosedüründe proksimal ve distal sinir uçları epinöral alandan hizalanır ve proksimal-distal uç arasında kaba fasiküler uyum gerçekleştirilir. Birleştirme işleminin gerçekleştirilmesi için sıklıkla sinir greftlerinin kullanılır (Alkan ve ark., 2022). Greft kullanımı ile gerçekleştirilen bu prosedür her zaman tam bir rejenerasyon sağlayamaz ve ağırlı bir durumu ortaya çıkartabilir. Bu tür dezavantajlar efektif yeni tedaviler bulunmasını zorunlu kılmıştır. Literatürde rejenerasyon sürecini arttırmak adına elektromagnetik alan (EMF) uygulanması ve elektrik stimülasyonu gibi birçok farklı yöntemler yer almaktadır (Zhao ve ark., 2024; Keyan ve ark., 2023; Say ve ark.,

2016). Bu derlemede periferik sinir sistemi ve yaralanmalarının sınıflandırılması tanımlanarak, iyileşme kalitesinin artırılması sebebi ile kullanabilecek tedavi seçeneklerinin özetlenmesi amaçlanmaktadır.

### Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi olan beyin, beyincik, omurilik gibi yapılar ile hedef organlar arasında uyarı iletimini sağlayan ve motor, duyu ve otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan bir sistemdir. Periferik sinir sistemi viseral, kraniyal ve spinal sinirler ile sinir hücresi olan nöronların bir araya gelerek oluşturdukları ganglionlardan oluşurlar (Kaplan ve ark., 2018; Önger ve ark., 2014). Sinirler uyarı taşıdıkları hedefe göre tüm kaslara uyarı taşınmasından sorumlu motor sinirleri, duyu organları ile iletişimi sağlayan duyu sinirleri ve düz kaslar, ter bezleri, kan damarları ile diğer yapılar arasında iletişim sağlanmasında görevli otonom sinirler olmak üzere üç tipe sahiptirler (Gabella, 2004). Çevresel uyarıların alınmasından sorumlu olan duyu nöronlarının hücre gövdeleri medulla spinalisin kök gangliyonları, efektör organa uyarı ileten motor sinirlerin hücre gövdeleri ise medulla spinalis ön boynuzunda yer alır ve bu iki sinir lifi bir araya gelmesi ile periferik siniri oluşturur (Şekil 1). Otonom sinir sistemine ait nöronlar ise merkezi sinir sisteminde yer alan nükleus ve periferik sinir sisteminin bir parçası olan ganglionlarda toplanmışlardır (Shenaq ve Kim, 2006).



Şekil 1. Periferik sinirlerin omuriliğe giriş ve çıkış alanları

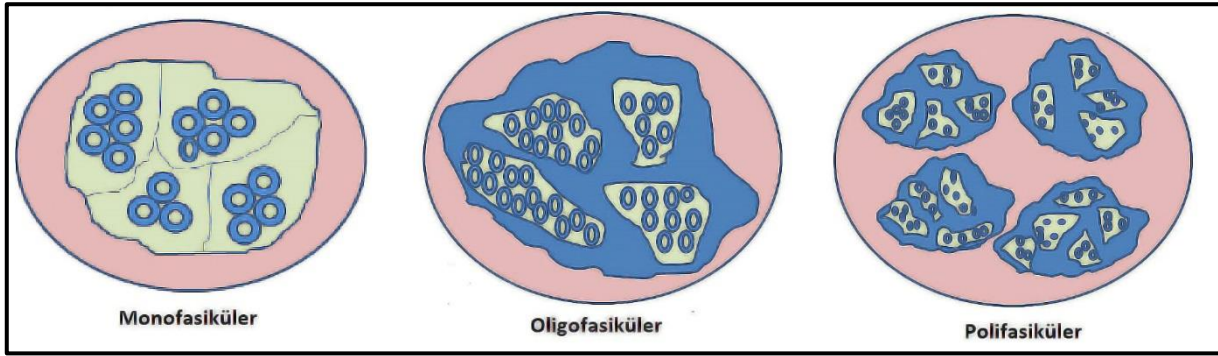
Perikaryon olarak adlandırılan sinir hücre gövdesi ganglionlar içerisinde yer alır ve fonksiyonel birimdir. Sinir liflerinin beslenmesini, korunmasını ve devamlılığının sağlanması perikaryon kontrolündedir. Bu alanda oldukça yoğun granüllü endoplazmik retikulumlar yer alır ki bu yapılar Nissl cisimcikleri olarak adlandırılan protein sentezinin gerçekleştirildiği alanlardır (Lopes ve ark., 2022; Stewart, 2003; Snell, 1990). Nörotübül ve nörofilamentlerden oluşan nörofibriller perikaryondan çıkan uzantılar olan dendrit ve aksonların sonlarına kadar uzanırlar. Perikaryondan kısa, fazla sayıda çıkan uzantılar dendrit olarak adlandırılırken; tek sayıda, daha uzun uzanti ise

akson olarak adlandırılır. Akson ve dendrit boyuncada yer alan nörofibriller metabolitlerin taşınmasında, hücre şeklinin korunması ve desteklenmesinde görevlidirler (Stewart, 2003; Snell, 1990). Dendritler, perikaryondan çıkan uzantılardır ve çevreden gelen uyarıların alınmasından, sinir hücreleri arasındaki bağlantının sağlanmasından sorumludur. Aksonlar ise perikaryonda oluşan uyarının periferdeki doku ya da organa aksiyon potansiyeli olarak taşınmasından sorumludur. Aksiyon potansiyelini oluşturan ve uyarıyı ileten aksonun plazma zarı “aksolemma” sitoplazma ise “aksoplazma” olarak isimlendirilmektedir. Akson sitoplazması olan aksoplazma, çeşitli proteinler mikrotübüller ve nörofilamanları içeren ara maddeden oluşmaktadır (Stewart, 2003; Snell, 1990).

Periferik sinir sisteminin önemli hücrelerinden biri olan Schwann hücreleri oluşturduğu konsantrik karakterde proteofosfolipid olan miyelin kılıf ile iyon dengesi, nörotransmitterlerin dağılımına ve sodyum kanallarının yerleşimini düzenlemektedir (Pestronk ve ark., 2023; Bin ve ark., 2019; Dahlin, 2004). Sinir liflerinin çapları miyelinlenme sürecini etkilemektedir; büyük çaplı somatik sinir liflerinin neredeyse tamamı miyelinli iken, çapı 2 µm’den küçük olan aksonların büyük bir çoğunluğu ise miyelinsizdir. Sinir lifleri ister miyelinli ister miyelinsiz olsun her bir sinir Schwann hücresi ile ilişkilidir (Pestronk ve ark., 2023; Bin ve ark., 2019; Shenaq ve Kim, 2006). Miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıf kalınlığı 80 kattır ve tek bir akson tek bir Schwann hücresi tarafından çevrelenmiştir. Miyelinsiz sinirlerinde ise miyelinlenme tek bir schwann hücresinin ortalama 0,15-2 µm akson çapına sahip bir grup aksonu sarması ile sağlanmaktadır (Önger ve ark., 2014).

Periferik sinir sisteminde her bir lif gevşek bir bağ doku olan endonöryum, birkaç aksonun bir araya gelmesi ile oluşan sinir fasikülleri yassı hücreler olan perinöral hücrelerden oluşan özelleşmiş bağ dokusu perinöryum, en dışta ise daha kalın bir tabaka olan epinöryum ile çevrilidir. Bu alanlardaki bağ dokuları hem hasarlanmaya karşı koruma sağlarken hem de tedavi süreçlerinde gerekli hücre nişlerini de barındırır (Lopes ve ark., 2022; Peltonen ve ark., 2013).

Sinir liflerinin bir araya gelmesi ile oluşan yapılar olan fasiküllerin yapılarına göre periferik sinirler birçok sinir lifi içeren tek bir fasikül bulunan monofasiküler periferik sinir, birkaç büyük fasikülden oluşan oligofasiküler periferik sinir ve çok sayıda fasikül içeren, fasiküller gruplar halinde veya grup oluşturmaksızın bir arada bulunduğu polifasiküler periferik sinir olmak üzere üç ana gruba ayrılırlar (Şekil 2) (Stewart, 2003; Lundborg, 1988).



Şekil 2. Periferik sinirlerin fasiküler yapılarına göre sınıflandırılması (Lundborg, 1988'den revize edilmiştir)

### Sinir Yaralanmalarına Genel Bakış

Periferik sinir onarım yolunun başarısı ve süresi sinir yaralanmasının derecesine bağlıdır (Menorca ve ark., 2013; Burnett ve Zager, 2004; Robinson, 2000). Günümüzde sinir yaralanmaları yaygın olarak Seddon ve Sunderland tarafından geliştirilen sınıflandırma göre yapılmaktadır (Chhabra ve ark., 2014; Robinson, 2000; Stoll ve Müller, 1999; Fernandez, 1997). Seddon sinir yaralanmalarını şiddetine göre 3 sınıfa ayırmaktadır (Chhabra ve ark., 2014).

### Nöropraksi

Sinir hasarının en az olduğu, genellikle geçici fonksiyon kayıplarının gözlendiği sinir devamlılığın bozulmadığı yaralanmalardır. Geçici iletim bloğu ile karakterize olan bu yaralanma tipinde bütünlük ve aksonal devamlılık korunmuştur (Yalaki ve Şekir, 2019; Neal ve Fields, 2010). Bu tip hasarlanmada yaralanma bölgesinde bölgede lokalize iyon-aracılı iletim bozukluğu oluşurken miyelin yapısında da bazı değişiklikler meydana gelebilir. Yapılan çalışmalar nöropraksi gelişiminde farklı mekanizmaların rol aldığını göstermiştir. Bu mekanizmalardan birisi ise demiyelinizasyondur. Nöropraksi tipi yaralanmalar spontan olarak iyileşebilirler. İyileşme süreçleri 5 gün ile 3 ay arasında olur ve tam bir iyileşme izlenir (Maggi ve Lowe, 2003). Sinir yapısı ve yaralanma distalindeki kasların uyarılabilirliği korunduğu için dejenerasyon görülmez (Maggi ve Lowe, 2003).

### Aksonotmezis

Aksonotmezis tipi yaralanmalarda periferik sinirde yaralanma alanında miyelin kılıf ve akson devamlılığında kesilme izlenirken schwann hücre bazal membranı ve siniri saran bağ dokular sağlamdır (Neal ve Fields, 2010; Gupta ve ark., 2005). Hücre ölümü görülmeyen bu yaralanma tipinde hasarlanan sinirin distal ucunda Wallerian dejenerasyonu, proksimal ucunda aksonal tomurcuklanma izlenir (Seckel, 1990). Hücrelerin proliferatif olması ve aksonal filizlenme için endonöral doku ve bazal membranı kılavuz görevi yapmaktadır (Seckel, 1990). Bağ dokunun bütünlüğünü koruması aksonun proksimalden distale doğru ilerlemesi sağlar. İyileşme tama yakın olsa da rejenerasyon günde 1-2mm hızla olurken iyileşme süreci aylarca sürmektedir (Neal ve

Fields, 2010; Gupta ve ark., 2005). Sürecin uzaması sinirler tarafından inerve edilmeyen kaslarında atrofisine sebep olmaktadır (Gordon, 2020).

### **Nörotmezis**

Sinirin bütünlüğünün tamamen bozulduğu, fonksiyonel kaybın olduğu en şiddetli yaralanma tipidir. Bu tip yaralanmada aksonda rejenerasyona öncülük ve kılavuzluk edecek yapılar hasarlandığı ya da kaybolduğundan rejenerasyon gerçekleşmez ve skar dokusu oluşur. İyileşmenin gerçekleşebilmesi için cerrahi girişim elzemdir (Lopes ve ark., 2022; Fernandez ve ark., 1997).

Periferik sinir yaralanmalarında kullanılan ve Sunderland tarafından gruplandırılan beş derece ise şu şekilde özetlenebilmektedir (Lopes ve ark., 2022) (Şekil 3):

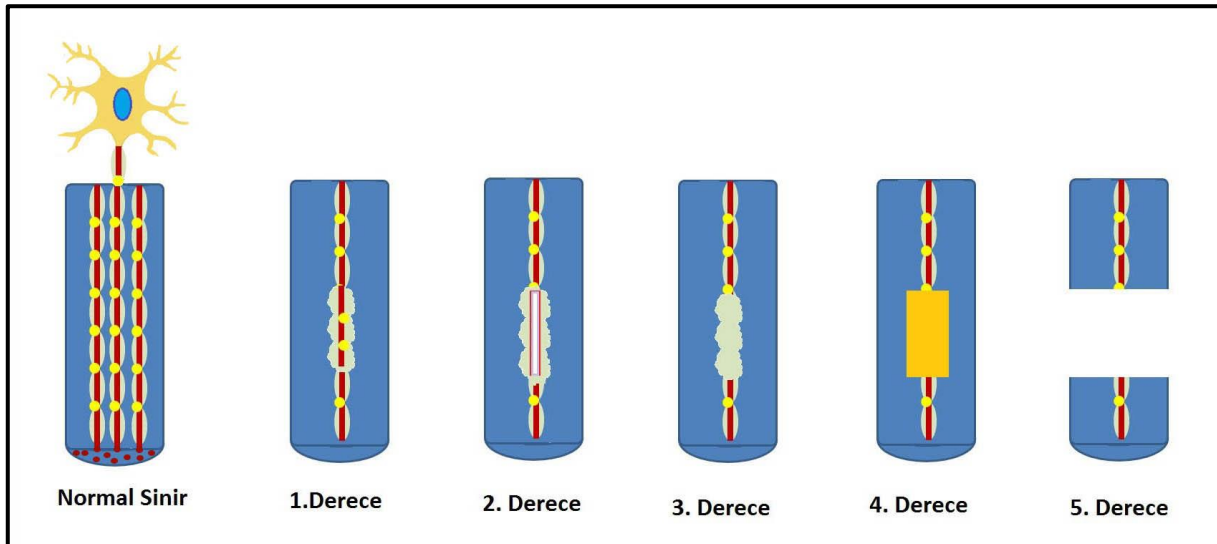
**1. derece yaralanmalar;** sinir devamlılığının bozulmadığı nöropraksi tipi yaralanmadır (Maggi ve Lowe, 2003)

**2. derece yaralanmalar;** lokal hasarlanmanın olduğu ancak bağ doku kılıflarının korunduğu aksonotmezis tipi yaralanmadır. Schwann hücre bazal membranı ve nöronal kılıf sağlam olduğu için spontan olarak iyileşir (Dvali ve Mackinnon, 2006).

**3. derece yaralanmalar;** aksonda kesilme ile meydana gelen, nöropraksi ve aksonotmezis tipi arasında yaralanmadır. Epinöriyum ve perinöriyum sağlamdır. Bununla birlikte aksonun devamlılığı bozulduğu ve endonöriyum hasar gördüğünden iyileşme tam olarak izlenmez (Dvali ve Mackinnon, 2006).

**4. ve 5. derece yaralanmalar;** 4. derecede yaralanmada epinöriyum dışında tüm sinir elemanları bozulmaktadır. Bu tür yaralanmalarda spontan iyileşme olsa da spontan olarak iyileşen doku tam olarak iyileşme gösteremez. Bu nedenle cerrahi müdahale şarttır (Dvali ve Mackinnon, 2006). 5.derecede sinir yaralanmalarında ise sinir tamamen kesintiye uğrar ve iyileşme için cerrahi girişim şarttır (Burnett ve Zager, 2004; Quan ve Bird, 1999).

Bu 5 sınıflandırmaya 1989 yılında Mackinnon **6. derece** sinir hasarını eklemiştir (Brandt ve Mackinnon, 1997; Mackinnon, 1989). Bu tip yaralanmada sinir boyunca değişik seviyelerde ve farklı derecelerde sinir hasarlarının bir arada bulunması söz konusudur. Özellikle ezici tipte yaralanmalarda ortaya çıkmaktadır.



**Şekil 3.** Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması (Brandt ve Mackinnon, 1997'dan revize edilmiştir)

## Dejenerasyon Sırasında Perikaryonda Meydana Gelen Değişiklikler

Sinir hücresinin perikaryonu ve aksonu arasında son derece önemli fonksiyonel bir ilişki vardır ve rejenerasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Fonksiyonel periferel bağlantılar yeniden düzenlenmedikçe, perikaryonda eksiksiz bir iyileşme meydana gelmez. Aksonal çap artışı ile perikaryon iyileşmesi doğru orantılıdır.

Hasar sonrası yaralanmanın şiddetine göre perikaryonda bazı değişiklikler meydana gelir. Şiddetli hasarlarda sinir hücresi perikaryonunda hacim artışı görülür ve altı saat içerisinde çekirdekçik ile çekirdek şişmesi görülür. Şişen çekirdek perifere itilir. Endoplazmik retikulum ile Nissl cisimcikleri bozulur ve nöroplazma içerisinde dağılır. Tüm bu durum kromatoliz olarak adlandırılır (Ross ve Pawlina, 2006; Stoll ve ark., 2002; Zochodne, 2009). Perikaryonda meydana gelen bu dejenerasyon retrograd dejenerasyon olarak adlandırılır (Sütçü, 2010).

## Dejenerasyon Sırasında Aksonda Meydana Gelen Değişiklikler

Yaralanma ile birlikte perikaryonda görülen değişiklikler “Wallerian Dejenerasyon” adı verilen bir mekanizmayı aktifler ve akson ile miyelin kökenli maddelerin temizlenerek rejenere olan aksonun büyümesi için uygun ortam oluşturur (Dahlin, 2004). Dejenerasyon süreci ile birlikte nöronda nörotübül ve nörofilamanlar düzensizleşir ve akson ile miyelin kılıf birbirinden ayrılır. Aksonda varikoz şişlikler belirir, akson devamlılığı bozulur. Bu dejenerasyonun ardından hücre artıkları makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından fagosite edilirler. Hasardan 3-4 ay sonra endonöral tüp küçülmeye başlar ve endonöral kılıf kalınlaşır. Endonöral tüp genellikle rejenere bir akson ile birleşir ve fibrozis sonucunda tamamen ortadan kalkar (Sütçü, 2010).

## Dejenerasyonda Schwann Hücreleri

Schwann hücreleri, periferik sinir sisteminde aksonları saran ve akson etrafında miyelin kılıfı yapan destek hücreleridir (Ross ve Pawlina, 2006; Mirajullah ve Xinya, 2002). Ayrıca Schwann

hücreleri tarafından üretilen ve temel olarak ekstraselüler matriks proteinlerinden (kollajen tip IV ve laminin) oluşan bir bazal membran sinir lifini çevrelemektedir ve bu yapının rejenerasyon için önemi büyüktür (Dahlin, 2004; Min ve ark., 2021). Schwann hücreleri ve makrofajlar, dejenere miyelin kılıf ve akson yıkıntılarını fagosite ederek yaralanma bölgesini bir haftadan bir aya kadar değişebilen bir süre içerisinde temizlerler (Hirata ve Kawabuchi, 2002; Pagnotta ve ark., 2002; Jones ve ark., 2001). Yaklaşık 3. günde Schwann hücreleri önceden akson ve miyelin kılıfla dolu alanı doldurmak için hızla mitozla bölünür. Rejeneratif Schwann hücreleri aksonal kökten rejenerere olan filizler ve distal segmentte aksonların tekrar büyümesinde önemli rol oynayan Büngner bandını oluştururlar (Bosch-Queralt ve ark., 2023; Min ve ark., 2021; Cattin ve Lloyd, 2016; Zochodne, 2009; Burnett ve Zager, 2004).

### **Periferik Sinir Yaralanmalarında Tedavi Seçenekleri**

Periferik sinir yaralanması; sinir üzerinde yapısal ve fizyolojik değişiklikleri oluşturmaktadır. Zarar gören sinirin akson yapısı bozulmaya uğrar. Bozulan akson yapısı zarar görmemiş Schwann hücreleri tarafından indüklenen akson filizlerinin oluşturduğu yeni yollar ile miyelinleşir (Bosch-Queralt ve ark., 2023; Min ve ark., 2021; Mert ve ark., 2006). Yeni oluşan filizler ile akson bütünlüğü korunmaya çalışılsa da periferik sinir yaralanmaları faaliyetleri kısıtlayan, kişinin hayat standartlarında düşüş yaratan olgulardır. Hasar sonrasında oluşan aksonal dejenerasyon sürecinde gözlemlenen azalmış tepki, ağrı, atrofi, hiperestezi gibi semptomlar hastaların hayatlarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Sinir onarımı için kullanılan en klasik yöntem direkt olarak sinirin iki ucunun birleştirilmesidir. Bu prosedür sinirin proksimal ve distal sinir uçlarının arasında kaba fasiküler uyumu ve sinir fasikülleri ile epinöral kan damarlarının hizalanmasını içerir (Lopes ve ark., 2022; Grinsell ve Keating, 2014; Saito ve ark., 2003). Direkt onarımlarda sinirde bir boşluk oluşması durumunda ise birleştirme için ters pozisyonlu sinir greftleri gerekmektedir (Wachs ve ark., 2023; En çok tercih edilen cerrahi yöntemlerinden biri olan otogreftler tek, kablo, gövde, interfasiküler veya vaskülarize olabilmektedir. Tek greftler bezer çaptaki sinirler arasındaki boşluğu doldururken, büyük çaplı boşluklarsa ise kablo greftleri kullanılmaktadır. Daha büyük yaralanmalarda gövde greftleri tercih edilsede başarısı oldukça sınırlıdır (Lopes ve ark., 2022; Colen ve ark., 2009). Fasiküller arasındaki rejenerasyonu arttırmak için Millesi ve arkadaşları interfasiküler greftleri oluşturmuş ve bu greftler fasiküller arasında doğrudan yol oluşturarak rejenerasyonu desteklemişlerdir (Grinsell ve Keating, 2014). Daha sonra geliştirilen vaskülarize greft ise hasarlı bölgede iskemi oluşmasını engelleyerek greft bölgesini sürekli kanlandırmaya devam etmekte ve fibrosis oluşumunu engellemektedir (Lopes ve ark., 2022; Grinsell ve Keating, 2014). Tüm bu

greft yöntemleri oldukça sık kullanılsalar da süreçte oluşacak ağrı, foksiyon kaybının önlenmesinin gerekliliği farklı yöntemlerin bulunmasına teşvik edici bir rol oynamaktadır.

Sinir yaralanmaları sonrasında oluşan hasarın giderilmesi için kullanılan yöntemlerden bir tanesi elektromagnetik alan tedavisi olarak uygulanan magnetoterapi uygulamasıdır (Suszyński, 2015). Elektromanyetik alanın (EMF) periferik sinir üzerinde rejeneratif etkilerinin birçok çalışmada gözler önüne serilmesi ve hücre bazında birçok değişikliğe sebep olması bu alanın tedavi için kullanılabilmesi sonucunu doğurmuştur. Manyetik alan tedavisi enzimatik aktivite artışı sağlamak ve bu artış oksijenlenmenin artışı ile birlikte kan dolaşımının artmasına sebep olmaktadır. Oksijenlenmenin artması iletimin hızlanmasına sebebiyet vermekte ve bu durum oluşan alanın hücrenin sıvı-kristal yapısına etki ederek, iyon kanallarının geçirgenliğini değiştiren bir elektriksel potansiyel oluşturmaktadır (Pedrosa ve ark., 2017; Mert ve ark., 2006; Negredo et al., 2004). Bu tedavi bir çok sinir yaralanmasında kullanılan pulsed elektromanyetik field (PEMF) olarak literatürde yer almaktadır.

Yapılan birçok çalışmada PEMF'nin sinir rejenerasyonu üzerinde hızlandırıcı etkisi olduğunu göstermiştir (Zhao ve ark., 2024; Keyan ve ark., 2023; Say ve ark., 2016; Mert ve ark., 2006; Kanje ve ark., 1993). 1990'ların ortalarında yapılan bir çalışma PEMF'nin hücre içi  $Ca^{2+}$ , özellikle  $Ca^{2+}$ 'nin kalmodulin bağlanma seviyeleri üzerinde etkisini göstermiş ve PEMF uygulamasının  $Ca^{2+}$  kalmodulin bağlanma seviyesini arttırdığını ortaya koymuştur (Strauch ve ark., 2009; Markov ve ark., 1994). Rusovan ve ark., 1992'de ratların siyatik sinirlerinde meydana gelen yaralanma üzerine yaptıkları çalışmada ise belli frekanslarda oluşturdukları manyetik alanların rejenerasyon hızını arttırdığını ortaya koymuş, 1000 Hz elektromanyetik alanın rejenerasyon oranı % 24 artığını söylemektedir (Rusovan ve ark., 1992). Yine Mert ve ark., 2006 yılında yaptıkları çalışmalarda PEMF uygulamasının zarar gören periferik sinir üzerine etkisini elektron mikroskopik olarak incelemiş ve uzun periyotlu PEMF tedavisinin rejenerasyona katkısı olacağını belirtmiştir. Hücrelerin ince yapısı incelendiğinde, hasarın ardından bozulan akson ve miyelinin tedavi sonrasında lezyon yerinde normal yapılanmalar gösterdiği ve miyelinli sinir liflerinde düşük yoğunlukta küçük çaplı hasar bulunduğunu belirtmiş ve periyodik PEMF uygulamasının periferik sinir rejenerasyonunu teşvik edebileceğini söylemiştir. Hei ve ark., 2015 yılında yaptıkları in vitro çalışmada aksonal rejenerasyon için uygun hücre hatları üzerine farklı frekanslarda PEMF uygulamışlar en yüksek rejenerasyonun 50Hz 1h/d olduğunu daha önce günde 10 dk uygulama yapılırken, 50Hz 1h/d uygulanmasının klinik uygulamalar açısından daha efektif olacağını belirtmişlerdir. Çalışmalarda izlenen bu etkiler PEMF uygulamasının klinikte oldukça sık kullanılan bir tedavi yöntemi olmasını sağlamıştır. Hei ve ark., 2016 yılında yaptıkları çalışmada ise PEMF tedavisinin rejenerasyon, hücre proliferasyonu ve BDNF mRNA seviyesi

üzerine etkilerini araştırmışlar ve PEMF tedavisinin rejenerasyon yeteneğini, hücre proliferasyonunu ve mRNA seviyesini arttırdığını göstermişlerdir (Hei ve ark., 2016). Başka bir çalışmada ise allograft uygulanan sinirlerde rejenerasyonun hızlandırılması adına PEMF tedavisi uygulanmış ve PEMF uygulamasının siyatik sinirin fonksiyonel iyileşmesini ve morfolitik indekslerini iyileştirdiğini göstermişlerdir (Minoo ve ark., 2017). Tüm bu iyileşme sürecinin hızlandığını belirten literatürlerin dışında Bademoğlu ve ark., 2021 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada periferik sinir hasarı oluşturulan deney hayvanlarına PEMF uygulaması gerçekleştirilmiş ve iyileşme süreci elektrofizyolojik olarak kayıt altına alınmıştır. Elde edilen veriler ışığında PEMF'nin kısa süreli olarak iyileşmeyi desteklediği ancak uzun sürede etki etmediği söylenmektedir (Bademoğlu ve ark., 2021).

Periferik sinir yaralanmalarında tedavi seçeneklerinden bir diğeri ise aksonal filizlenme için bir tüp görevi gören sinir yönlendirme yapılarıdır (Poongodi ve ark., 2021; Carvalho ve ark., 2019). Literatürde periferik sinir rejenerasyonu üzerine bu yapıların etkilerinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır (Vijayavenkataraman ve ark., 2019; Koppes ve ark., 2016). Biyomateryal yardımı ile hazırlanan bu yapılar filizlenme için gerekli kılavuzluğu yaparken skar dokusunu oluşturan fibroblastların ortamda depolanmasını önlerler (Carvalho ve ark., 2019). Doku mühendisliği tarafından oluşturulan bu yapılar sinir iskelelerinden, hücre ve moleküllerden oluşurlar (Yi ve ark., 2019). Bu tür yapıların iletkenliği, morfolojik yapısı ve oluşturulduğu malzeme oldukça önem arz etmektedir (Vijayavenkataraman ve ark., 2019; Zhang et al., 2019). Koppes ve ark. yaptıkları çalışmada tedavi için kullanılacak yapının geometrik özellikleri ve boyutu incelenmiş; dikdörtgen ve oluklu kanallara sahip fiber iskelelerin, nükleer hizalama ve uzamada Schwann hücre göçünü düzenlediğini, fasiküllere uygun boyutlarda oluşturulduğunda kanal boyunca nörit büyümesini arttırdığını göstermişlerdir (Koppes ve ark., 2016). Hu ve arkadaşlarının çalışmalarında sıçan sinirine entegre edilebilen, üzerine adipoz kökenli kök hücreler eklenen membranı 3D yazıcıda üretmişlerdir (Hu ve ark., 2016) Vijayavenkataraman ve ark. yaptıkları çalışmada ise indirgenmiş grafen oksit kullanarak 3-D yazıcı ile PCL/rGO iskeleleri oluşturmuş ve oluşturulan bu iskelenin nöral farklılaşmayı desteklediğini göstermişlerdir (Vijayavenkataraman ve ark., 2019). Poongodi ve ark. biyomalzemenin oluşturulmuş iskeletlerin incelendiği çalışmada biyomalzeden oluşturulan tüplerin biyo-iskelelerin nöroproteksiyon sağlayabileceğini, onarımı destekleyebileceğini, lezyon hacmini azaltabileceğini belirtmiş ancak biyoyumlu malzemelerin ömürlerinin sınırlayıcı bir etkiye sahip olduklarını not etmişlerdir (Poongodi ve ark., 2021).

Literatürde yer alan bir başka tedavi seçeneği ise elektriksel stimülasyon yöntemidir. Elektriksel stimülasyon sinirin etrafında yer alan kasın denerve edilmesini kapsamaktadır ve cerrahi işlemler

sonrasında kullanımının rejenerasyonu hızlandırıcı etkileri olduğu bilinmektedir (Juckett ve ark., 2022; Modrak ve ark., 2020; Willand ve ark., 2016). İlk çalışma Hoffman tarafından yapılmıştır ve siyatik sinir köküne 50 ila 100 Hz'de 10 ila 60 dakika elektriksel uyarı vermenin akson filizlenmesini arttırdığını göstermişlerdir (Hoffman, 1952). İlk çalışmanın ardından elektriksel stimülasyonun rejenerasyon üzerine etkilerinin araştırılması amacı ile farklı Hz'lerde ve sürelerde maruziyetler oluşturulmuştur. Tüm bu çalışmalar sonucunda elektriksel uyarının aksanal filizlenmeyi indüklediği görülmüştür (Foecking ve ark., 2012; Pockett ve Gavin, 1985). Al-Majed ve ark. yaptıkları çalışmada ise motor sinirlerin rejenerasyonu için elektriksel uyarının bir saatlik süre ile iki hafta uyarılması gerekli iken duyuşal nöronlar için bu sürenin daha kısa olduklarını raporlamışlardır (Al-Majed ve ark., 2000). Juckett ve arkadaşlarının 2022 yayınlamış oldukları derlemede elektriksel stimülasyonun büyük ve küçük sinir defektlerinde iyileşmeye olan etkilerinin incelendiği çalışmalarını özetleyerek elektriksel stimülasyonun gerçekleştirdiği sahte ve planlanmış uygulamalar ile her iki durumda da iyileşme sürecini hızlandırdığını belirtmişlerdir. Ancak elektriksel stimülasyonun küçük çaplı ve düşük hasarlı alanlarda daha etkin bir yöntem olduğu düşünülmektedir (Juckett ve ark., 2022).

Elektriksel stimülasyonun klinikte kullanımına dair ilk çalışmalardan birinde Karpal tünel sendromunun neden olduğu sinir sıkışmalarında ameliyattan sonra hastalar rastgele olarak stimülasyon grubuna ve kontrol grubuna dahil edilmiştir. Stimülasyon grubuna 1 saat 20Hz elektriksel uyarı verilerek, deneklerin 6 ay boyunca kas inervasyonu takip edilmiş ve 6 ay sonunda iyileşmenin gerçekleştiği görülmüştür. Sadece ameliyat gerçekleştirilen kontrol grubunda ise bir yıl sonra bile tam iyileşme izlenmemiştir (Gordon ve ark., 2010). Başka bir çalışmada ise epinöral sinir birleştirilmesi yapılan hastalara yerleştirilen elektrotlar ile oluşturulan grupların birine 1 saat 20Hz elektriksel stimülasyon verilirken, bir gruba stimülasyon verilmese de plasebo etkisinin ölçülmesi amacı ile sahte stimülasyon yapılmış; elektriksel stimülasyon alan grupta ameliyattan 5 ila 6 ay sonrasında gözle görülür bir hızda düzelme kaydedilmiştir (Wong ve ark., 2015). Tüm bu sonuçlar elektriksel stimülasyonun rejenerasyonda olumlu bir etkisi olduğunu doğrulamaktadır (Modrak ev ark., 2020).

### **TARTIŞMA ve SONUÇ**

Periferik sinir yaralanmaları yüksek prevalansa sahip, iyileşme süreci uzun olan yaralanmalardır. Yaralanma derecesi iyileşme sürecini ve tedavi seçeneğini değiştirmektedir. Hafif hasarlı sinir rejenerasyonu sorunsuz olarak gerçekleşebilirken; hasar alanın artması rejenerasyon sürecini destekleyecek alternatif yöntemler bulmayı zorunlu kılmaktadır. Bu süreçte ilk tercih edilen metod hasarlanmamış ve birbirinden ayrılmış sinir uçlarının bir araya getirilmesi işlemidir. Ancak bu işlem oldukça ağırlı ve skarlaşma oranı yüksek bir tedavi yöntemidir. Rejenerasyonun

desteklenmesi ve ağrının azalması için kullanılan bir başka yöntem greftler ve tüpler ile akson filizlenmesi için mikroçevrenin düzenlenmesidir. Ancak bu yöntemde hasarın derecesine göre beklenen iyileşmeyi göstermeyebilmektedir. Alternatif bir diğer yöntem ise elektromanyetik alan ile iyileşme ve rejenarasyon sürecinin desteklenmesidir. Bu konuda oldukça fazla çalışma yer almakta düşük elektromanyetik alan uygulamasının akson filizlenmesini uyardığı belirtilmektedir. Bu uygulamanın rejenerasyon sürecine etkisinin iyon kanlları ve belirli büyüme faktörleri üzerinden gerçekleştiği bilinmektedir. Ancak bu yöntem kısa süreli tedavilerde olumlu sonuçlar göstermektedir. Bir diğer tedavi yöntemi ise elektriksel stimüasyondur. Hasarlı alanın elektriksel olarak stimüle edilmesi artan uyarı ile rejenerasyonun hızlandırılmasını desteklemektedir ancak bu yöntem başka bir tedavi seçeneği ile birlikte uygulandığında daha yüksek iyileşme oranı göstermektedir. Tüm bu veriler ışığında yaralanmalarda uygulanacak tedavinin hasarın tipi ve derecesine bağlı olduğu söylenebilmektedir.

**Teşekkür:** Yok

**Fon:** Yok

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Etik boyut:** Yok

**Yazar Katkıları:** Konsept ve tasarım: IA; Veri toplama: IA; Literatür taraması: IA; Yazım: IA; Revizyon ve düzenleme: IA, BZA; Danışmanlık: BZA

## KAYNAKLAR

- Alkan, I., Bekar, E., & Altunkaynak, Z. (2022). Periferik sinir yaralanmaları ve rejenerasyonu. *Ahi Evran Medical Journal*, 6(2), 211-219. <https://doi.org/10.46332/aemj.975395>
- Al-Majed, A. A., Neumann, C. M., Brushart, T. M., & Gordon, T. (2000). Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *J Neurosci*, 20(7), 2602-2608. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-07-02602.2000>
- Bademoğlu, G., Erdal, N., Uzun, C., & Taşdelen, B. (2021). The effects of pulsed electromagnetic field on experimentally induced sciatic nerve injury in rats. *Electromagn Biol Med*, 40(3), 408-419.
- Bosch-Queralt, M., Fledrich, R., & Stassart, R. M. (2023). Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair. *Neurobiol Dis*, 176, 105952. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105952>
- Brandt, K.E, & Mackinnon, S.E. (1997). Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. In: Grabb and Smith's Plastic Surgery. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia. pp. 82.

- Burnett, M. G., & Zager, E. L. (2004). Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical focus*, 16(5), 1-7. <https://doi.org/10.3171/foc.2004.16.5.2>
- Carvalho, C. R., Oliveira, J. M., & Reis, R. L. (2019). Modern trends for peripheral nerve repair and regeneration: beyond the hollow nerve guidance conduit. *Front Bioeng Biotechnol*, 7, 337. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00337>
- Cattin, A. L., & Lloyd, A. C. (2016). The multicellular complexity of peripheral nerve regeneration. *Curr Opin Neurobiol*, 39, 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.04.005>
- Chhabra, A., Ahlawat, S., Belzberg, A., & Andreseik, G. (2014). Peripheral nerve injury grading simplified on MR neurography: As referenced to Seddon and Sunderland classifications. *Indian J Radiol Imaging*, 24(03), 217-224.
- Colen, K. L., Choi, M., & Chiu, D. T. (2009). Nerve grafts and conduits. *Plast Reconstr Surg*, 124(6), 386-394.
- Dahlin, L. B. (2004). The biology of nerve injury and repair. *J Am Soc Surg Hand*, 4(3), 143-155.
- Dvali, L., & Mackinnon, S. (2006). Peripheral nerve repair and transfers. In McCarthy, J. G., Galiano, R. D., & Boutros, S. G. (Eds.), *Current therapy in plastic surgery* (pp. 568-573). Saunders Elsevier.
- Fernandez, E., Pallini, R., Lauretti, L., & Scogna, A. (1997). Neurosurgery of the peripheral nervous system: Injuries, degeneration and regeneration of the peripheral nerves. *Surg Neurol*, 48(5), 446-447.
- Foecking, E. M., Fargo, K. N., Coughlin, L. M., et al. (2012). Single session of brief electrical stimulation immediately following crush injury enhances functional recovery of rat facial nerve. *J Rehabil Res Dev*, 49(4), 451-458.
- Gabella, G. (2004). The rat nervous system. In G. Paxinos (Ed.), *Autonomic nervous system* (pp. 77-109). Elsevier.
- Gordon, T. (2020). Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation. *Int J Mol Sci*, 21(22), 8652. <https://doi.org/10.3390/ijms21228652>
- Gordon, T., Amirjani, N., Edwards, D. C., & Chan, K. M. (2010). Brief post-surgical electrical stimulation accelerates axon regeneration and muscle reinnervation without affecting the functional measures in carpal tunnel syndrome patients. *Exp Neurol*, 223(1), 192-202. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.09.020>
- Grinsell, D., & Keating, C. P. (2014). Peripheral nerve reconstruction after injury: A review of clinical and experimental therapies. *BioMed Research International*, 2014, 698256. <https://doi.org/10.1155/2014/698256>

- Gupta, R., Rummier, L., & Steward, O. (2005). Understanding the biology of compressive neuropathies. *Clin Orthop Relat Res*, 436, 251-260.
- Hei, W. H., Byun, S. H., Kim, J. S., et al. (2016). Effects of electromagnetic field (PEMF) exposure at different frequency and duration on the peripheral nerve regeneration: In vitro and in vivo study. *Int J Neurosci*, 126(8), 739-748. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1054032>
- Hirata, K., & Kawabuchi, M. (2002). Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during Wallerian degeneration. *Microscopy Research and Technique*, 57(6), 541-547. <https://doi.org/10.1002/jemt.10108>
- Hoffman, H. (1952). Acceleration and retardation of the process of axon-sprouting in partially denervated muscles. *Aust J Exp Biol Med Sci*, 30(6), 541-566.
- Hu, Y., Wu, Y., Gou, Z., et al. (2016). 3D-engineering of cellularized conduits for peripheral nerve regeneration. *Scientific Reports*, 6, 32184. <https://doi.org/10.1038/srep32184>
- Jones, L. L., Oidega, M., Bunge, M. B., & Tuszynski, M. H. (2001). Neurotrophic factors, cellular bridges and gene therapy for spinal cord injury. *J Physiology*, 533(1), 83-89. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0083b.x>
- Juckett, L., Saffari, T. M., Ormseth, B., & Senger, J. L., Moore, A. M. (2022). The effect of electrical stimulation on nerve regeneration following peripheral nerve injury. *Biomolecules*, 12(12), 1856. <https://doi.org/10.3390/biom12121856>
- Kanje, M., Rusovan, A., Siskin, B., & Lundborg, G. (1993). Pretreatment of rats with pulsed electromagnetic fields enhances regeneration of the sciatic nerve. *Bioelectromagnetics*, 14(4), 353-359.
- Kaplan, A. A., Yurt, K. K., Deniz, Ö. G., & Altun, G. (2018). Peripheral nerve and diclofenac sodium: Molecular and clinical approaches. *J Chem Neuroanat*, 87, 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.08.006>
- Keyan, Z., Liqian, Z., Xinzhong, X., Juehua, J., & Chungui, X. (2023). Pulsed electromagnetic fields improved peripheral nerve regeneration after delayed repair of one month. *Bioelectromagnetics*, 44(7-8), 133-143. <https://doi.org/10.1002/bem.22443>
- Koppes, R. A., Park, S., Hood, T., et al. (2016). Thermally drawn fibers as nerve guidance scaffolds. *Biomaterials*, 81, 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.11.063>
- Liu, B., Xin, W., Tan, J. R., Zhu, R. P., Li, T., Wang, D., ... & He, T. C. (2019). Myelin sheath structure and regeneration in peripheral nerve injury repair. *Proc Natl Acad Sci*, 116(44), 22347-22352. <https://doi.org/10.1073/pnas.1910292116>

- Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., et al. (2022). Peripheral nerve injury treatments and advances: One health perspective. *Int J Mol Sci*, 23(2), 918. <https://doi.org/10.3390/ijms23020918>
- Lundborg, G. (1988). The nerve trunk. In *Nerve injury and repair* (pp. 32-63). Churchill Livingstone. pp.32-63
- Mackinnon, S. E. (1989). New directions in peripheral nerve surgery. *Ann Plast Surg*, 22, 257.
- Maggi, S. P., Lowe, J. B. III, & Mackinnon, S. E. (2003). Pathophysiology of nerve injury. *Clinical Plastic Surgery*, 30(2), 109-126.
- Markov, M. S., Muehsam, D. J., & Pilla, A. A. (1994). Modulation of cell-free myosin phosphorylation with pulsed radio frequency electromagnetic fields. In M. J. Allen, S. F. Cleary, & A. E. Sowers (Eds.), *Charge and field effects in biosystems* (Vol. 4, pp. 274-288). World Scientific Publishing.
- Menorca, R. M., Fussell, T. S., & Elfar, J. C. (2013). Nerve physiology: Mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin*, 29(3), 317-330. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2013.04.002>
- Mert, T., Gunay, I., Gocmen, C., Kaya, M., & Polat, S. (2006). Regenerative effects of pulsed magnetic field on injured peripheral nerves. *Altern Ther Health Med*, 12(4), 42-49.
- Min, Q., Parkinson, D. B., & Dun, X. P. (2021). Migrating Schwann cells direct axon regeneration within the peripheral nerve bridge. *Glia*, 69(2), 235-254. <https://doi.org/10.1002/glia.23892>
- Minoo, S., Payman, T., & Rahim, M. (2017). Effects of pulsed electromagnetic fields on peripheral nerve regeneration using allografts in sciatic nerve: An animal model study. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 1(6), 1667-1673. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2017.01.000509>
- Mirajullah, M., & Xinya, S. (2002). Schwann cells: Leader of nervenkitt. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 14(1), 30-33.
- Modrak, M., Talukder, M. A. H., Gurgenshvili, K., Noble, M., & Elfar, J. C. (2020). Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *J Neurosci Res*, 98(5), 780-795. <https://doi.org/10.1002/jnr.24538>
- Neal, S. L., & Fields, K. B. (2010). Peripheral nerve entrapment and injury in the upper extremity. *Am Fam Physician*, 81(2), 147-155.
- Negredo, P., Castro, J., Lago, N., Navarro, X., & Avendano, C. (2004). Differential growth of axons from sensory and motor neurons through a regenerative electrode: A stereological, retrograde tracer, and functional study in the rat. *Neuroscience*, 128(3), 605-615. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.07.017>
- Önger, M. E., Altun, G., & Aydın, I., et al. (2014). Periferik sinir için stereolojik inceleme yöntemi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*, 7(2), 56-60.

- Pagnotta, A., Tos, P., Fornaro, M., Gigante, A., Geuna, S., & Battiston, B. (2002). Neurotrophins and their receptors in early axonal regeneration along muscle-vein-combined grafts. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*, 22(7), 300-303. <https://doi.org/10.1002/micr.10053>
- Pedrosa, S. S., Caseiro, A. R., Santos, J. D., & Mauricio, A. C. (2017). Scaffolds for peripheral nerve regeneration, the importance of in vitro and in vivo studies for the development of cell-based therapies and biomaterials: state of the art. *Scaffolds in Tissue Engineering Materials, Technologies and Clinical Applications*, 9(12), 179.
- Peltonen, S., Alanne, M., & Peltonen, J. (2013). Barriers of the peripheral nerve. *Tissue barriers*, 1(3), e24956. <https://doi.org/10.4161/tisb.24956>
- Pestronk, A., Schmidt, R. E., Bucelli, R., & Sim, J. (2023). Schwann cells and myelin in human peripheral nerve: major protein components vary with age, axon size and pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 49(2), e12898. <https://doi.org/10.1111/nan.12898>
- Pockett, S., & Gavin, R. M. (1985). Acceleration of peripheral nerve regeneration after crush injury in rat. *Neurosci let*, 59(2), 221-224. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(85\)90203-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(85)90203-4)
- Poongodi, R., Chen, Y. L., Yang, T. H., Huang, Y. H., Yang, K. D., Lin, H. C., & Cheng, J. K. (2021). Bio-scaffolds as cell or exosome carriers for nerve injury repair. *International journal of molecular sciences*, 22(24), 13347. <https://doi.org/10.3390/ijms222413347>
- Quan, D., Bird, S. (1999). Nerve conduction studies and electromyography in the evaluation of peripheral nerve injuries. *Orthopaedic Journal*. 12, 45-51.
- Robinson, LR. (2000). Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle & Nerve*. 23, 863-873. [https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70355-1](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70355-1)
- Ross MH, Pawlina W. (2006). Histology: A text and atlas. Baltimore, Philadelphia, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins.
- Rusovan, A., Kanje, M., & Mild, K. H. (1992). The stimulatory effect of magnetic fields on regeneration of the rat sciatic nerve is frequency dependent. *Experimental neurology*, 117(1), 81-84. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(92\)90113-5](https://doi.org/10.1016/0014-4886(92)90113-5)
- Saito, F., Moore, S. A., Barresi, R., Henry, M. D., Messing, A., Ross-Barta, S. E., ... & Campbell, K. P. (2003). Unique role of dystroglycan in peripheral nerve myelination, nodal structure, and sodium channel stabilization. *Neuron*, 38(5), 747-758. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00301-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00301-5)
- Say, F., Altunkaynak, B. Z., Coşkun, S., Deniz, Ö. G., Yıldız, Ç., Altun, G., ... & Pişkin, A. (2016). Controversies related to electromagnetic field exposure on peripheral nerves. *J Chem Neuroanat*, 75, 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2015.12.008>

- Seckel, B. R. (1990). Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 13(9), 785-800. <https://doi.org/10.1002/mus.880130904>
- Shenaq, S.M, Kim, J.Y.S. (2006). Repair and grafting of peripheral nevre. In: Mathes SJ. Plastic surgery. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier. 1,719-43.
- Snell, R.S. (1990). Clinical neuroanatomy for medical students. Second edition. Little Brown and Company, Boston pp. 47-75.
- Stewart, J. D. (2003). Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance. *Muscle & nerve*, 28(5), 525-541. <https://doi.org/10.1002/mus.10454>
- Stoll, G., & Müller, H. W. (1999). Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain pathology*, 9(2), 313-325. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00229.x>
- Stoll, G., Jander, S., & Myers, R. R. (2002). Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. *J Peripher Nerv Syst*, 7(1), 13-27. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8027.2002.02002.x>
- Strauch, B., Herman, C., Dabb, R., Ignarro, L. J., & Pilla, A. A. (2009). Evidence-based use of pulsed electromagnetic field therapy in clinical plastic surgery. *Aesth Surg J*, 29(2), 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.asj.2009.02.001>
- Suszyński, K., Marcol, W., & Górka, D. (2015). Physiotherapeutic techniques used in the management of patients with peripheral nerve injuries. *Neural Regen Res*, 10(11), 1770-1772. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.170299>
- Sütçü, M. (2010). Periferik sinir kesisinde farklı onarım zamanlarında melatoninin sinir iyileşmesine olan etkisinin incelenmesi.
- Vijayavenkataraman, S., Thaharah, S., Zhang, S., Lu, W. F., & Fuh, J. Y. H. (2019). 3D-printed PCL/rGO conductive scaffolds for peripheral nerve injury repair. *Artif Organs*, 43(5), 515-523. <https://doi.org/10.1111/aor.13360>
- Wachs, R. A., Wellman, S. M., Porvasnik, S. L., Lakes, E. H., Cornelison, R. C., Song, Y. H., ... & Schmidt, C. E. (2023). Apoptosis-Decellularized peripheral nerve scaffold allows regeneration across nerve gap. *Cells Tissues Organs*, 212(6), 512-522. <https://doi.org/10.1159/000525704>
- Willand, M. P., Nguyen, M. A., Borschel, G. H., & Gordon, T. (2016). Electrical stimulation to promote peripheral nerve regeneration. *Neurorehabil Neural Repair*, 30(5), 490-496. <https://doi.org/10.1177/1545968315604399>

- Wong, J. N., Olson, J. L., Morhart, M. J., & Chan, K. M. (2015). Electrical stimulation enhances sensory recovery: a randomized controlled trial. *Ann Neurol*, 77(6), 996-1006. <https://doi.org/10.1002/ana.24397>
- Yalaki, U. C., & Şekir, U. (2019). Periferik Sinir Yaralanmalarının Patofizyoloji, Tanı ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Sports Medicine-Special Topics*, 5(2), 16-22.
- Yi, S., Xu, L., & Gu, X. (2019). Scaffolds for peripheral nerve repair and reconstruction. *Experimental neurology*, 319, 112761. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.05.016>
- Zhang, P. X., Han, N., Kou, Y. H., Zhu, Q. T., Liu, X. L., Quan, D. P., ... & Jiang, B. G. (2019). Tissue engineering for the repair of peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*, 14(1), 51-58. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243701>
- Zhao, Y., Liu, Y., Kang, S., Sun, D., Liu, Y., Wang, X., & Lu, L. (2024). Peripheral nerve injury repair by electrical stimulation combined with graphene-based scaffolds. *Front Bioeng Biotechnol*, 12, 1345163. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1345163>
- Zochodne, D. W. (2000). The microenvironment of injured and regenerating peripheral nerves. *Muscle & nerve*, 23(S9), S33-S38.