

SİNİR HASARI İYİLEŞMESİ HAYVAN DENEYİ MODELLERİ

84 BÖLÜM

Nihal YILMAZ

GİRİŞ

Periferik sinir rejenerasyonu modern toplumda ciddi bir sorundur. Dünyada yılda en az 2 milyon kişi periferik sinir yaralanması yaşamaktadır. Etkilenen hastalar tedavi edilmelerine rağmen kronik ağrı ve / veya kalıcı motor ve duysal bozukluklarla karşılaşabilirler¹. Popülasyonda periferik sinir hasarı insidans oranı %2-2.8'dir, sinir pleksusları ve kök sinirleri dahil edildiğinde bu oran %5'e ulaşır². Periferik sinir yaralanmaları; laserasyonlar, kırıklar, çıkıklar, bağ yırtığı ve ezilme veya ampütasyon yaralanmaları dahil olmak üzere tüm ekstremitte travmalarında yaygın olarak görülür. Periferik sinir hasarına neden olan en sık nedenler düşme ve çarpışmalar, motorlu taşıt kazaları, delici yaralanmalar ve endüstriyel kazalardır³. Ayak bileği burkulması ve hamstring hasarı gibi basit yaralanmalarda bile periferik sinir lezyonu gelişebilir³. Periferik sinir yaralanmasından sonra, doku kaybı olabilir. Sinir rejenerasyonunu desteklemek ve olası duysal ve / veya motor hasarı düzeltmek için sinirin hasarlı iki ucu arasında süreklilik gerilimsiz olarak köprülenmelidir³. Cerrahi teknik, hastanın yaşı, lezyon seviyesi, yaralanma ile ilişkili diğer hastalıklar, yaralanmanın mekanizması, çevre dokuların hasar dereceleri ve hasarın uzunluğu (kısa olan sinir hasarında sonuçlar daha iyidir)

periferik sinir yaralanmasının onarılmasından sonra sonucu etkileyen bazı faktörlerdir⁴.

Periferik sinir hasarından sonra fonksiyonel iyileşmenin gelişmesi için sinir rejenerasyonunu ve fizyolojisini anlamak çok önemlidir ve bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. İlk olarak, farklı ilaçların, ürünlerin ve materyallerin toksisitesini ve biyouyumluluğunu değerlendirmek için in vitro çalışmalara ihtiyaç duyulur. Bununla birlikte doku reaksiyonu, bağışıklık sistemi yanıtı, vaskülarizasyon, mekanik fonksiyon ve diğer değişkenleri araştırmak için in vivo çalışmalar yapılmalıdır. Deney hayvanları uzun süredir araştırma için kullanılmıştır ve elde edilen sonuçlar kuşkusuz tıp ve sağlık kalitesini ve etkinliğini arttırmıştır. Kemirgenler, etoburlar, lagomorflar, domuzlar, küçükbaş hayvan ve maymunlar sinir biliminde kullanılan en yaygın hayvanlardır. İdeal bir hayvan modeli, insan periferik sinir yaralanmalarında meydana gelen spesifik süreçleri yeniden üretmelidir. Bununla birlikte, her hayvan modelinin kendine özgü dezavantajları ve avantajları vardır. İnsan klinik çalışmalarının geliştirilmesinden önce klinik öncesi bilimsel kanıtların üretilmesi için uygun hayvan modellerinin ve bunların sınırlamalarının ve yararlarının tanımlanması gerekmektedir⁵.

mikron kalınlığında yarı-ince kesitlerde toluidin mavisi ile boyama pek çok miyelinli sinir lifini belirlemeyi mümkün kıldığı için periferik sinir histolojisinde altın standart kabul edilmektedir. Bu uygulama koşulları ile ışık mikroskopik değerlendirmede ideal netlik elde edilmektedir. Böylelikle, günümüzde modern periferik sinir histopatolojik değerlendirmesi için sayım ve ölçüm gibi niceliksel veri analizi sağlanmaktadır. Yarı-ince kesitlerde miyelin kılıfının net boyanması toluidin mavisi boyası, glutaraldehit tespiti veya resin gömmeden ziyade ozmium tetroksitle yapılan postfiksasyon etkisinden kaynaklanmaktadır⁴².

Morfometrik çalışmalar

Akson çapının tüm sinir lifinin çapına oranı olan “g oranı”, pek çok miyelinli sinir lifi için genellikle 0,5 ve 0,7 arasındadır. Bu oran, bazı hastalık durumlarında değişmektedir. İyi korunmuş ve hazırlanmış epoksi resin gömme sinir dokularının enine kesitleri, akson ve miyelinli liflerin genişlik ve yoğunluk hesaplamaları için kullanılır.

Örneklenen liflerden histolojik alan seçimi o örnekten elde edilecek sonuçları doğrudan etkiler. Birçok histomorfolojik uygulamada olduğu gibi periferik sinir niceliksel morfolojisi için de altın kural “eşit şans kuralı”dır. İncelenecek periferik sinir yapısının her noktasına eşit örneklem şansının tanınması, tarafsızlık kavramının esasını oluşturur⁴².

Histolojik alan örneklemesinde, alanda hangi sinir liflerinin değerlendirilmeye dâhil edileceği birtakım kurallarla net olarak belirtilmelidir. Büyük sinir liflerinin sayım çerçevesi kenarlarından geçme ihtimali küçük sinirlere göre daha fazla olduğu için kenarlardan geçen tüm sinir liflerinin değerlendirmeye katılması toplam lif sayısı ve lif genişliği açısından artmış sonuçlara neden olurken, kenarlardan geçen sinir liflerinin değerlendirmeye katılmaması azalmış sonuçlara neden olmaktadır⁴³. Bu durum “kenar etkisi” olarak adlandırılmaktadır.

Manuel morfometri zaman alıcı, uygulanması zor, yorucu bir metoddur ve pek çok hataya neden olabilir⁴⁴. Diğer taraftan, tam otomatik bilgisayarlı görüntü analiz sistemleri, özel ekipman ve yazılıma sahip maliyetli bilgisayar sistemi gerektirmeleri dolayısıyla uygulaması güç bir yöntemdir⁴⁴. Miyelinli sinir liflerinin yarı-ince kesitlerinde yarı-otomatik olarak adlandırılan ve kullanıcı katılımına olanak sağlayan yarı-otomatik metod sinir morfometrisinde altın standart olarak kabul edilmektedir.

Sonuç

Periferik sinir onarımı hayvan çalışmalarında en yaygın kullanılan hayvan sıçandır. Diğer hayvan modelleri de kullanılır, ancak sıçan modelinin maliyet-fayda oranı diğerlerine göre daha fazladır. Sütur teknikleri şu anda sinir onarımı için ilk seçenektir, ancak doku yapıştırıcıları, lazer ve biyomühendislik malzemelerinin kullanımı artmaktadır. Bu nedenle, klinik uygulamayı geliştirmek için bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Boriani F, Fazio N, Bolognesi F, et al. Noncellular Modification of Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Critical Review of the Animal Literature. *World Neurosurgery*. Volume 122, February 2019, p 692-703.
2. Rosso MPC, Buchaim DV, Junior GMR, et al. Low-Level Laser Therapy (LLLT) Improves the Repair Process of Peripheral Nerve Injuries: A Mini Review. *Int J Neurorehabilitation Eng* 2017 4: 2
3. Beris A, Gkias I, Gelalis I, et al. Current concepts in peripheral nerve surgery. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* (2019) 29: 263–269
4. Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, et al. Trophism, tropism, and specificity in nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 10(5):345–354.
5. Vela FJ, Martínez-Chacón G, Ballestín A, et al. Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural Regen Res* 2020;15(3):491–502
6. Bellamkonda RV. Peripheral nerve regeneration: an opinion on channels, scaffolds and anisotropy. *Biomaterials* 2006; 27: 3515–3518.
7. Diogo CC, Camassa JA, Pereira JE, et al. The use of sheep as a model for studying peripheral nerve regeneration following nerve injury: review of the literature. *2017 Neurological Research*, 39:10 s 926-939
8. Angius D, Wang H, Spinner RJ, et al. A systematic re-

- view of animal models used to study nerve regeneration in tissueengineered scaffolds. *Biomaterials* 2012; 33: 8034–8039.
9. Tos P, Ronchi G, Papalia I, et al. Chapter 4: methods and protocols in peripheral nerve regeneration experimental research: part I-experimental models. *IntRevNeurobiol.*2009; 87: 47–79.
10. Kaplan HM, Mishra P, Kohn J. The overwhelming use of rat models in nerve regeneration research may compromise designs of nerve guidance conduits for humans. *J Mater Sci Mater Med.* 2015; 26: 226.
11. Lawson GM, Glasby MA. Peripheral nerve reconstruction using freeze-thawed muscle grafts: a comparison with group fascicular nerve grafts in a large animal model. *J R Coll Surg Edinb.* 1998; 43: 295–302.
12. Jeans LA, Gilchrist T, Healy D. Peripheral nerve repair by means of a flexible biodegradable glass fibre wrap: a comparison with microsurgical epineurial repair. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007b; 60: 1302–1308.
13. Glasby MA, Gilmour JA, Gschmeissner SE, et al. The repair of large peripheral nerves using skeletal muscle autografts: a comparison with cable grafts in the sheep femoral nerve. *Br J Plast Surg.* 1990; 43: 169–178.
14. Fullarton AC, Myles LM, Lenihan DV, et al. Obstetric brachial plexus palsy: a comparison of the degree of recovery after repair of a C6 ventral root avulsion in newborn and adult sheep. *Br J Plast Surg.* 2001; 54: 697–704.
15. Turner AS. Experiences with sheep as an animal model for shoulder surgery: strengths and shortcomings. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007;16: 158–163.
16. Ozturk C, Uygur S, Lukaszuk M. Sheep as a large animal model for nerve regeneration studies. In: Siemionow MZ, editor. *Plastic and reconstructive surgery.* Chicago, IL: Springer; 2016. p. 506–511.
16. Güngör A, Adıgüzel S. Sıçan-Siyatik Sinir Anatomisi, Deney Koşulları. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2014;7(2):1-4
17. Akdağ R, Dalgıç A. Deneysel Siyatik Sinir Travma Modelleri. *Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Kitabı. Türk nöroşirürji derneği spinal ve periferik sinir cerrahisi öğretim ve eğitim grubu bülteni Nisan 2014 / sayı 63* S23-27
18. Çavuş UY, Yılmaz AY, Aytekin MN et al. Efficacy of N-acetylcysteine on neuroclinical, biochemical, and histopathological parameters in experimental spinal cord trauma: comparison with
19. *Eur J Trauma Emerg Surg* (2014) 40: 363–371
20. Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. The influence of magnitude and duration of Ezilme Tipi load on functional recovery of the peripheral nerve. *J Reconstr Microsurg* 9: 299-306, 1993.
21. Bridge PM, Ball DJ, Mackinnon SE, et al. Nerve Crush injuries: A model for axonotmesis. *Exp Neurol* 127: 284-90, 1994.
22. Sarikcioglu L, Ozkan O. Yasargil-Phynox aneurysm clip: a simple and reliable device for making a peripheral nerve injury. *Int J Neurosci* 2003;113(4):455-64
23. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000;87(2):149-58.
24. Denny-Brown D, Adams RD, et al. The pathology of injury to nerve induced by cold. *J Neuropathol Exp Neurol* 1945; 4:305-23.
25. Jia J, Pollock M. The pathogenesis of non-freezing cold nerve injury. Observations in the rat. *Brain* 1997;120(Pt 4):631-46
26. Kaya Y, Sarıkçıoğlu L. Sciatic Nerve Injury Models. *Türkiye Klinikleri J Neurol SpecialTopics*2014;7(2)
27. İncesu TK. İskemi-Reperfüzyon Modeli ve Motor Sinir İletimi ÖlçümTekniği. *TürkiyeKlinikleriJNeurol-SpecialTopics*2014;7(2).
28. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, Aköz T. Sinir Onarımı ve Graftleme (Literatürün Gözden Geçirilmesi). *T Klin J Med Sci* 2002, 22:428-437
29. Wu P, Spinner RJ, Gu Y, et al. Delayed repair of the peripheral nerve: A novel model in the rat sciatic nerve. *J Neurosci Methods* 214:37-44.
30. Ali SA, Rosko AJ, Hanks JE, et al. Effect of Motor versus Sensory Nerve Autografts on Regeneration and Functional Outcomes of Rat Facial Nerve Reconstruction. *Scientific RepoRts.* 2019. 9:8353
31. Karşıdağ S, Sevim KZ, Akçal A, et al. Deneysel sinir onarım teknikleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2014;7(2)
32. Battiston B, Titolo P, Ciclamini D, et al. Peripheral nerve defects: overviews of practice in Europe. *Hand Clin* 33(3):545–550.
33. Means KR, Rinker BD, Higgins JP, et al. A multicenter, prospective, randomized, pilot study of outcomes for digital nerve repair in the hand using hollow conduit compared with processed allograft nerve. *Hand* 11(2):144–151.
34. Panagopoulos GN, Megaloikononimos PD, Mavrogenis AF. The present and future for peripheral nerve regeneration. *Orthopedics.* 2017, 40(1): 141–156
35. Ray WZ, Mackinnon SE (2010) Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Exp Neurol*, 2010; 223(1): 77–85.
36. Menovsky T, Beek JF. Laser, fibrin glue, or suture repair of peripheral nerves: a comparative functional, histological, and morphometric study in the rat sciatic nerve. *J Neurosurg* 95:694-699.
37. Wieken K, Angioi-Duprez K, Lim A, et al. Nerve anastomosis with glue: comparative histologic study of fibrin and cyanoacrylate glue. *J Reconstr Microsurg*, 200319:17-20.
38. Adel M, Abdo Elgamel D, Bakry R, et al. Suture versus fibrin glue microneural anastomosis of the femoral nerve in Sprague Dewly rat model. A comparative experimental assessment of the clinical, histological and statistical features. *Acta Chir Plast.* 2017; 59:65-71
39. Tajziehchi M, Heidari MH, Bushehri A, et al. Stimulation Effect of Low Level Laser Therapy on Sciatic Nerve Regeneration in Rat. *J Lasers Med Sci* 20178(1): s32-37
40. Daeschler SC, Harhaus L, Schoenle P, et al. Ultrasound and shock-wave stimulation to promote axonal regeneration following nerve surgery: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Scientific RE-PORTS.* (2018) 8:3168

41. Oğuzhanoglu A. Sıçanda Tek-Lif Elektromiyografisi (Jitter Ölçüm) Tekniğı. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2014;7(2)
42. Akakın D, Kolbaşı B. Periferik Sinir Çalışmalarında Histolojik İncelemeler: Morfometrik Analiz ve Sinir Lifi Ayırma (Teasing) Yöntemi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2014;7(2)
43. Geuna S, Gigo-Benato D, Rodrigues Ade C. On sampling and sampling errors in histomorphometry of peripheral nerve fibers. Microsurgery 2004;24(1):72-6
44. Silva APDD, Jordão CER, Fazan VPS. Peripheral nerve morphometry: comparison between manual and semiautomated methods in the analysis of a small nerve. J Neurosci Methods 2007;159(1):153-7.