



Sinir iyileşmesinde biyolojik hızlandırıcılar

Biological accelerators for nerve healing

Zeynel Mert Asfuroğlu¹, Fehmi Volkan Öztuna²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Mersin

²VM Medical Park Mersin Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Mersin

Ortopedi ve travmatoloji pratiğinde çevresel sinir yaralanmaları sinir sistemini ilgilendiren rahatsızlıklar içerisinde sık görülen bir durumdur. Gelişen mikrocerrahi tekniklere karşın, sinir yaralanması sonrası duyu ve motor görevlerin tam olarak iyileşmesi her zaman sağlanamamaktadır. Biyomühendislik alanındaki gelişmelere paralel olarak sinir iyileşmesinde kullanılacak biyolojik hızlandırıcılar ile ilgili deneysel ve öncü klinik çalışmalar dikkat çekmektedir. Sinir kanalları, sinir hücresi oluşumunu artırıcı maddeler, Schwann hücresi, kök hücre ve trombosit zengin plazma bu hızlandırıcılara örnek olarak verilebilir. Biyolojik hızlandırıcıların etki yolunu anlayabilmek için sinir iyileşmesinin hücresel temellerinin bilinmesi gerekmektedir. Bahsedilen yöntemlerin sinir iyileşmesini artırıcı etkileri deneysel olarak kanıtlanmış olmasına rağmen, klinik çalışmaların sayısı yetersizdir. İlerleyen zamanlarda bu konu başlığı altında anlatılan biyolojik hızlandırıcı seçeneklerine yenilerinin de ekleneceği ve klinik çalışmaların sayısının artacağı öngörülmektedir.

Anahtar sözcükler: sinir yaralanması; sinir iyileşmesi; biyolojik hızlandırıcılar

Peripheral nerve injuries are common condition among the disorders related to the nervous system in orthopedics and traumatology daily practice. Despite developing microsurgical techniques, complete recovery of sensory and motor functions is not always achieved. In parallel with the developments in the field of bioengineering, experimental and pre-clinical studies about biological accelerators draw attention. Nerve conduits, neurotrophic factors, Schwann cells, stem cells and platelet-rich plasma are the most used biological accelerators. In order to understand the pathway of biological accelerators, it is necessary to know the cellular basis of nerve healing process. Although the nerve healing enhancing effects of the mentioned methods have been experimentally proven, the number of clinical studies is insufficient. It is foreseen that in the future, new substances will be added to the biological accelerator options described under this topic and the number of clinical studies will increase.

Key words: nerve injury; nerve healing; biological accelerators

SİNİR HÜCRE YAPISI VE SİNİR İYİLEŞMESİNİN HÜCRESEL TEMELİ

İnsan vücudundaki sinirler merkezi ve çevresel sinirler olmak üzere iki ana bölüme ayrılmaktadır. Merkezi sinir sistemini, beyin ve omurilik yapısı içerisindeki sinirler oluştururken çevresel sinir sistemini ise merkezi sinir sisteminden çıkan ve kas-organ gibi son hedefe kadar giden tüm sinirler oluşturur. Ortopedi ve travmatoloji pratiğinde karşılaşılan sinir yaralanmalarının çoğu çevresel tipte sinir yaralanmalarıdır.

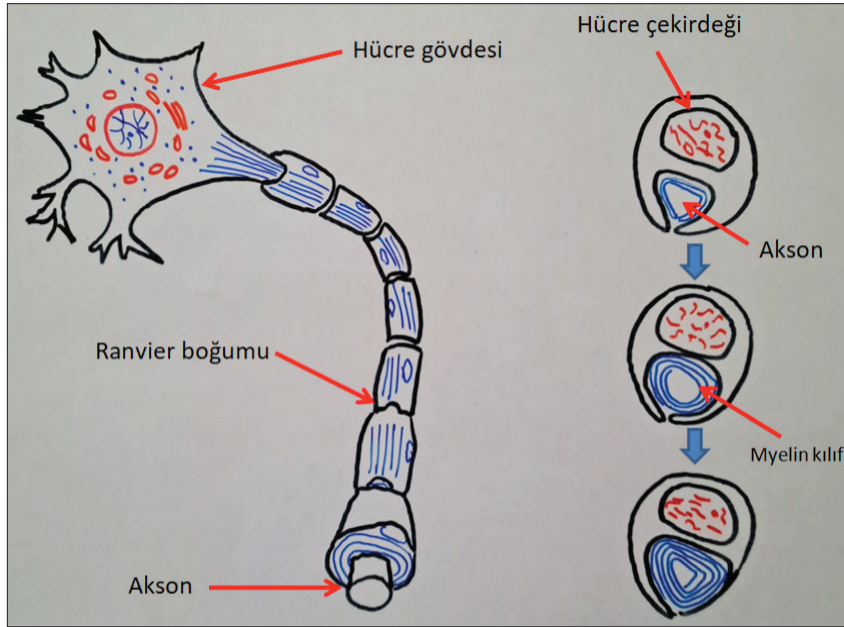
Çevresel sinirler; hücre gövdesi ve sinirle omurilik veya son hedef organ arasında bağlantı kuran aksonlar

içeren uyarılabilir yapılardır. Hücre gövdesi çekirdek ve hücresel metabolizma için gerekli olan organellerden oluşmaktadır. Sinir hücreleri nörotransmitterler aracılığı ile biyokimyasal olarak veya iyon değişimi yoluyla elektriksel olarak birbirleriyle iletişim kurarlar. Sinirler arası iletim bir sinir hücresinin akson ucundan başlar, sinaptik aralığı kateder ve komşu hücrenin dentritik uçlarıyla iletim alınır. Schwann hücreleri çevresel sinirler için miyelin kılıf oluşturmakla görevli hücrelerdir. Bu hücreler hasarlı sinir dokusunun iyileşmesinde önemli görevleri olan büyüme faktörü-B, beyin kökenli büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1, eritropoetin gibi maddeleri üretebilmektedir. Schwann

İletişim / Contact: Dr. Öğretim Üyesi Zeynel Mert Asfuroğlu • **E-posta / E-mail:** z.mert.asfuroglu@gmail.com

ORCID iD: Zeynel Mert Asfuroğlu, 0000-0001-8796-4133 • Fehmi Volkan Öztuna, 0000-0002-8234-1137

Geliş / Received: 19 Eylül 2022 • **Revizyon / Revised:** 8 Kasım 2022, 22 Kasım 2022 • **Kabul / Accepted:** 29 Kasım 2022



Şekil 1. Sinir hücresi yapısı ve miyelin kılıf oluşumu.

hücreleri arasındaki boşluklar Ranvier boğumu olarak adlandırılmaktadır.^[1-3] (Şekil 1)

Çevresel sinir yaralanmaları iki farklı sınıflama yöntemiyle tanımlanmaktadır. İletimin bozulmadığı ancak miyelin kılıfın zarar gördüğü durum "nöropraksi", hem miyelin kılıfın hem aksonların zarar gördüğü ancak endonöryumun sağlam kaldığı durum "aksonotmezis", sinir dokusunun tamamen koptuğu durum ise "nörotmezis" olarak adlandırılmaktadır.^[4,5] (Tablo 1)

Herhangi bir sebeple yaralandığında etkilenen sinirin proksimal ve distal uçlarında birtakım değişiklikler mey-

dana gelir. Proksimalde geriye dönük (retrograd) dejenerasyon, hücre gövdesinin hacminde artış, hücre çekirdeği ve sitoplazma yapısında bozulmalar görülür.^[2]

Aksonotmezis ve nörotmezis tipi yaralanmalardan sonra hücre gövdelerinin birbirleriyle teması kaybolur. Yapılan hücresel çalışmalarda akson hasarı olan bölgede ilk tepki olarak geçici kalsiyum artışı olduğu, kısa bir duraklama sonrasında distal güdükte bulunan sinir hücrelerindeki sitoplazma ve mitokondrilerde kalsiyum artışının devam ettiği kanıtlanmıştır.^[6] Kalsiyum hücresel protein yıkımını ve aksonal bozulmayı tetiklemektedir. Schwann hücreleri ise miyelin kılıfları fagosite ederek

Tablo 1. Çevresel sinir yaralanması sınıflandırılması^[4,5]

Seddon	Sunderland	Yaralanma Türü	İyileşme İhtimali
Nöropraksi	Tip 1	Sınırlı miyelin hasarı	Cerrahi onarım yapılmadan tamamen iyileşir (1 gün-3 ay arası).
	Tip 2	Akson hasarı, endonöryum, perinöryum ve epinöryum sağlam	Cerrahi onarım yapılmadan tamamen iyileşir (2-4 ay).
Aksonotmezis	Tip 3	Akson ve endonöryum hasarı, perinöryum ve epinöryum sağlam	Cerrahi onarım yapılmadan iyileşme tam olmayabilir.
	Tip 4	Akson, endonöryum ve perinöryum hasarı, epinöryum sağlam	Cerrahi onarım olmadan iyileşmez.
Nörotmezis	Tip 5	Sinir bütünlüğü tamamen kaybolmuş.	Cerrahi onarım olmadan iyileşmez.

bu bozulmaya katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak yaralanmadan sonra 7-21 gün içerisinde öne doğru (*anterograd-distal*) ilerleyen bu bozulmaya “Wallerian dejenerasyon” adı verilmektedir. Sinir yaralanması sonrasında bu bozulmayı engelleyebilmek için distal güdükteki sinir hücrelerinde miyelin ilişkili genler baskılanır; akson üretimiyle ilişkili genler ise artar.^[6]

Sinir iyileşmesi için hasarlı endonöral tüplerin aksonlara iletim yolu sağlayabilecek bir “iskele” şeklinde yeniden oluşması gerekmektedir. Sinirin tam olarak kopmadığı durumlarda ya da iyi bir cerrahi onarımdan sonra aksonlar endonöral tüpler içerisinde esas olarak distal güdüğe bir miktar da proksimal güdüğe doğru yol alır. Bu şekilde tekrar uyarılabilir bir “kablo” yapısı yeniden inşa edilmiş olur. Sinir yapısı içerisinde “duyu” ve “motor” lifler farklılık göstermektedir. İyileşme sırasında sinir hücrelerinin tekrar uyarılabilir duruma gelebilmeleri için duyu liflerinin duyu liflerine, motor liflerin ise motor liflerine yönelmesi gerekmektedir. Yanlış yönelim fonksiyon ve duyu kaybına yol açabilmektedir.^[7]

SİNİR YARALANMASI SONRASI BİYOLOJİK HIZLANDIRICI SEÇENEKLERİ

Sinir liflerinin bütünlüğünün tamamen bozulduğu yaralanma tiplerinde cerrahi onarım gerekmektedir. Doğrudan onarım en sık kullanılan yöntemdir. Ancak sinir uç uca gelmiyorsa ya da gerginlik mevcutsa greftle onarım tercih edilmelidir.^[8] Sinir iyileşmesinde en önemli konu sinirin uyardığı kas dokusunda tekrar uyarılama (denervasyon) durumunun engellenmesidir. Teorik olarak hedef kas dokularının 12-18 ay içerisinde tekrar uyarılabilir (reinerve) duruma gelebildiği belirtilmektedir, ancak pratik uygulamada sürenin bu kadar uzun tutulmaması ve sinir tamirinin yaralanmadan sonra en geç 6-12 ay içerisinde yapılması önerilmektedir.^[9]

Sinir onarımlarından sonra özellikle doğrudan onarım yapılamadığı durumlarda sinir dokusunun yeniden yapılanma süreci zor olmaktadır. Biyomühendislik ve biyoteknoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak sinir dokusunun iyileşmesini arttıran biyolojik yöntemlerle ilgili çalışmalar son yıllarda oldukça önemli hâle gelmiştir. Sinir iyileşmesinde kullanılabilecek çok sayıda biyolojik hızlandırıcı tanımlanmıştır. Sinir kanalları, sinir hücreleri oluşumunu arttırıcı maddeler, Schwann hücresi, kök hücre ve trombosit zengin plazma sinir iyileşmesinde kullanılabilecek olan biyolojik hızlandırıcı seçenekleri arasında öne çıkan maddelerdir (Tablo 2).

Sinir Kanalları (SK)

Doğrudan onarımın yapılamadığı durumlarda sinir greftlerine benzer şekilde sinir uçları arasındaki boşlukta iletilen bir tüp kullanımıyla sinir iyileşmesi için uygun olan biyolojik ortam sağlanabilmektedir. Sinir kanalı fikri 1800’lü yıllarda ortaya çıkmış olmasına rağmen, biyo-emilir maddelerin kullanıldığı örnekler 1988 yılında tanımlanmıştır.^[11,12] Kanallar biyolojik ve yapay olarak iki ana gruba ayrılır.

Biyolojik kanallar içinde ortopedi ve travmatoloji pratiğinde en sık kullanılan otojen venöz kanallardır (OVK). Otojen venöz kanallar 3 cm’den az defektlerde kullanılabilir. Kıvrılma ve bozulma riski, venöz kapakçıkların sinir iyileşmesini olumsuz etkileyebileceği fikri bu kanalların istenmeyen özellikleridir.^[13,14] Amniyotik membran, kas lifleri ve tendon greftleri de deneysel olarak çalışılan diğer dokulardır.^[15-18]

Yapay sinir kanalları, biyo-emilemez ve biyo-emilir olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Biyo-emilemez olarak en sık kullanılan kanallar; silikon tüp, elastomer hidrojel, polietilen, akrilik polimer ve paslanmaz çeliktir.^[19,20] Bu maddele-

Tablo 2. Sinir iyileşmesinde biyolojik hızlandırıcıların sınıflandırılması^[10]

Sinir Kanalları		Sinir Oluşumunu Arttırıcı Maddeler	Schwann Hücresi	Kök Hücre	Trombosit Zengin Plazma
Biyolojik	Yapay	Hepatosit büyüme faktörü, adrenokortikotropik hormon, damar endotelial büyüme faktörü, selekoksib, deksametazon, insülin benzeri büyüme faktörü	Kök hücre kökenli, deneysel modeller	Kemik iliği, yağ doku, amniyon, umbilikal kord, dış pulpası, iskelet kası, olfaktör sinir, kıl folikülü, deri	Yara sahasına uygulama, hedef kas dokusuna uygulama
	Biyoeemilir				
Ven, amniyotik membran, kas lifleri, tendon	Biyoeemilmez				
	Hiyalüronik asit, aljinat, poliglitolik asit, Poli-L-laktid glikolik asit, jelatin, kollajen, polyeaterdir.				
	Silikon tüp, elastomer hidrojel, polietilen, akrilik polimer, paslanmaz çeliktir.				

rin yabancı cisim tepkisi riski, kronik iltihap riski ve elastik yapıda olmama gibi istenmeyen özellikleri mevcuttur. İkinci bir girişimle çıkarılmaları gerekebilir. Bu nedenlerle günümüzde çok tercih edilmemektedirler. Biyo-emilir olarak en sık kullanılan kanallar hiyalüronik asit, aljinat, poliglukolik asit, Poli-L-laktid glikolik asit, jelatin, kollajen ve polyesterdir.^[21-24] Biyoemilir kanallar gözenekli yapıdadır ve mekanik gerilmelere dayanıklıdır. Vücutta yabancı cisim oluşturma riski olmadığından daha güvenilirdir.

Battiston ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada dijital sinir onarımında poliglukolik asit ile kas-ven karışımı biyolojik SK yapısı karşılaştırılmış ve sinir iyileşmesinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.^[25] Haug ve ark. ise kollajen kanal kullanılan dijital sinir onarımlarında 2,6 cm'ye kadar olan defektlerde bile iyi sonuçlar alındığını bildirmişlerdir.^[26]

Sinir Hücresi Oluşumunu Arttırıcı Maddeler

Bu maddeler tek başına bir ilaç olarak kullanılabilceği gibi SK ile birlikte de kullanılabilir. Hepatosit büyüme faktörü (HBF), adrenokortikotropik hormon (AKTH), damar endotelial büyüme faktörü (DEBF), selekoksib, deksametazon ve insülin benzeri büyüme faktörü (İBF) canlı ve cansız ortamda yapılan çalışmalar ile etkileri kanıtlanmış sinir hücresi oluşumunu arttırıcı maddelerdir.^[10,27-29] Mohammedi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmalarda HBF'nin ve AKTH'nin silikon SK ile birlikte kullanıldığında sıçan siyatik sinirlerinde iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir.^[30,31] Emel ve ark. ise siyatik sinir ezilme yaralanması modelinde İBF'nin etkili olduğunu belirtmişlerdir.^[32] Bunların dışında FK506 organ nakillerinden sonra immünite baskılayıcı olarak kullanılan bir T-hücre engelleyicisidir. FK506'nın akson yeniden yapılanmasında etkili olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur.^[33]

Schwann Hücresi

Schwann hücreleri Wallerian dejenerasyonu sonucunda oluşan hücresel yıkıntıların temizlenmesi ve yeni aksonların oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Bu hücreler salgıladıkları büyüme faktörleriyle sinir iyileşmesi için iskele görevi görmektedir. Weber ve Mackinnon tarafından 2005 yılında yazılan makalede Schwann hücreli SK'larının kullanıma girebileceği belirtilmiştir.^[34] Levi ve ark. ise laboratuvar ortamında kök hücre kullanılarak elde edilen Schwann hücrelerini defektli siyatik sinirlerde kullanmışlar ve bunun etkili olduğunu bildirmişlerdir.^[35]

Kök Hücre

Son yıllarda hücre mühendisliği çalışmalarının artmasıyla kök hücrelerin sinir iyileşmesinde etkili olduğu

kanıtlanmıştır. Kök hücreler kemik iliği, yağ doku, amniyon, umbilikal kord, diş pulpası, iskelet kası, olfaktör sinir, kıl folikülü, deri kaynaklı olabilir. Kök hücreler salgıladıkları büyüme faktörleriyle yeni damar oluşumunu arttırır ve yara dokusu oluşumunu engeller. Yapılan deneysel çalışmalarda kök hücrelerin iltihabi durum sonrası gelişmesi muhtemel olan sitotoksisiteyi azalttığı kanıtlanmıştır.^[36] Kök hücrelerin sinir iyileşmesi üzerine etkileriyle ilgili yapılmış olan deneysel çalışma sayısı oldukça fazla olmasına rağmen klinik çalışma sayısı çok azdır. Kök hücreler Schwann hücrelerine farklılaştırılıp bu hâliyle sinir doku içine nakledilebileceği gibi doğrudan yaralanma alanına kök hücre uygulanarak canlı ortamda Schwann hücrelerine farklılaşması da sağlanabilir.^[35,37] Kök hücre üretimi ve kullanımı sırasında kanuni olarak birtakım zorluklar mevcuttur. İlerleyen yıllarda bu zorlukların aşılmasıyla kök hücre tedavisinin sinir yaralanmalarında daha fazla kullanılacağı öngörülmektedir.^[36,38]

Trombositten Zengin Plazma

Sinir iyileşmesiyle ilgili yapılan deneysel çalışmalar ve hayvan deneyi modellerinde trombositten zengin plazmanın (TZP) yaralanma sahasında yeniden damarlanmayı hızlandırdığı, aksonal çoğalma sağladığı ve enflamasyonu engellediği bildirilmiştir.^[39,40] Bunlara ek olarak TZP'nin yaralanan sinirin hedef kas kitlesine uygulandığında kas bozulmasını engelleyebileceği de öne sürülmektedir.^[41] Trombositten zengin plazmanın karpal tünel sendromu vakalarında kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Shen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada karpal tünel olgularında TZP'nin steroid uygulamasından daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir.^[42] Vaka takdimi düzeyinde yapılan çalışmalarda ise TZP'nin radial sinir ve ulnar sinirin travmatik yaralanmalarında da etkili olduğu belirtilmiştir.^[43,44] Trombositten zengin plazma, her ne kadar ortopedi ve travmatolojinin diğer alanlarında sıklıkla kullanılıyor olsa da sinir iyileşmesinde rutin kullanımı için henüz yeterli düzeyde klinik çalışma bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lundberg G, Dahlin LB. Structure and function of peripheral nerve. In: Gelberman RH, editor. Operative nerve repair and reconstruction. Philadelphia: Lippincott; 2004. p. 25-9.
2. Campana WM. Schwann cells: Activated peripheral glia and their role in neuropathic pain. Brain Behav Immun 2007;21(5):522-7. [Crossref](#)
3. King R. Microscopic anatomy: normal structure. Handb Clin Neurol 2013;115:7-27. [Crossref](#)
4. Seddon HJ. A classification of nerve injuries. Br Med J 1942;2(4260):237-9. [Crossref](#)

5. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 1951;74(4):491-516. [Crossref](#)
6. Vargas ME, Yamagishi Y, Tessier-Lavigne M, Sagasti A. Live imaging of calcium dynamics during axon degeneration reveals two functionally distinct phases of calcium influx. *J Neurosci* 2015;35(45):15026-38. [Crossref](#)
7. De Ruitter GCW, Spinner RJ, Verhaagen J, Malessy MJA. Misdirection and guidance of regenerating axons after experimental nerve injury and repair. *J Neurosurg* 2014;120(2):493-501. [Crossref](#)
8. Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(23):2144-51. [Crossref](#)
9. Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, Di Scipio F, Tos P, Czaja K, et al. Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol* 2009;87:27-46. [Crossref](#)
10. Fowler JR, Lavasani M, Huard J, Goitz RJ. Biologic strategies to improve nerve regeneration after peripheral nerve repair. *J Reconstr Microsurg* 2015;31(4):243-8. [Crossref](#)
11. Dellon AL, Mackinnon SE. An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast Reconstr Surg* 1988;82(5):849-56. [Crossref](#)
12. Konofaos P, Ver Halen JP. Nerve repair by means of tubulization: Past, present, future. *J Reconstr Microsurg* 2013;29(3):149-64. [Crossref](#)
13. Doolabh VB, Hertl MC, Mackinnon SE. The role of conduits in nerve repair: A review. *Rev Neurosci* 1996;7(1):47-84. [Crossref](#)
14. Chiu DT, Strauch B. A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less. *Plast Reconstr Surg* 1990;86(5):928-34. [Crossref](#)
15. Mohammad J, Shenaq J, Rabinovsky E, Shenaq S. Modulation of peripheral nerve regeneration: A tissue-engineering approach. The role of amnion tube nerve conduit across a 1-centimeter nerve gap. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(2):660-6. [Crossref](#)
16. Meek MF, Varejão ASP, Geuna S. Use of skeletal muscle tissue in peripheral nerve repair: Review of the literature. *Tissue Eng* 2004;10(7-8):1027-36. [Crossref](#)
17. Brandt J, Dahlin LB, Lundborg G. Autologous tendons used as grafts for bridging peripheral nerve defects. *J Hand Surg Br* 1999;24(3):284-90. [Crossref](#)
18. Yılmaz MM. Periferik sinir defekt onarımında biyolojik kondüit modeli: De-epitelize insan amniyotik membranı ve adipöz kökenli mezenkimal kök hücre tabakası içeren sinir kondüit modelinin sinir iyileşmesine etkisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2020.
19. Ciardelli G, Chiono V. Materials for peripheral nerve regeneration. *Macromol Biosci* 2006;6(1):13-26. [Crossref](#)
20. Yucel D, Torun Kose G, Hasirci V. Polyester based nerve guidance conduit design. *Biomaterials* 2010;31(7):1596-603. [Crossref](#)
21. Zhang H, Wei YT, Tsang KS, Sun CR, Li J, Huang H, et al. Implantation of neural stem cells embedded in hyaluronic acid and collagen composite conduit promotes regeneration in a rabbit facial nerve injury model. *J Transl Med* 2008;6:67. [Crossref](#)
22. Kim MS, Kim G. Three-dimensional electrospun polycaprolactone (PCL)/alginate hybrid composite scaffolds. *Carbohydr Polym* 2014;114:213-21. [Crossref](#)
23. Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A. Advances in peripheral nervous system regenerative therapeutic strategies: A biomaterials approach. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016;65:425-32. [Crossref](#)
24. Chen Y-S, Chang J-Y, Cheng C-Y, Tsai F-J, Yao C-H, Liu B-S. An in vivo evaluation of a biodegradable genipin-cross-linked gelatin peripheral nerve guide conduit material. *Biomaterials* 2005;26(18):3911-8. [Crossref](#)
25. Battiston B, Geuna S, Ferrero M, Tos P. Nerve repair by means of tubulization: Literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair. *Microsurgery* 2005;25(4):258-67. [Crossref](#)
26. Haug A, Bartels A, Kotas J, Kunesch E. Sensory recovery 1. year after bridging digital nerve defects with collagen tubes. *J Hand Surg Am* 2013;38(1):90-7. [Crossref](#)
27. Mohammadi R, Amini K, Yousefi A, Abdollahi-Pirbazari M. Local effect of celecoxib on peripheral nerve repair combined with silicone tubulization in rat. *Chin J Traumatol* 2013;16(5):265-71.
28. Mohammadi R, Ahsan S, Masoumi M, Amini K. Vascular endothelial growth factor promotes peripheral nerve regeneration after sciatic nerve transection in rat. *Chin J Traumatol* 2013;16(6):323-9.
29. Mohammadi R, Azad-Tirgan M, Amini K. Dexamethasone topically accelerates peripheral nerve repair and target organ reinnervation: A transected sciatic nerve model in rat. *Injury* 2013;44(4):565-9. [Crossref](#)
30. Mohammadi R, Masoumi-Verki M, Ahsan S, Khaleghjoo A, Amini K. Improvement of peripheral nerve defects using a silicone conduit filled with hepatocyte growth factor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(6):673-9. [Crossref](#)
31. Mohammadi R, Yadegarazadi MJ, Amini K. Peripheral nerve regeneration following transection injury to rat sciatic nerve by local application of adrenocorticotrophic hormone. *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42(6):784-9. [Crossref](#)
32. Emel E, Ergün SS, Kotan D, Gürsoy EB, Parman Y, Zengin A, et al. Effects of insulin-like growth factor-I and platelet-rich plasma on sciatic nerve crush injury in a rat model. *J Neurosurg* 2011;114(2):522-8. [Crossref](#)
33. Navarro X, Udina E, Ceballos D, Gold BG. Effects of FK506 on nerve regeneration and reinnervation after graft or tube repair of long nerve gaps. *Muscle Nerve* 2001;24(7):905-15. [Crossref](#)
34. Weber RV, Mackinnon SE. Bridging the neural gap. *Clin Plast Surg* 2005;32(4):605-16. [Crossref](#)

35. Levi AD, Burks SS, Anderson KD, Dididze M, Khan A, Dietrich WD. The use of autologous Schwann cells to supplement sciatic nerve repair with a large gap: First in human experience. *Cell Transplant* 2016;25(7):1395-403. [Crossref](#)
36. Kubiak CA, Grochmal J, Kung TA, Cederna PS, Midha R, Kemp SWP. Stem-cell-based therapies to enhance peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 2020;61(4):449-59. [Crossref](#)
37. Gersey ZC, Burks SS, Anderson KD, Dididze M, Khan A, Dietrich WD, et al. First human experience with autologous Schwann cells to supplement sciatic nerve repair: Report of 2 cases with long-term follow-up. *Neurosurg Focus* 2017;42(3):2. [Crossref](#)
38. Mathot F, Shin AY, Van Wijnen AJ. Targeted stimulation of MSCs in peripheral nerve repair. *Gene* 2019;710:17-23. [Crossref](#)
39. Kim JY, Jeon WJ, Kim DH, Rhyu IJ, Kim YH, Youn I, et al. An inside-out vein graft filled with platelet-rich plasma for repair of a short sciatic nerve defect in rats. *Neural Regen Res* 2014;9(14):1351-7. [Crossref](#)
40. Takeuchi M, Kamei N, Shinomiya R, Sunagawa T, Suzuki O, Kamoda H, et al. Human platelet-rich plasma promotes axon growth in brain-spinal cord coculture. *Neuroreport* 2012;23(12):712-6. [Crossref](#)
41. Wang S, Liu X, Wang Y. Evaluation of platelet-rich plasma therapy for peripheral nerve regeneration: A critical review of literature. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:808248. [Crossref](#)
42. Shen YP, Li TY, Chou YC, Ho TY, Ke MJ, Chen LC, et al. Comparison of perineural platelet-rich plasma and dextrose injections for moderate carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, single-blind, head-to-head comparative trial. *J Tissue Eng Regen Med* 2019;13(11):2009-17. [Crossref](#)
43. García de Cortázar U, Padilla S, Lobato E, Delgado D, Sánchez M. Intraneural platelet-rich plasma injections for the treatment of radial nerve section: A case report. *J Clin Med* 2018;7(2):13. [Crossref](#)
44. Foy CA, Micheo WF, Kuffler DP. Functional recovery following repair of long nerve gaps in senior patient 2.6 years posttrauma. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2021;9(9):3831. [Crossref](#)