

# Elektroeğrilmiş Nanoliflerin Sinir Kılavuz Kanalı Uygulamalarında Kullanımı

## Electrospun Nanofibers on Applications of Nerve Guide Channel

Cansu Güneş<sup>1</sup>, Ahmet Avcı<sup>1</sup>, Muhammet Üsâme Özic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya, Türkiye  
{cansu.gunes, ahmetavci, muozic}@erbakan.edu.tr

**Özetçe**—Hasarlı sinirlerin onarımı için geliştirilen tedavi edici yöntemler çoğu zaman yeterli iyileşme sağlayamamaktadır. Doku mühendisliği iskele geliştirme prensiplerinin sinir doku rejenerasyonunda uygulanması ile birlikte sinir doku hasarlarında kullanılacak ideal sinir kılavuz kanalı geliştirilmesi için birçok araştırma yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Doğal hücre dışı matrisin topografyasını çoğunlukla taklit edebilen nano boyutlu lifli yapı iskelelerinin sinir doku onarımı için kullanımı ile ilgili umut vaat eden çalışmalar sürdürülmektedir. Elektroeğirme yöntemi ile nano boyutlu çaplara sahip lifler üretilebilir ve nanofiber sinir kanalları, fonksiyonunu kaybetmiş sinir boşluğuna yerleştirilerek nöron gelişimini ve yeniden büyüme sağlayabilir. Bu çalışma, nöronların yapışmasına, çoğalmasına ve nihayetinde sinir oluşturmaya izin verecek bir yapının üretilmesi için uygun biyomalzemeler ile doku iskelesi üretim tekniklerini içeren sinir doku mühendisliği stratejilerini ve klinik uygulamalarını özetlemektedir.

**Anahtar Kelimeler**—elektroeğirme; nanofiberler; periferik sinir sistemi; sinir kılavuz kanalı; sinir rejenerasyonu

**Abstract**—Therapeutic methods developed for the repair of damaged nerves often do not provide adequate recovery. Along with the application of tissue engineering principles in the nerve tissue regeneration, many researches have been made and are still in progress to develop an ideal nerve guide channel. Promising studies are ongoing for the use of nano-sized fibrous scaffolds for nerve tissue repair, which can mimic the topography of the natural extracellular matrix. With the electrospinning method, nanofibers can be produced and the nanofiber nerve channels enabling neuron development and regrowth can be placed in the nerve gap that has lost its function. This study summarizes nerve tissue engineering strategies and clinical practices, including biomaterials and tissue scaffold production techniques to produce a structure that allows neurons to adhere, multiply, and eventually form nerves.

**Keywords**—electrospinning; nanofibers; nerve guide channel; nerve regeneration; peripheral nervous system

### I. GİRİŞ

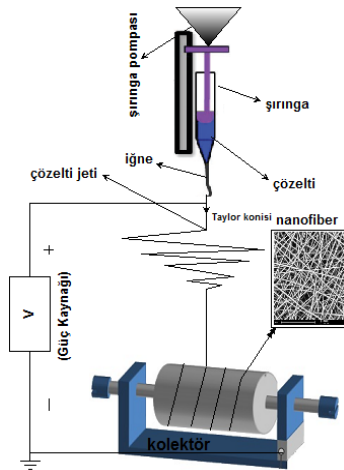
İnsan sinir sistemi, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki bileşene ayrılmıştır. MSS beyin ve omurilik tarafından oluşturulurken; PSS, sinirlerden ve MSS'yi organlara ve uzuvlara bağlayan sinir düğümlerinden meydana gelir [1]. Cerrahi dikiş yöntemi, PSS'de oluşan sinir yaralanmalarının sinir boşluğu küçük olduğunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat uçtan uca dikişlerle doğrudan onarılamayan periferik sinir hasarı önemli bir klinik problem olmaya devam etmektedir. Büyük boşluklu (>3 cm) sinir hasarlarını tedavi etmek için günümüzde "altın standart" olarak kabul edilen, sinir uçlarına yerleştirilerek aksonal büyüme teşvik etmek amacıyla uygulanan otograft nakillerinin kullanımı ise enfeksiyon ihtimali, donör sinir yetersizliği, donör bölgelerindeki potansiyel işlev kaybı, çoklu ameliyatların gerekliliği ve yetersiz fonksiyonel iyileşme sebeplerinden dolayı kısıtlıdır [2]. Sinir doku mühendisliği stratejileri ile üretilen sinir kılavuz kanalları (SKK) bitişik uçlar arasında bir köprü görevi görerek sinir rejenerasyonu sırasında yön rehberliği ve biyolojik destek sağlar. Yapay sinir kanallarının fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri kontrol edilebilir. Malzeme olarak sıklıkla meydana gelen bağışıklık tepkilerinin oluşumunu azaltmak için biyolojik olarak bozunabilir ve biyoyumlu malzemeler tercih edilir. İskele morfolojisi, mimarisi ve bileşenleri kontrol edilerek doku yenilenmesini desteklemek için uygun topografya ve biyokimyasal özelliklere sahip yapay sinir kanalları geliştirilebilir. İdeal bir doku iskelesi, hücre dışı matris (ECM) yapısını ve biyolojik fonksiyonlarını taklit edebilmeli, hücreleri ve dokuyu bir arada tutabilmelidir [3]. Bu sayede doku iskeleleri ile hücrelerin tutunup büyüyebileceği, çoğalabileceği, difüzyon vb. fonksiyonları yerine getirebileceği bir ortam oluşturulmuş olur. Bu bağlamda, nano ölçekli lifli yapı iskeleleri hücrelerin bu döngüyü sağlayabilmesi için elverişli bir ortam sağlayabilir. Nanofiberlerin iskele uygulamalarında yaygın olarak tercih edilme sebebi temel olarak nano boyutları ile ince lifli yapıları oluşturabilmesi; yüksek gözeneklilikleri ile çeşitli biyomoleküllerin eklenebilmesi için vücut

dokusu ortamlarının yapısal özellikleriyle yakından eşleşmesidir [4].

Bu çalışmada sırasıyla, nanofiber üretiminde yaygın olarak kullanılan elektroegirme yönteminden, sinir doku iskelelerinde kullanılan biyomalzemelerden, sinir doku iskelelerinin yapısından, kullanılan hücre kaynaklarından, sinir doku iskelelerinde biyokimyasal salınımından ve SKK'lerin klinik uygulamalarından bahsedilmektedir.

## II. NANOFİBERLERİN ELEKTROEGİRME YÖNTEMİ İLE ÜRETİMİ

Elektroegirme yöntemi; polimer, kompozit, metal ve seramik gibi malzemelerden sürekliliği olan nanometre ölçeğinde lif üretmek amacıyla kullanılan tek aşamalı, kısa zamanlı ve düşük maliyetli olması sebepleriyle sıklıkla kullanılan bir yöntemdir [5]. Elektroegirme, yüksek gerilimli bir elektrik alan kullanılarak elektrostatik kuvvetlerin yardımıyla lif eğrilmesi işlemidir. Bu işlem temel olarak Şekil 1'de gösterildiği gibi şırınga pompası, metalik bir iğneye bağlı cam veya plastik şırınga, yüksek voltajlı güç kaynağı ve iletken toplayıcıdan oluşan basit bir düzenek gerektirir. Bir elektroegirme işlemi şu aşamalardan oluşur: i) asılı damlacıkların elektrik yükü ile yüklenmesi, ii) iğne ucunda jet (Taylor konisi) oluşumu, iii) sabit jetin inceltilmesi, iv) nanometre boyutlarında çap küçülmesine neden olan jet kararlılığının başlaması, v) nanofiberlerin farklı formlarda kolektörde toplanması [6].



Şekil 1. Elektroegirme düzeneği şematik gösterimi.

## III. SİNİR DOKU REJENERASYONU İÇİN DOKU İSKELESİ TASARIMLARI

İdeal bir nöral iskele, biyoyumluluk, biyobozunurluk, geçirgenlik, biyomekanik özellikler ve yüzey özellikleri gibi birçok biyolojik ve fizikokimyasal gereksinimi karşılamalıdır. İdeal sinir doku iskelesi şu fonksiyonları yerine getirmeyi amaçlar: (1) filizlenen aksonları sinir güdüğüne doğru yönlendirmek, (2) yenilenen sinir lifleri için yeterli

mekanik desteği sağlamak (3) hasarlı sinir güdüğü tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin difüzyonu için bir kanal; besinlerin ve atık ürünlerin değişimi için bir kanal duvarı görevi görmek, (4) akson rejenerasyonunu engelleyen lifli yara dokusunun infiltrasyonunu engellemek; ve (5) rejenerasyon için dış ve iç biyokimyasal etkilerin salınabilmesine elverişli bir ortam oluşturmak [7]. Bu gerekli özellikler esas olarak iskele malzemesi ve iskele mimarisi tarafından belirlenir.

### A. Sinir Doku İskelelerinde Kullanılan Biyomalzemeler

Bir sinir doku iskelesi, biyoyumlu malzemelerden meydana gelmelidir. Seçilen malzeme, hücreler ve sinir kanalı arasındaki biyokimyasal etkileşimi ve yapay kanalın fiziksel özelliklerini belirler. Uygun iskele malzemesinin araştırılması devam etmektedir ve birçoğu elektroegirme yöntemiyle denenmiştir. Biyomalzemeler genel olarak üç gruba ayrılabilir: 1) doğal malzemeler; 2) sentetik malzemeler; ve 3) kompozit malzemeler [8].

#### 1) Doğal Biyomalzemeler

Doğal malzemeler, hücre yapışması, hücre infiltrasyonu ve ECM yapısına benzerlikleri nedeniyle SKK üretimi için oldukça elverişlidir. Doğal malzemeler, ticari olarak doğrudan hayvanlardan, bitkilerden veya mikroorganizmalardan türetilir. Sentetik malzemelere oranla zayıf mekanik özellikleri ise SKK uygulamalarında kullanımlarını sınırlandırmıştır. Sinir doku mühendisliğinde kollajen, jelatin, trombin ve fibrinojen gibi protein bazlı veya selüloz, kitin, aljinat ve kitosan gibi polisakkarit esaslı doğal polimerler kullanılmıştır [9].

ECM'yi oluşturan kollajen, laminin ve fibronektin gibi çözünmeyen ECM molekülleri aksonların gelişiminde ve büyümesinde önemli bir rol oynar [10]. Özellikle Tip I kollajene dayanan NeuraGen®, Neuroflex™, NeuroMatrix™, NeuroWrap™ ve NeuroMend™ gibi ticari olarak üretilen birkaç FDA onaylı sinir kanalı vardır [11]. Ancak yüksek maliyet, yüksek sertlik ve düşük esneklik gibi zayıf mekanik özellikleri yeni arayışlara yol açmıştır. Kitosan, jelatin, fibronektin, keratin ve hyaluronik asit gibi diğer doğal maddeler de SKK'ler için geniş çapta incelenmiştir [12-17]. Kontrol edilebilir biyobozunurluk ve gelişmiş biyoyumluluk sağlarlar, ancak işlenmesindeki zorluklar, yetersiz mekanik destek, hızlı enzimatik bozulma dezavantajlarıdır [18].

#### 2) Sentetik Biyomalzemeler

Doğal malzemelerle karşılaştırıldığında sentetik polimerler; canlı dokudan elde edilmedikleri için kontaminasyon ve immünolojik reaksiyon riski daha düşüktür. Sentetik malzemeler genellikle belirli hücre reseptörleri aktive edemez ve bu nedenle tek başlarına aksonal büyüme veya hücre göçü gibi

olması istenen hücresel tepkileri ortaya çıkaramaz. Bu nedenle bu malzemelere destek hücrelerinin veya biyoaktif moleküllerin tutunmaları sağlanarak hücre çoğalması ve büyümesi teşvik edilebilir. Bu malzemelerin bozunma hızı ve mekanik özellikleri kontrol edilebildiği için sinir doku iskelelerinde kullanılmaktadır. Poli (glikolik asit) (PGA), poli (L-laktik asit) (PLLA), poli (kaprolakton) (PCL), poli (3-hidroksibutirat) (PHB) gibi polimerler ve bunların kopolimerleri elektroğrılmış iskelelerde uygulanmak için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır [19]. İdeal bir nöral iskele nörit büyümesini teşvik etmek için elektrik iletkenliğine ihtiyaç duyar. Polipirrol, polianilin ve politiyofen gibi bazı iletken polimerler, özel elektrik ve antioksidan özellikleri nedeniyle sinir doku yapı iskelelerinde kullanılmıştır [20-22].

Sentetik polimerlerden PGA, Neurotube® ticari adıyla FDA onaylı ilk sentetik SKK'dır [23]. Fakat, organik çözücülerdeki düşük çözünürlüğü, yüksek bozunma oranı ve asidik bozunma ürünleri sinir onarımındaki uygulamasını kısıtlamaktadır [24]. FDA onayı alan başka bir sentetik SKK ise ticari adı Neurolac® olan Poli(ε-kaprolakton)-ko-(DL-Laktik asit)'tir, ancak yüksek sertlik ve düşük esneklik özellikleri dezavantajlarıdır [25].

### 3) Kompozit malzemeler

Kompozit malzemeler hem doğal polimerler ve sentetik olanları; hem de farklı özellikteki iki sentetik veya doğal biyomalzemeyi birleştirerek farklı özelliklerin kombinasyonunu sağlar. Elektroğirme yönteminde uygun çözücüler seçilerek, sentetik veya doğal malzemeler aynı ortam içinde çözülebilir ve homojen nanokompozitler elde edilebilir. Bununla ilgili olarak; sentetik elektroğrılmış liflere biyopolimer dahil etme yönteminin nöral hücre davranışı üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada [26] elektroğirmenin diğer yöntemlere kıyasla hücre çoğalmasını ve nörit büyümesini artırma konusundaki etkinliği vurgulanmıştır.

#### B. Sinir Doku İskelelerinin Mimarisi

Sinir doku iskelesinin yapısı, SKK etkinliğini belirleyen önemli bir faktördür. SKK'lerin tasarımları Şekil 2'de gösterildiği gibi beş ana gruba ayrılabilir: (i) İçi boş / gözeneksiz tasarım (ii) Gözenekli tasarım (iii) Oluklu tasarım (iv) Çok kanallı tasarım ve (v) Fiber veya hidrojel dolgulu SKK'ler [9]. Nöral iskele basitçe, tek içi boş lümenine sahip tübüler bir yapıda imal edilebildiği gibi 30 mm'den uzun sinir boşluklarının onarımının sağlanması amacıyla temel iskele yapısından farklı modifikasyonlar da geliştirilmiştir.

Çok kanallı SKK'ler hücre bağlanması ve büyüme faktörlerinin bölgesel salınımı için daha büyük yüzey alanı sağlar ve bu nedenle daha büyük bir sinir boşluğunda rejenerasyonu daha iyi destekler fakat tek

lümenli SKK tasarımına göre önemli bir fayda göstermemektedir. Ancak geçirgenlik, esneklik ve bozunma hızı gibi bazı önemli özelliklerine de müdahale edilerek geliştirilebilir. Elektroğirme yöntemi ile çok kanallı iskele mimarisi geliştirilen bir çalışmada [27], tamamen elektroğrılmış liflerinden oluşan çok kanallı sinir kılavuzu tasarlanmıştır ve dondurarak kurutma yöntemlerine kıyasla kanal büyüklüğü ve düzenliliği üzerinde daha fazla kontrole sahip olunduğu gösterilmiştir.



Şekil 2. Farklı SKK Tasarımları [9].

Bu tasarımlara ek olarak, SKK'ler her bir fiber içindeki farklı alanları ilgili spesifik moleküller (Schwann hücreleri, büyüme faktörleri vs.) ile doldurularak tasarlanabilir. Tek içi boş SKK içindeki sinir rejenerasyonunu arttırmak için, farklı fiziksel formlarda (lifler, filamanlar, jel gibi) biyomalzeme bazlı dolgu maddesi eklenerek Schwann hücrelerinin bağlanması, çoğalması ve yer değiştirmesi desteklenebilir. İki bileşenin farklı alanlarda kapsüllenmesi, birden çok bileşimin farklı oranlarda salınımını kontrol etme fırsatı sunar [28]. Bazı çalışmalar, SKK lümenine sokulan liflerin, iç temas yönlendirmesini geliştirdiğini, sinir iskelesinin geçirgenliğini arttırdığını, rejenera sinir dokularının genel kesit alanını artırarak miyelinli aksonların oluşumunu çoğalttığını ve duyuşal fonksiyonel iyileşmeyi desteklediğini göstermektedir [7].

#### 1) Hücre Kaynakları

Periferik sinir hasarını onarmak için sadece nöral iskeleleri kullanmak küçük boşlukları yeniden oluşturulabilir, ancak uzun sinir boşluklarına destek hücreleri veya büyüme faktörleri dahil edilmedikçe tek başına nöral iskeleler yeterli olmaz. Yaralanma sinirine yerleştirilen destek hücreleri, sinir rejenerasyonunu kolaylaştırmak için büyüme faktörleri veya ECM molekülleri üretebilir. Schwann hücreleri, nöral kök hücreler, embriyonik kök hücreler ve kemik iliği stromal hücreleri en yaygın destek hücre kaynaklarıdır. Genel olarak, çok sayıda

çalışma, hücrelerin elektroğrılmış iskelelerinin eşsiz lifli mimarisine yanıt verdiğini göstermiştir [29-31].

## 2) Büyüme Faktörleri

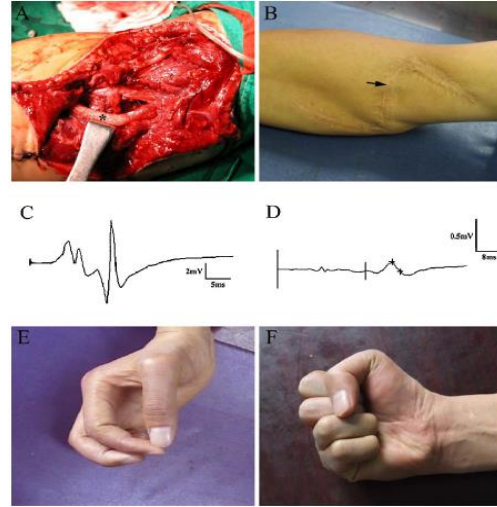
Büyüme faktörleri, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleme yeteneğine sahip, hücre tarafından üretilen çeşitli proteinleri ifade eder. Elektroğrılmış fiberler, ECM yapısına benzer morfolojileri ile biyokimyasal salınım aracı olarak da işlevselleştirilebilir. İstenilen boyutlardaki yüksek gözenekliliği ve yüksek yüzey / hacim oranı, hücresel bağlanma ve metabolizma ürünlerinin taşınmasını kolaylaştırır. Biyoaktif proteinler, aksonal büyümeyi teşvik ederek sinir sisteminin gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu nedenle biyoaktif proteinlerin elektroğrılmış fiberlere dahil edilmesi araştırılan diğer bir konudur. Sinir rejenerasyonu için en yaygın olarak kullanılan biyomoleküller sinir büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, ve nörotrofik faktörlerdir. Elektroğrılmış nanofiberler bu faktörlerin salınımı için bir dağıtım aracı olarak işlev görebilir. Elektroğrılmış nanofiber iskelelerin, nöral doku rejenerasyonunu arttırmak için etkinliğini kanıtlayan topografik ve biyokimyasal sinyalleri birleştiren biyofonksiyonel substratlar olarak kullanıldığı çalışmalar mevcuttur [32, 33].

## IV. SİNİR KILAVUZ KANALLARININ KLİNİK UYGULAMALARI

Sinir onarımında klinik kullanım için geliştirilen kollajen, PGA ve PCL ile yapılmış bozunabilen birkaç sinir kanalı 3. bölümde de bahsedildiği gibi FDA tarafından onaylanmıştır. Neuragen®, Neurotube® ve Neurolac® insan vücudu içinde test edilmiştir. Bir in vivo çalışma Neurotube™, Neurolac® ve Neuragen®'i 1 cm lezyonların tedavisi için otogreftlerle karşılaştırdığında, Neurac®'in otogreftlere benzer sonuçlar verirken, Neurotube®'in ezildiğini ve daha az fonksiyonel iyileşme sağladığını göstermiştir [34]. Neuragen® ve Neurotube™ ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, genellikle en fazla 3 cm uzunluğunda ve küçük çaplı lezyonların tedavisinde otogreftlerle karşılaştırılabilirliğini, daha geniş lezyonlarda veya daha büyük sinir hasarlarında sinir rejenerasyonunu garanti etmediğini göstermektedir [35]. Sinir kanallarının bozunma sürelerini inceleyen bir klinik çalışma, Neurolac®'in fare siyatik sinirine implantasyonundan sonra, emilmesinin 2 yıl içinde tamamlanmadığını göstermiştir [36].

Farklı biyomalzemelerden yapılmış ve lümen dolgu maddeleri ile kaplanmış doku mühendisliği sinir kanalları da klinik çalışmalara sokulmuştur. Örnek olarak; kitosan ve uzunlamasına PGA liflerini içeren bir SKK geliştirilip [37] 35 mm uzunluğunda bir medyan insan sinir hasarında uygulandığında sinir iyileşmesinin fonksiyonel olarak sağlandığı

görülmüştür. SKK yerleştirilmesi ve rejenerasyon aşamaları Şekil 3'de gösterilmektedir.



Şekil 3. (A) SKK (\*) ile onarılan sinir defektinin görünümü. (B) İmplantasyondan 36 ay sonra önkol ve dirseğin görünümü. (C), (D) İmplantasyondan 36 ay sonra kaydedilen kas aksiyon potansiyelleri (E) başparmak endeksinin fonksiyonel iyileşmesi ve (F) parmakların avuç içine bükülmesi [7].

## V. SONUÇLAR

Elektroğrılmış nanofiberlerin sergilediği üstün özellikler nörit büyümesinin kontrolünün sağlanması için oldukça elverişlidir. SKK'lerin imal edilmesi için elektroğirmenin potansiyel kullanımı, diğer birçok doku mühendisliği teknikleriyle (liflerin işlevselleştirilmesi, hücre destekleri vs.) birleştirilerek artırılabilir; liflerin bileşimi, morfolojisi ve yapısı kontrol edilebilir. Elektroğrılmış nanofiberlerin aksonal büyümeyi in vitro yönlendirebildiği ve destekleyebildiği kanıtlanmış olmasına rağmen çok az in vivo çalışma yapılmıştır. Elektroğrılmış nanofiber doku iskelelerinden oluşan sinir kanallarının in vivo olarak test edilmesine yönelik daha fazla araştırma yapılmalıdır. Ek olarak, kanal tasarımının iyileştirilmesi için uygun bir bozulma profiline, rejeneratif akson büyümesinin daha iyi yönlendirilmesi için fiber organizasyonunun optimizasyonuna, aksonal uzama ve yönlendirmenin daha da artırılması için daha farklı ipuçlarının uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Sinir kılavuz kanallarının nanofiberler kullanılarak etkinliğinin artırılması gelecekte olog sinir nakillerinin sayısını ve donör bölgesi morbiditesini azaltmaya, uzun sinir boşluklarının onarımına yardımcı olabilir.

## KAYNAKÇA

- [1] M. Afshari, *Electrospun nanofibers*. Woodhead Publishing, 2016.
- [2] C.-Y. Wang, K.-H. Zhang, C.-Y. Fan, X.-M. Mo, H.-J. Ruan, and F.-F. J. A. B. Li, "Aligned natural-synthetic polyblend nanofibers for peripheral nerve regeneration," vol. 7, no. 2, pp. 634-643, 2011.
- [3] Z.-M. Huang, Y.-Z. Zhang, M. Kotaki, S. J. C. s. Ramakrishna, and technology, "A review on polymer

- nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites," vol. 63, no. 15, pp. 2223-2253, 2003.
- [4] A. L. Andrad, *Science and technology of polymer nanofibers*. John Wiley & Sons, 2008.
- [5] N. Z. A. J. N. N.-S. A. Al-Hazeem, "Nanofibers and Electrospinning Method," 2018.
- [6] G. C. Rutledge and S. V. J. A. d. d. r. Fridrikh, "Formation of fibers by electrospinning," vol. 59, no. 14, pp. 1384-1391, 2007.
- [7] X. Gu, F. Ding, Y. Yang, and J. J. P. i. n. Liu, "Construction of tissue engineered nerve grafts and their application in peripheral nerve regeneration," vol. 93, no. 2, pp. 204-230, 2011.
- [8] G. Ciardelli and V. Chiono, "Materials for peripheral nerve regeneration," (in eng), *Macromol Biosci*, vol. 6, no. 1, pp. 13-26, Jan 5 2006.
- [9] S. J. A. B. Vijayavenkataraman, "Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods," 2020.
- [10] U. J. C. o. i. n. Rutishauser, "Adhesion molecules of the nervous system," vol. 3, no. 5, pp. 709-715, 1993.
- [11] B. D. Bushnell, A. D. McWilliams, G. B. Whitener, and T. M. J. T. J. o. h. s. Messer, "Early clinical experience with collagen nerve tubes in digital nerve repair," vol. 33, no. 7, pp. 1081-1087, 2008.
- [12] Y. Yang *et al.*, "Fabrication and properties of a porous chitin/chitosan conduit for nerve regeneration," vol. 26, no. 23, pp. 1793-1797, 2004.
- [13] E. Gámez, Y. Goto, K. Nagata, T. Iwaki, T. Sasaki, and T. J. C. t. Matsuda, "Photofabricated gelatin-based nerve conduits: nerve tissue regeneration potentials," vol. 13, no. 5, pp. 549-564, 2004.
- [14] I. Whitworth, R. Brown, C. Dore, C. Green, and G. J. J. o. H. S. Terenghi, "Orientated mats of fibronectin as a conduit material for use in peripheral nerve repair," vol. 20, no. 4, pp. 429-436, 1995.
- [15] Y. Yang *et al.*, "Development and evaluation of silk fibroin-based nerve grafts used for peripheral nerve regeneration," vol. 28, no. 36, pp. 5526-5535, 2007.
- [16] P. J. Apel *et al.*, "Peripheral nerve regeneration using a keratin-based scaffold: long-term functional and histological outcomes in a mouse model," vol. 33, no. 9, pp. 1541-1547, 2008.
- [17] H. Zhang *et al.*, "Implantation of neural stem cells embedded in hyaluronic acid and collagen composite conduit promotes regeneration in a rabbit facial nerve injury model," vol. 6, no. 1, p. 67, 2008.
- [18] T. W. Hudson *et al.*, "Optimized acellular nerve graft is immunologically tolerated and supports regeneration," vol. 10, no. 11-12, pp. 1641-1651, 2004.
- [19] S. Wang and L. Cai, "Polymers for Fabricating Nerve Conduits," *International Journal of Polymer Science*, vol. 2010, p. 138686, 2010/10/14 2010.
- [20] J. Y. Lee, C. A. Bashur, A. S. Goldstein, and C. E. J. B. Schmidt, "Polypyrrole-coated electrospun PLGA nanofibers for neural tissue applications," vol. 30, no. 26, pp. 4325-4335, 2009.
- [21] D. Xu *et al.*, "Micro-nanostructured polyaniline assembled in cellulose matrix via interfacial polymerization for applications in nerve regeneration," vol. 8, no. 27, pp. 17090-17097, 2016.
- [22] R. A. Green, N. H. Lovell, G. G. Wallace, and L. A. J. B. Poole-Warren, "Conducting polymers for neural interfaces: challenges in developing an effective long-term implant," vol. 29, no. 24-25, pp. 3393-3399, 2008.
- [23] X. Wang, L. Chen, Q. Ao, A. Sharma, H. S. J. T. N. Sharma, and Clinics, "Progress in the research and development of nerve conduits," vol. 1, no. 2, pp. 97-101, 2015.
- [24] A. Dellon, B. J. P. Chang, and r. surgery, "An alternative incision for approaching recurrent median nerve compression at the wrist," vol. 89, no. 3, pp. 576-578, 1992.
- [25] S. Kehoe, X. Zhang, and D. J. I. Boyd, "FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy," vol. 43, no. 5, pp. 553-572, 2012.
- [26] H. Koh, T. Yong, C. Chan, and S. J. B. Ramakrishna, "Enhancement of neurite outgrowth using nano-structured scaffolds coupled with laminin," vol. 29, no. 26, pp. 3574-3582, 2008.
- [27] E. M. Jeffries, Y. J. B. Wang, and bioengineering, "Biomimetic micropatterned multi-channel nerve guides by templated electrospinning," vol. 109, no. 6, pp. 1571-1582, 2012.
- [28] J. Xie, M. R. MacEwan, A. G. Schwartz, and Y. J. N. Xia, "Electrospun nanofibers for neural tissue engineering," vol. 2, no. 1, pp. 35-44, 2010.
- [29] W. Wang *et al.*, "Effects of Schwann cell alignment along the oriented electrospun chitosan nanofibers on nerve regeneration," (in eng), *J Biomed Mater Res A*, vol. 91, no. 4, pp. 994-1005, Dec 15 2009.
- [30] J. Xie *et al.*, "The differentiation of embryonic stem cells seeded on electrospun nanofibers into neural lineages," vol. 30, no. 3, pp. 354-362, 2009.
- [31] M. Prabhakaran, J. Venugopal, and S. Ramakrishna, "Mesenchymal stem cell differentiation to neuronal cells on electrospun nanofibrous substrates for nerve tissue engineering," *Biomaterials*, vol. 30, pp. 4996-5003, 10/01 2009.
- [32] S. Patel *et al.*, "Bioactive nanofibers: synergistic effects of nanotopography and chemical signaling on cell guidance," vol. 7, no. 7, pp. 2122-2128, 2007.
- [33] S. Y. Chew, J. Wen, E. K. Yim, and K. W. J. B. Leong, "Sustained release of proteins from electrospun biodegradable fibers," vol. 6, no. 4, pp. 2017-2024, 2005.
- [34] R. H. Shin, P. F. Friedrich, B. A. Crum, A. T. Bishop, and A. Y. J. J. Shin, "Treatment of a segmental nerve defect in the rat with use of bioabsorbable synthetic nerve conduits: a comparison of commercially available conduits," vol. 91, no. 9, pp. 2194-2204, 2009.
- [35] A. M. Moore, R. Kasurthi, C. K. Magill, H. F. Farhadi, G. H. Borschel, and S. E. J. H. Mackinnon, "Limitations of conduits in peripheral nerve repairs," vol. 4, no. 2, pp. 180-186, 2009.
- [36] Y. Mu, F. Wu, Y. Lu, L. Wei, and W. J. N. Yuan, "Progress of electrospun fibers as nerve conduits for neural tissue repair," vol. 9, no. 12, pp. 1869-1883, 2014.
- [37] W. Fan *et al.*, "Repairing a 35-mm-long median nerve defect with a chitosan/PGA artificial nerve graft in the human: A case study," vol. 28, no. 4, pp. 238-242, 2008.