

174623

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Ortopedi ve Travmatoloji  
Anabilim Dalı

**N-ASETİL SİSTEİNİN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ  
(RATLARIN SİYATİK SİNİRİNDE DENEYSEL ÇALIŞMA)**

( UZMANLIK TEZİ)

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
Doç. Dr. Mehmet SUBAŞI

**HAZIRLAYAN**  
Dr. Bülent KİŞİN

**DİYARBAKIR-2006**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>                                      | <b>2</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                                     | <b>3</b>  |
| 2.1. PERİFERİK SINIR SİSTEMİ ANATOMİSİ VE FONKSİYONEL ÖZELLİKLERİ | 3         |
| 2.1.1. SİYATİK SINIR ANATOMİSİ.....                               | 3         |
| 2.2. PERİFERİK SINIR YARALANMALARI .....                          | 6         |
| 2.2.1. TARİHÇE.....                                               | 6         |
| 2.2.2. ANATOMİ.....                                               | 7         |
| 2.2.3. FİZYOLOJİ .....                                            | 13        |
| 2.2.4. FİZYOPATOLOJİ.....                                         | 14        |
| 2.3. PERİFERİK SINIR YARALANMA ŞEKİLLERİ.....                     | 16        |
| 2.3.1. SINIFLAMA.....                                             | 18        |
| 2.4. PERİFERİK SINIR TAMİR MODELLERİ.....                         | 23        |
| 2.5. PERİFERİK SINIR YARALANMASININ BAŞLICA NEDENLERİ. ....       | 26        |
| 2.6. N-ASETİL SİSTEİN.....                                        | 28        |
| <b>3. TANI YÖNTEMLERİ.....</b>                                    | <b>29</b> |
| 3.1. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER.....                           | 29        |
| 3.2. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....                                  | 31        |
| <b>4. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                    | <b>33</b> |
| 4.2. İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRME.....                               | 40        |
| <b>5. BULGULAR.....</b>                                           | <b>42</b> |
| <b>6. TARTIŞMA.....</b>                                           | <b>44</b> |
| <b>7. ÖZET.....</b>                                               | <b>50</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR.....</b>                                          | <b>52</b> |

## TABLO VE RESİM LİSTESİ

|                 |                                                                                 | SAYFA NO  |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 1:</b> | Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması (TND Temel Nöroşirurji 2005)           | <b>19</b> |
| <b>Tablo 2:</b> | Tekrarlayan ölçümlerde GrupI (Sham)'in EMG ortalamalarının karşılaştırılması.   | <b>40</b> |
| <b>Tablo 3:</b> | Tekrarlayan ölçümlerde GrupII (Salin)'in EMG ortalamalarının karşılaştırılması. | <b>40</b> |
| <b>Tablo 4:</b> | Tekrarlayan ölçümlerde GrupIII (Nac-I)'in EMG ortalamalarının karşılaştırılması | <b>41</b> |
| <b>Tablo 5:</b> | Tekrarlayan ölçümlerde GrupIV (Nac-II)'in EMG ortalamalarının karşılaştırılması | <b>41</b> |
|                 |                                                                                 |           |
| <b>Resim 1:</b> | Cilt insizyonun görünümü                                                        | <b>35</b> |
| <b>Resim 2:</b> | Siyatik sinirin biceps femoris ve semimembranosus kasların arasındaki görünümü  | <b>35</b> |
| <b>Resim 3:</b> | Siyatik sinirin anevrizma klipsi ile travmatize edilmesi.                       | <b>36</b> |
| <b>Resim 4:</b> | BIOPAC MP 150 sistemi                                                           | <b>39</b> |
| <b>Resim 5:</b> | Stimülatör (1) ve elektrotların (2) sinir ve kas'a yerleştirilmesi              | <b>39</b> |

## GRAFİK ve ŞEKİL LİSTESİ

| SAYFA NO  |                                                                                                                                                 |    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Grafik 1: | Travma öncesi GRUP III( NAC-I)'de proksimal bölge sinir ileti çalışmasında proksimal latans süresi ve BKAPA miktarı görülmekte                  | 37 |
| Grafik 2: | Travma sonrası (3. dakika) GRUP III( NAC-I)'de proksimal latans süresinin bir miktar uzadığı, BKAPA amplitüdünde bir miktar azaldığı görülmekte | 37 |
| Grafik 3: | Travma sonrası (3. hafta ) GRUP III( NAC-I)'de proksimal latans süresinde belirgin uzama, BKAPA amplitüdünde belirgin düşme görülmekte.         | 38 |
| Grafik 4: | Travma sonrası (6. hafta ) GRUP III( NAC-I)'de proksimal latans süresinde ve BKAPA amplitüdünde bir miktar düzelme görülmekte.                  | 38 |
|           |                                                                                                                                                 |    |
| Şekil 1:  | Alt extremité sinirlerinin ön ve arkadan genel görünüşleri                                                                                      | 4  |
| Şekil 2:  | Periferik sinirin oluşumu                                                                                                                       | 8  |
| Şekil 3:  | Nöron hücresinin görünümü                                                                                                                       | 8  |
| Şekil 4:  | Akson ve fasikülün görünümü                                                                                                                     | 9  |
| Şekil 5:  | Periferik siniri saran bağ dokusu yapıları                                                                                                      | 11 |
| Şekil 6:  | Sinir kesisini takiben Walleryan dejenerasyon ve iyileşme                                                                                       | 16 |
| Şekil 7:  | Seddon-Sunderland sınıflamasının patolojik çizimi                                                                                               | 17 |
| Şekil 8:  | Sinir yaralanma modellerinin şematik görünimleri                                                                                                | 26 |
| Şekil 9:  | Normal sinirde sinir iletimi:Distal ve proksimal uyarımda kas cevap amplitüdlere eşit.                                                          | 29 |
| Şekil 10: | Tam sinir kesisinde sinir iletimi: Proksimal uyarımda normal kas cevabı yok, distal uyarımda normal kas cevabı korunmuş                         | 29 |
| Şekil 11: | Sinir hasarında sinir iletim: Distal uyarımda kas cevabı normal, proksimal uyarımda ise üç olasılık var.                                        | 30 |

## KISALTMALAR

|            |                                             |
|------------|---------------------------------------------|
| B.K.A.P.   | : Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli           |
| D.B.K.A.P. | : Distal Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli    |
| DNA        | : Deoksiribonükleik asit                    |
| D.L.       | : Distal Latans                             |
| D.M.A.P.   | : Distal Maksimum Aksiyon potansiyeli       |
| I.H.       | : İletim Hızı                               |
| M.A.P.     | : Maksimum Aksiyon potansiyeli              |
| P.B.K.A.P. | : Proksimal Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli |
| P.L.       | : Proksimal Latans                          |
| P.M.A.P.   | : Proksimal Maksimum Aksiyon potansiyeli    |
| RNA        | : Ribonükleik asit                          |

## ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen; bilgi, birikim ve deneyimlerini aktarmayı esirgemeyen, yanlarında çalışma fırsatı bulmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. N. Serdar NECMİOĞLU'na, Prof. Dr. Ahmet KAPUKAYA'ya, Doç. Dr. Mehmet SUBAŞI'ya, Doç. Dr. Hüseyin ARSLAN'a, Doç. Dr. C. Cumhur KESEMENLİ'ye minnet ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarına katkılarından dolayı Doç. Dr. Mehmet SUBAŞI'ya ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince destek, yardım, hoşgörü ve anlayışını esirgemeyen ayrıca huzurlu bir aile ortamı sağlayan, sevgili eşim Züleyha KİŞİN'e minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca verilerin istatistiksel değerlendirmesini yapan Doç. Dr. Ali GÜR Hocam'a, DÜSAM'da rahat bir çalışma ortamı sağlayan Doç. Dr. Aydın KETANİ'ye, tezimin hazırlık aşamasındaki yardımlarından dolayı Dr. Erkan ÇAKMAK'a ve tezimin bilgisayardaki düzenlemesini yapan Ahmet ŞEŞEN'E teşekkür ederim.

Yoğun ve stresli çalışma ortamında yardım ve desteklerini esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik-ameliyathane hemşire ve personeline de teşekkür ederim.

Diyarbakır-2006

Dr. Bülent KİŞİN

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alt ve üst ekstremitte periferik sinir yaralanmaları, kesici-delici alet yaralanmalarına ve trafik kazalarına bağlı sıklıkla görölmektedir.

Periferik sinir yaralanmalarından sonra iyileşme için geçen süre uzun olmakta ve ciddi morbiditeye neden olmaktadır. Bu nedenle uygulanan cerrahi teknikler ve sinir iyileşmesi ile ilgili araştırmalar günümüzde halen devam etmektedir.

Periferik sinir yaralanmasından sonra sinir rejenerasyonunu hızlandırmak ve hastanın eski yaşamına bir an önce dönmesini sağlamak için araştırmacılar, birçok tedavi modaliteleri sunmuşlardır. Ancak sunulan tüm tedavi seçeneklerine rağmen periferik sinir iyileşmesini hızlandıracak ve iyileşmeyi arttıracak rutin bir yöntem henüz bulunamamıştır.

Bu çalışmada; ratların siyatik sinirinde travma oluşturarak, bir antioksidan kimyasal ajan olan N-Asetil sisteinin iyileşmeye olan katkısını travma öncesi, sonrası elektrofizyolojik olarak kaydedip, değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ VE FONKSİYONEL ÖZELLİKLERİ

#### 2.1.1. SİYATİK SİNİR ANATOMİSİ

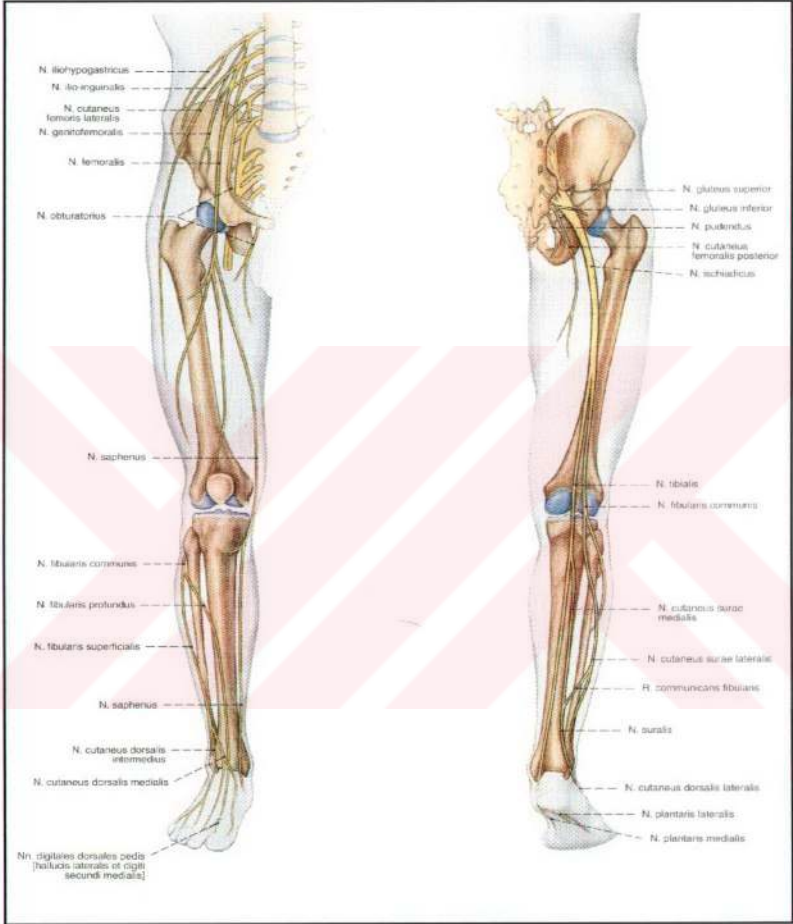
L4, L5, S1, S2, S3 den gelen sinir liflerinden teşekkül eden bu sinir, plexus sakralis' in tepesinden başlar. İnsanın en kalın ve en sağlam siniridir. Başlangıç yerinde kalınlığı 1,5 cm kadardır<sup>(1)</sup>.

Siyatik sinir foramen infrapiriformisten arteria v. glutea inferior, N. Gluteus Inferior, N. Cutaneous Femoris Posterior, Arteria-Vena Pudentalis Interna, Nervus Pudendus ile birlikte geçerek pelvisten Regio Gluteaya gelir. Bu bölgede M. Gluteus Maximus'un önünde ve M. Quadratus Femorisin arkasında dikey olarak aşağı doğru ilerler ve Regio Gluteayı geçerek Regio Femoris Posterior'a gelir. Bu bölgede M. Biceps Femorisin önünde ve M. Adductor Magnusun arkasında olacak şekilde aşağı doğru ilerler ve daha çok Regio Femoris Posteriorun orta kısmında seyreder<sup>(1)</sup>.

Bazen N.fibularis(peroneus) communis pelvis içerisinde siyatik sinirden ayrılarak M.piriformis'in üst kısmından veya içerisinde geçerek gluteal bölgeye girebilir. Trokanter majör ve tuber ischiadicum arasının tam ortasından, Quadratus femoris'i çaprazlayarak uyluğa girer. Uyluğun orta hattı boyunca, Adductor magnus ve Biceps kısa başının arka yüzlerine dayalı olarak aşağıya iner. Arka yüzü biceps uzun başı tarafından örtülmüştür. Fossa poplitea'nın tepesinden bu fossaya girer girmez ana dallarına ayrılır. Siyatik sinir aslında bir kılıf içinde seyreden iki sinirden oluşmuştur. N.fibularis communis ve N.tibialis. Fossanın içinde verdiği r.communicans fibularis dalı N.cutaneus surae medialis ile birleşerek **N.suralis'i** yapar. N.fibularis communis fibula



boynunun arka kısmında yüzeyelleşir. M.fibularis longus'un derinine girmeden önce, burada kolayca palpe edilebilir<sup>(2)</sup>.



**Sekil 1: Alt ekstremité sinirlerinin ön ve arkadan genel görünüşleri**

**2.1.1.1 N. Fibularis Superficialis:** Fibula boynu ile M.fibularis longus arasından başlar. Septum intermusculare anterior içinde, fibular kaslarla M.extensor digitorum

longus arasında aşığıya iner. Bacağıın 1/3 alt kısmında derin fasiyayı delerek yüzeyelleşir. Retinaculum extensorum superior'u yüzeyel olarak çaprazlayıp ayak sırtına girer<sup>(2)</sup>.

**2.1.1.2 N.Fibularis Profundus:** Fibula boynı ile M.fibularis longus arasında başlar. Fibula'yı öne ve içe doğru dolanarak M.extensor digitorum longus'un derinine girer. Membrana interossea'ya dayalı olarak bacak ön lojunun derininden aşığıya iner. M.extensor hallucis longus ve M.tibialis anterior tendonları arasında, ekstensor retinakulumların derininden geçerek ayak sırtına girer. İç ve dış dallara ayrılır. İç dalı derinde seyrederek. Ancak ucu başparmakla ikinci parmak arasında deri altına çıkar<sup>(2)</sup>.

**2.1.1.3 N.Tibialis:** Siyatik sinirin ikinci uç dalıdır. Fossa poplitea'yı tam ortasından dikey olarak geçer. Fossa poplitea'dan geçen A. poplitea, V.poplitea ve N.tibialis derinden yüzeyele doğru V.A.N. sırasıyla geçerler. Sinir en yüzeyel oluşumdur. Popliteal fasiya ile M.popliteus arasındadır. Sinir fossaya girerken m.semimembranosus ile örtölüdür. Fossayı gastrocnemius'un iki başı arasından terkeder. Fossanın içinde, dışa doğru N.cutaneous surae medialis dalını verir. Bu sinir r.communicans fibularis ile birleşerek N.suralis'i yapar. Birleşme fossa poplitea içinde olduğı gibi, bacağıın orta kısmında da olabilir. N.tibialis fossa içinde ayrıca kas dallarını ve diz eklemine dallar da verir. M.popliteus'un alt kenarında N.tibialis yandaş damarları ile birlikte arcus tendineus solei'nin derinine dalarak bacağıın arka lojuna girer. M.tibialis posterior ve M.soleus arasında iç malleolus'un arkasına kadar iner. Ayak tabanına girererken, burada N.plantaris medialis ve N.plantaris lateralis isimli uç dallarına ayrılır<sup>(2)</sup>.

**2.1.1.4. N. Plantaris Medialis:** İç malleolusun hemen arkasında ayrılır. Önce abduktor hallucis ile flexor digitorum brevis arasında, derindedir. Metatars başları düzeyinde 3 digital sinire ayrılarak yüzeyelleşir<sup>(2)</sup>.

### **2.1.1.5. N.Plantaris Lateralis:** Daha incedir. Retinaculum flexorum ve

M.abduktor hallucis'in derininde başlar. I. ve II. tabaka kasların arasından ayağın dış kenarına doğru seyreder. Biraz önde yüzeysel ve derin dallarına ayrılır. Yüzeysel dal son iki digital sinirleri verir<sup>(2)</sup>.

## **2.2. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI**

### **2.2.1. TARİHÇE:**

İlk defa M.Ö. 3. yy'da Herophilus sinirleri medulla spinalise kadar takip edip, motor-duyu ayırımı yapmış olmasına rağmen sinir-tendon karışıklığı 16. yy'a kadar sürmüştür<sup>(3)</sup>.

M.S. 130'da Bergama'da doğan Galen, zamanında dini inanışlar nedeniyle kadavra çalışması yapamamasına rağmen gerçekleştirdiği birçok hayvan deneyi ile Periferik Sinir Sistemi'nin detaylı anatomisini tariflemiştir<sup>(3)</sup>. Galen (MS 129–199) ilk kez sinir ile tendonu birbirinden farklı iki yapı olarak tanımlamıştır<sup>(4)</sup>.

17.yy'a gelindiğinde Virchow ve Swan gibi otörler kesik sinirlerin kendilerini iyileştirdiğine inanırken yine, aynı tarihlerde sinirin tümörle kesilmesinin çok az fonksiyon kaybıyla sonuçlandığı; kesik sinirde kendi kendine belirgin düzelmenin fonksiyonel overlapa bağlı olduğu söyleniyordu<sup>(3)</sup>.

18.yy ortalarındaki inanış kesik sinir uçlarının dikilmesinin kötü sonuçlar getirdiği yönündeydi. Sinir tamirinden hemen sonra beklenen fonksiyonel iyileşme gözlenemiyordu. Kesik sinirlerin cerrahi yöntemlerle tamirine gerek olmadığı kanaati hakimdi. Tüm yanlış görüş ve akımları Cruikshank ve Haighton'un sinirin tekrar fonksiyon kazanabilmesi için anatomik devamlılığının sağlanması gerektiğini gösteren çalışmaları değiştirmiştir<sup>(3)</sup>.

19. yüzyılda sinirin mikroskopik anatomisinin ortaya konması da, sinir iyileşmesini daha iyi anlamamıza yardım etti. Sinirin tübüler yapısını Du Trochet, sinir kılıfının hücresel komponentlerini Schwann, ince yapıyı Von Gerlach, Nissl, Waldeyer; aksonları Golgi, myelini Weigert tarifledi<sup>(3)</sup>. Waldeyer-Hartz (1891) ile ilk kez '**Neuron**' terimini kullanan kişi olmuştur<sup>(4)</sup>. Waller bugün hepimizin Walleryan dejenerasyon olarak bildiği ünlü gözlemi yaptı<sup>(3)</sup>.

Aksonların proksimal stumpdan çıktığını ilk gösteren Cajal'dır. Ancak 20. yüzyılın başında Periferik Sinir Cerrahinin makroanatomisi ve sinir rejenerasyonunun esasları anlaşılabilmiştir<sup>(3)</sup>.

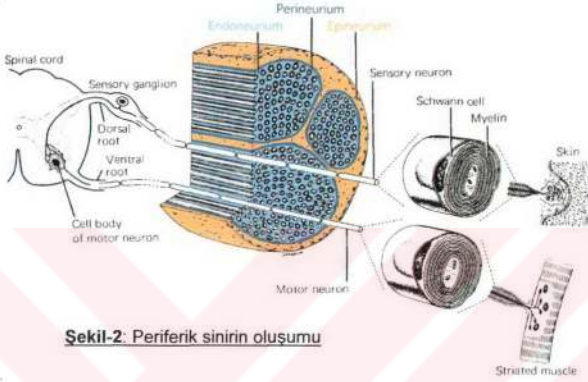
Bu önemli tanımlamalardan günümüze dek geçen zaman süresince, özellikle yaralanma sonrası gelişen fizyopatolojik değişiklikler ve iyileşme süreci hakkında çok önemli bilgiler ortaya konmasına rağmen alınan yol pek tatmin edici değildir. Periferik sinir yaralanmalarında olayın boyutunu kavramak, doğru tedavi seçeneğini belirlemek ve bunu en uygun zamanda uygulamak için anatomik, fizyolojik ve fizyopatolojik özellikleri iyi öğrenmek gereklidir.

## 2.2.2. ANATOMİ

Periferik sinirler duysal, motor ve otonomik sinir liflerini içerirler. Omurilik ön boynuzunda yerleşmiş alt (ikinci) motor nöronların aksonları ön kökten omuriliği terkederler ve periferik motor sinir liflerini oluştururlar. Periferik duysal aksonların hücre gövdeleri ise omuriliğin dışında, intervetrebral foramende yerleşimli arka kök ganglionu içindedir. Buradaki bipolar duysal nöronların periferik uzantıları periferik sinir içinde yer alırken santral uzantıları arka kök yoluyla omuriliğe girerler<sup>(5)</sup>.

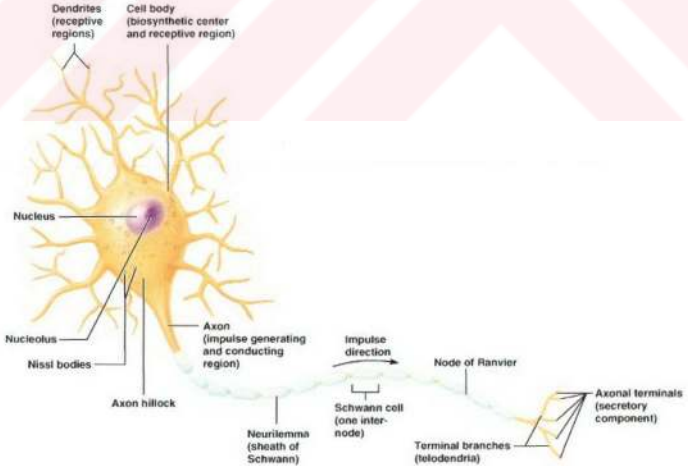
Her bir segmentte ön ve arka kökler omurilik dışında birleşip **spinal siniri** oluşturur . Otuz bir çift spinal sinir vardır (8 servikal, 12 torasik, 5 lumbal, 5 sakral, 1

koksigeal). Spinal sinirler arka (dorsal rami) ve ön (ventral rami) dallara ayrılırlar. Arka dallar, omurganın üzerindeki cildin duysunu ve paraspinal kasların innervasyonunu sağlar. Ön dallar ise göğüste interkostal sinirleri oluştururken, boyunda ve ekstremitelerde **servikal, brakiyal ve lumbosakral pleksusları** oluşturur(Şekil-2)<sup>(5)</sup>.



**Şekil-2: Periferik sinirin oluşumu**

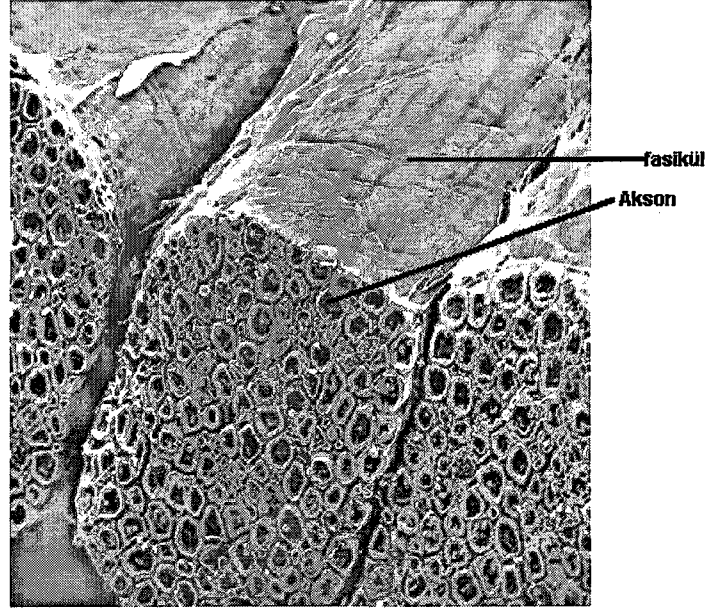
Bir nöron; soma, dentrit ve akson yapılarından oluşmaktadır(Şekil-3).



**Şekil-3: Nöron hücresinin görünümü**



Nöronların uzantıları biraraya gelip üzeri kollajenden zengin bir kılıfla sarılarak fasikülleri oluştururlar. Fasiküller de bir araya gelip daha gevşek kollagen içeren bir kılıfla sarılarak periferik sinir haline gelir(Şekil-4). Fasiküllerin içindeki her bir nöronal uzantı fasikül içerisindeki seyri sırasında sık sık yer değiştirerek devamlı olarak aynı



Şekil-4: Akson ve fasikülün görünümü

komşu lifin, kendi elektriksel uyarımlarından etkilenmesini engeller. Bu lifler aynı zamanda sünizoidal ondülasyonlar da yaparlar. Bu ondülasyonlar hareketler sırasında sinirin gerilmesine bağlı lif harabiyetini engeller. Periferik sinirden ayrılan yüzlerce küçük lif; kasları, damarları, yüzeysel ve derin duyuları alan reseptörleri ve organları innerve eder<sup>(3)</sup>.

Akson, nöronun gövdesinden çıkan lifsi uzantıdır. Nöronun toplam aksoplazmik hacminin %90'ını oluşturmaktadır. Akson yarı geçirgen bir membran olan aksolemma ile çevrilidir. Bununda dışında bazal membran mevcuttur. Myelinli liflerde, bazal membranın çevresinde myelin kılıfı mevcuttur. Endonöral hücrelerin yaklaşık %90'ı Schwann hücreleridir ve myelin üretirler. Sinir lifini çevreleyen myelin kılıfı her 1mm' de 1 mikrometre uzunluğundaki bir bölgede hücre dışı sıvı ile ilişkilidir. Bu bölgeye **Ranvier** boğumu adı verilir. İki Ranvier boğumu arasında kalan bölümün myelin kılıfı bir schwann hücresi tarafından yapılır ve ileti bu boğumlardan atlayarak ilerler. Bu bölgede voltaj bağımlı sodyum ve diğer iyon kanalları bulunur. Ayrıca impuls iletimi için büyük önem

taşıır<sup>(3,6)</sup> Myelinsiz sinir lifinde tek bir schwann hücresi birçok aksonu çevreler. Ranvier boğumları yoktur.

Sinir lifleri Lloyd tarafından 4 kategoriye ayrılmıştır<sup>(6)</sup>. Tip I ve II lifler, kalın myelinli (A alpha) aksonlardan oluşur ve çapları 6 -20 mikrometre arasındaki motor ve duysal liflerdir. Grup III veya A delta lifleri 1–6 mikrometre çapındadır ve ağrı iletilişinde rol oynarlar. Grup IV lifler ise B ve C lifleri adını alırlar. B lifleri preganglionik otonom aksonlardır. C lifleri de; küçük, myelinsiz liflerdir ve gecikmiş ağrı iletimini sağlarlar<sup>(2,6)</sup>.

Periferik sinirde bu aksonal yapıyı içten dışa doğru içine alan üç bağ dokusu tabakası bulunur; Endonörium, Perinörium ve Epinörium (Şekil-5).

### **Endonörium**

- Tek bir aksonu çevreleyen dokunun en iç tabakasıdır.
- Intrafasiküler interstisyel doku içerisinde yayılmış olarak bulunur.
- Kollajen lifler longitudinal yerleşimlidir.
- Kapillerler sıkı bağlantılar (tight junction) yapar.
- Endonöriyal sıvı basınç farkları boyunca hareket edebilir.
- Lenfatik kanal içermez<sup>(3,5,6)</sup>.

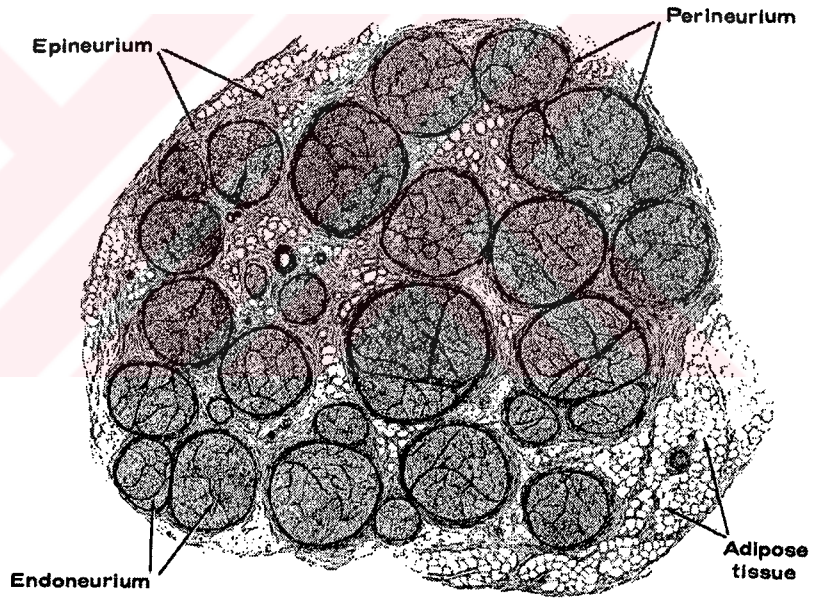
### **Perinörium**

• Akson demetleri (fasikül), etrafını saran ikinci bir bağ dokusu kılıfıdır. İçerdiği kollajen lifleri ince (65 nm çaplı) ve longitudinal yerleşimlidir<sup>(3)</sup>.

• Fibroblast kaynaklı yassılaştırmış poligonal hücrelerden oluşan lameller yapısı vardır. Lameller farklı özellikler gösterirler. Yüzey lamelleri geçirgen özellikler taşıırken derin lameller kan-sinir bariyeri içeren vasküler yapılara ve özelliklere sahiptir. Aynı kan-beyin bariyerinde olduğu gibi kan-sinir bariyeri de osmotik ajanlarla geçici olarak

açılabilir<sup>(3)</sup>.

- Perinörium kapillerleri sıkı bağlantılar (tight junction) yapan özelliktedir<sup>(3)</sup>.
- Perinörium normalde hafif derecede intertisiyel basınç nedeniyle çevresel bir gerginlik altındadır. Travmalar nedeniyle perinörium iç basıncı önemli derecelerde artabilir. Yüksek basınç perinöriyumu belli alanlarda parçalayabilir ve sinir lifleri bu alanlardan dışarı herniye olarak demyelinize olabilirler<sup>(3)</sup>.
- Perinörium aynı zamanda longitudinal germe kuvvetlerinin de etkisi altındadır. Sinir gerilmelerine karşı direncin önemli bir bölümü perinörium ile sağlanır. Gerilme ile perinörium kopmadan önce sinir liflerinin kopması olasılığı yok denilebilecek kadar azdır.



Şekil-5: Periferik siniri saran bağ dokusu yapıları

### Epinörium

- Periferik siniri oluşturan fasikülleri çevreleyen yapıdır.
- Gevşek areolar bağ dokusudur.
- Çapı 85 nm olan longitudinal yerleşimli kollagen lifleri içerir. Epinörium



içerisinde perinöriyuma komşu alanlarda elastik lifler bulunur.

- İçerdiği yağ hücreleri travmaya karşı bir yastık gibi görev yapar. Diyabet gibi sistemik bazı hastalıklarda yağ dokusu miktarında azalma olur ve bu durumun tuzak nöropatilerine yol açtığı düşünülür<sup>(3)</sup>.

- Fibroblasttan zengindir, bu durum travma sonrası sinirin elastikiyetinin azalmasına yol açar. Fibrositler, travmayı takiben artarlar ve sinirin hareketlerini kısıtlayan bir aşırı bağ dokusu oluşumuna (fibrozis) yol açabilirler<sup>(3)</sup>.

- Epinöral damarlar geniş arteriollerdir ve endonöral kapiller yapılarla doğrudan anastomozları vardır<sup>(3)</sup>.

- Epinöriyumdaki damarlar, kan-sinir bariyeri içermez (makromolekül geçişine karşı anatomik veya fonksiyonel bir bariyer içermez)<sup>(3)</sup>.

Periferik sinirler endonöriyum ve perinöriyumda olmak üzere iki aşamalı kan-sinir bariyerine sahiptir. Perinöriyumun seçici bir geçirgenliği mevcuttur. Endonöriyumdaki kapillerlerin sıkı endotelyal bileşkeleri diğer bariyeri oluşturur. Bu oluşumun asıl görevi, endonöral çevrenin değişmeden devamlılığını sürdürebilmesidir.

Periferik sinirlere kan iki ana kaynaktan temin edilir. **Ekstrinsik** sistemi oluşturan epinöral boşluktaki arteriol ve venüller ile **intrinsik** sistemi oluşturan endonöriyumdaki kapillerlerin oluşturduğu pleksus yapısı. Ekstrinsik dolaşımdaki kan akımı adrenerjik uyarı, epinefrin ve lokal anesteziklerin lokal uygulaması<sup>(7,8)</sup> ve az ölçüde arteriyel CO<sub>2</sub>'den etkilenir. Intrinsik dolaşım metabolik ve çevredeki değişimlerden etkilenmez. İki dolaşım sistemi, perinöriyumu geçen anastomotik mikrodamarlarla bağlanmıştır. Bu da kan desteğinin üçüncü kaynağıdır.

### 2.2.3. FİZYOLOJİ

Sinir iletiminde hücre membranı anahtar rol oynar. Nöron membranının iç yüzeyi negatif, dış yüzeyi ise pozitif elektrik yükü taşır. Bu nedenle membranın her iki tarafında bir elektriksel gerilim farkı mevcuttur. Bu gerilim farkı istirahat potansiyel olarak tanımlanır ve sinir lif membranında -50 ile -70mV civarındadır<sup>(9,10,11)</sup>. Bu potansiyel, hücre membranını geçen belirli iyonların konsantrasyon farkına dayanır.

En önemli rolü  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  oynar.  $\text{K}^+$  hücre içi,  $\text{Na}^+$  ise hücre dışında daha yoğun konsantrasyonda bulunur. Hücre içi, dış çevreye göre negatiftir. Sinir membranı eşik değerin üzerinde bir uyarı ile bir noktadan uyarıldığı zaman membranın  $\text{Na}^+$ 'a karşı geçirgenliği artar ve  $\text{Na}^+$  hücre içine girer. Bu durum membranın iç yüzünün pozitif, dış yüzünün ise negatifleşmesi ile sonuçlanır, yani membran depolarize olur.  $\text{Na}^+$ 'a karşı geçirgenlik artışı yaklaşık 1 msn sürer. Hemen sonrasında membranın  $\text{Na}^+$ 'a karşı geçirgenliği azalır,  $\text{K}^+$ 'a karşı geçirgenliği ise artar<sup>(10,11)</sup>.

Hücre dışına doğru güçlü bir  $\text{K}^+$  iyon boşalımı gerçekleşir. Membran potansiyelinin istirahat düzeyine düşmesiyle  $\text{K}^+$  geçirgenliği giderek azalır ve normal değerine ulaşır. Sonuç olarak bir noktadan oluşan uyarı bir aksiyon potansiyelinin doğmasına neden olur. Aksiyon potansiyeli sinir lifinin özelliğine uygun olarak iki şekilde yayılım gösterir<sup>(12)</sup>. Myelinsiz sinir liflerinde ileti lokal devre uzaması şeklindedir. Aksiyon potansiyelinin başlangıç noktasında  $\text{Na}^+$ 'un hücre içine girişi,  $\text{K}^+$ 'un hücre dışına çıkışı ile membranın iç yüzü pozitif, dış yüzü negatif olur. Komşu noktada ise membranın iç yüzü negatif, dış yüzü pozitifdir. Yani her iki bölge arasında bir potansiyel farkı vardır. Sonuç olarak depolarize bölgeden inaktif polarize bölgeye hücre içi sıvı akışı ile yakın membran segmentinde elektriksel yükü değişir ve depolarize olur. Myelinli liflerde ise depolarizasyon ranvier boğumları adını alan myelinsiz noktalarda gerçekleşir.

Bir Ranvier boğumu aktif, diğeri inaktif ise birinden diğesine ileti sıçrama tarzındadır ve bu yüzden daha hızlıdır<sup>(9,10,11)</sup>.

#### **2.2.4. FİZYOPATOLOJİ**

Periferik sinir yaralanmaları farklı semptomlar oluşturmalarına karşılık temel fizyopatolojik olaylar benzerlik gösterir. Travma ile ilgili tüm yapılarda (ön boynuz hücrelerinde dorsal kök gangliyonunda, distal sinir segmentinde, distal kas ve organlarda) normal metabolizma ve anatomiye bozar. Bir periferik sinir hem mezodermal hem de ektodermal kaynaklı yapılar içerir. Bu benzersiz özellik nedeni ile mezodermal kaynaklı yapılar hücresel proliferasyon ve kollagen artımı (nedbe dokusu) ile iyileşirken, ektodermal kaynaklı olanlar yani sinir hücresinin kendisi rejenerasyon yolu ile iyileşme gösterir<sup>(6)</sup>.

Olgun bir sinir hücresi vücudun metabolik olarak en aktif hücresidir. Yapısal materyaller burada sentezlenir ve taşınır. Yaralanma, hücre cisminden santimetrelerce uzakta olmasına karşılık etkisi retrograd olarak hissedilir. Kromatolysis, nükleer genişleme, hücre şişmesi retrograd olarak görülen temel değişikliklerdir. Yeniden yapılanma sürecinin başlangıcında deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik aside (RNA) dönüşür. RNA, aminoasitlerden aksoplazma için uygun protein yapımında görev alır. Nükleik asit ve lipidlerin biyosentezinde anahtar bir enzim olan glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi ve aksonal büyüme için gerekli olan mikrotübül mikrofilaman sentezinde önemli derecede artma olur<sup>(13,14)</sup>. Bunun yanı sıra nöroiletken fonksiyonları için ihtiyaç duyulan materyaller azalır. Örnek olarak adrenerjik nöronlarda monoamin oksidaz, dopadekarboksilaz ve tirozin hidroksilaz azalır. Bu olay travma geçirmiş sinir hücresinde artan yaygın hidrolitik aktivite sonucu transmitter depo granüllerinin sindirilmesi ile ilgilidir<sup>(15,16)</sup>. Santral sinir sisteminin destek hücrelerini oluşturan glial

hücreler de nöron dışındaki metabolik olayları düzenlemede yardımcı olurlar. Mikroglialar artar, astrositlerde proliferasyon görülür. Sonuç olarak; periferik sinir yaralanmasını takiben dejeneratif değişimleri rejeneratif bir süreç izler.

Bu dönem fazla oranda protein ve lipit gerektirir. Hücre gövdesinde sentezlenen bu maddeler transport sistemleri ile hasarlı aksona iletirler. Ana hücre gövdesinin boyutu ve metabolik aktivitesi yaralanmanın hemen ardından ve rejenerasyon sürecinin sonunda pik yapar.

Yaralanma bölgesinin distalinde nöronal elemanların tümünün ölümü sonucu August Waller (1850) dejenerasyonu gelişir(Şekil-6). Sinir yaralanmasını takiben distal segmentlerde de sindirim enzimleri görülmeye başlar. Nöronal elemanların bütünlüğü birkaç hafta içinde bozulur, çevredeki myelin dağılır ve schwann hücreleri tarafından fagosit edilir. Altıncı haftanın sonunda hücre artıkları ortamdaki tamamen uzaklaştırılır. Endonöral kılıf büzülür ve zamanla belirginleşir. Rejenerasyon fazının başlamasıyla, yeni aksonların oluşması sonucu schwann hücrelerinin metabolik aktiviteleri tekrar artar. Akson çevresinde taze myelin oluşur. Akson rejenerasyonu başarılı olarak gerçekleşse bile periferik sinir orijinali kadar genişleyememektedir. Distal bölgede daha küçük çaplardaki aksonlarda daha yavaş iletim olur. Rejenerasyon ortalama günde 1mm'dir. Bazı olgularda bu hız günde 3mm'ye kadar çıkabilir<sup>(17,18)</sup>. Periferik sinirler iskelet kaslarının biyokimyasal ve elektrofizyolojik özelliklerini etkiler. Sinir yaralanması sonucu kas hücreleri büzülür ve kısalır, endomizyum ve perimizyum kalınlaşır ve kas içiciklerinde atrofi oluşur. Bu değişiklikler kısmen kasları destekleyen nörotrofik faktörlerin kaybına bağlanabilir. Sinir yaralanması sonucu asetilkolin duyarlılığına ve kas fosfokreatinindeki azalmaya bağlı olarak istirahat membran potansiyeli düşer. Bu kesilen sinirin kasdan uzaklığına ve denerve olan kasın tipine bağlı olarak değişir. Bu değişiklikler memelilerde sinir kesisi sonrası yaklaşık üç günde olur. İki-onaltı hafta

arasında kas atrofisi başlar. İki yılı aşan süreçlerde kas lifleri parçalanır ve bütünlüğü bozulur. Eğer reinervasyon bir yılı geçerse fonksiyonların geri dönme ihtimali zayıftır. İki yıllık bir gecikmede kas hücrelerinde geri dönüşümsüz değişiklikler meydana gelir.

### 2.3. PERİFERİK SİNİR YARALANMA ŞEKİLLERİ

Genelde üç ana kategoriye indirgenebilir<sup>(3)</sup>.

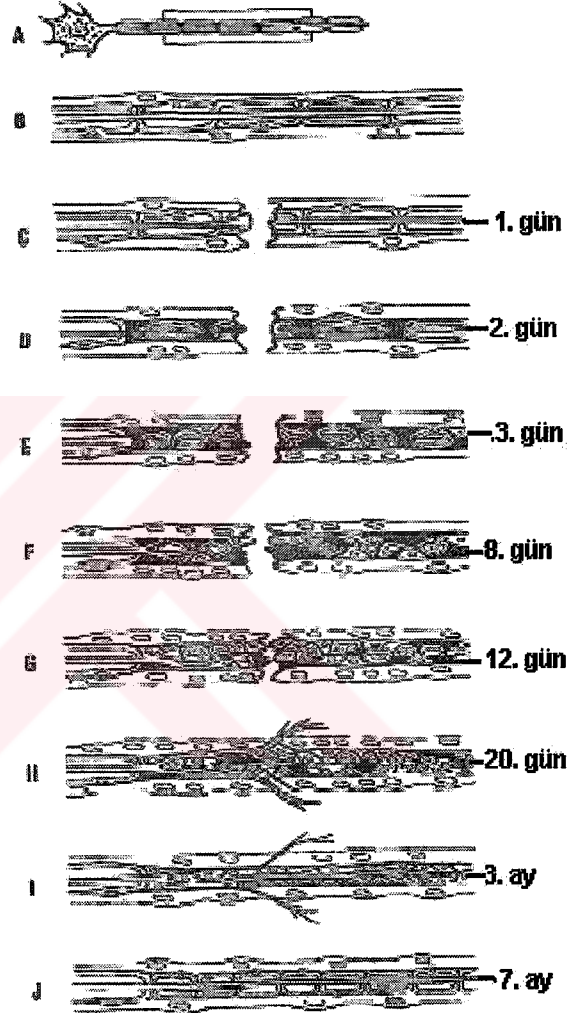
#### Hafif Sinir Yaralanmaları : Hafif

sinir hasarı, belli bir sinirin iyi lokalize edilebilen bir bölgesinde, geçici ve tam düzelebilen hasarlar için kullanılan bir tanımlamadır. Bu durumda sinir aksiyon potansiyeli geçici olarak hasarlı bölgenin ötesine ulaştırılamaz. Bu durumda sinirin, akson, myelin kılıfı ve destek dokuları gibi anatomik yapılarında hasar yoktur<sup>(3)</sup>.

Hafif ve uzun olmayan kompresyonlar genelde bu tür sinir hasarlarına yol açarlar. Bu hasarın gelişiminde lokal sinir iskemisi en önemli nedendir<sup>(3)</sup>.

#### Orta Şiddette Sinir Yaralanmaları:

Orta şiddetteki sinir yaralanmalarında Walleryan dejenerasyon olmaksızın sinir iletimindeki ağır bozukluk kastedilir.



**Şekil-6 : Sinir kesisini takiben Walleryan dejenerasyon ve iyileşme**

A,B: Normal sinir segmenti;  
C: Aksoplazma sızması, akson güdüğü;  
D: Distalde akson ve myelin harabiyeti;  
E: Akson ve myelinde parçalanma;  
F: Parçalanmış akson ve myelinin temizlenmesi;  
G: Açıklığın yaklaşması;  
H: Schwann hücre proliferasyonu, aksonal ilerleme;  
I: Sinir bütünlüğünün sağlanması;  
J: iyileşme.

Genellikle uzamış kompresyonlarda ortaya çıkar ve bu Seddon'un "nöropraksi" diye tanımladığı durumdur. Kuvvet kaybı ve duysal bozukluklar vardır. Patolojik olarak segmental demyelinizasyon vardır.

Burada elektrofizyolojik olarak segmental demyelinizasyonun dökümente edilmesi önemlidir. Bu durumda, lezyon bölgesinin altında ve üstünde sinir iletim hızı normalken, lezyon bölgesinde iletim yok veya yavaşlamıştır<sup>(3)</sup>.

**Ağır Sinir Yaralanmaları:** Ağır sinir yaralanmalarının tipik örneği sinir kesileridir. Bu kesinin distalinde Wallerian dejenerasyon olmasıyla tanımlanır. Walleryan dejenerasyonda üç bölümde değişiklik vardır<sup>(3)</sup>.

a ) Kesinin distalinde; sekonder dejenerasyon veya Walleryan dejenerasyon: Myelin kılıfında parçalanma, aksonal harabiyet ile belirli geri dönülmez bir aksonal harabiyet oluşur<sup>(5)</sup>.

b) Kesinin proksimalinde; aksonal reaksiyon: Akson güdüğünde şişme, myelin kılıfında harabiyet. Bu dejenerasyon aksonal filizlenme ve remyelinizasyon sonucu iyileşme ile sonuçlanabileceği gibi, geriye doğru harabiyet ile de sonuçlanabilir<sup>(3)</sup>.

c) Sinir hücre gövdesinde (perikaryonda) ki değişiklikler: Perikaryonda Nissil cisimciklerinin kaybı, nöral şişme, nöronal ölüm veya düzelme ile sonuçlanabilir.

Sinir kesisinin iyileşmesi; kesinin genişliği, kesi yüzeyinin düzgünlüğü, endonöral tüp ve diğer bağ dokusunun bütünlüğü gibi bir çok faktöre bağlıdır. Sinir kesi noktalarında proksimalden rejenere olan aksonal ve myelin yapıları nöroma gelişimine neden olabilirler<sup>(3)</sup>.



### 2.3.1. SINIFLAMA

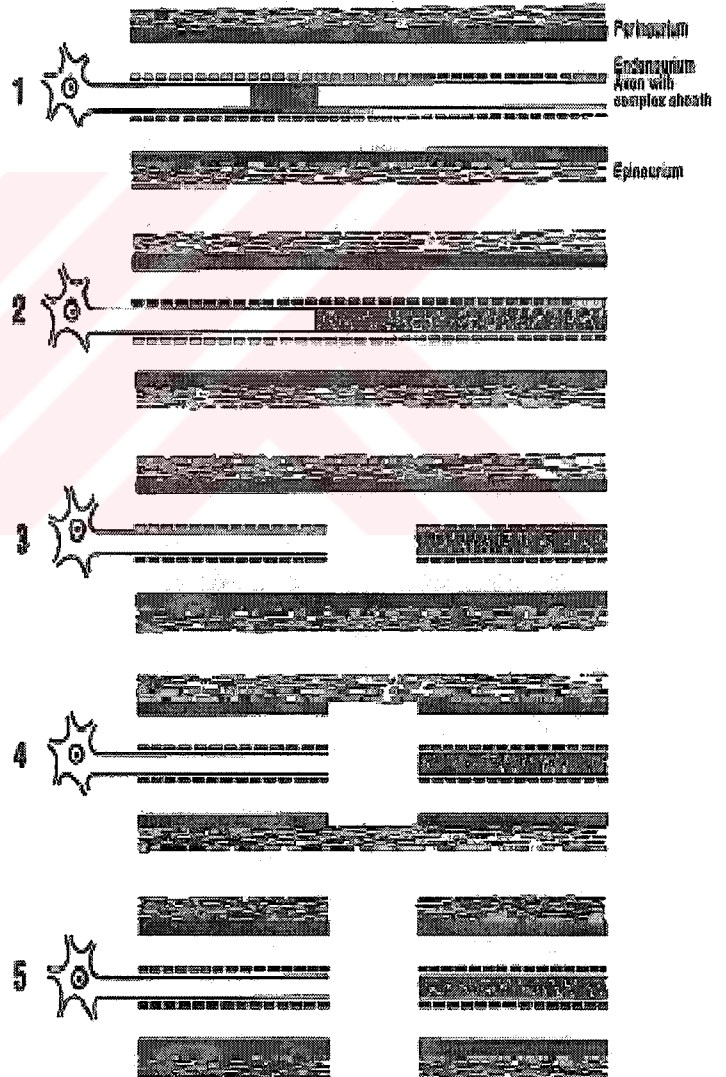
Periferik sinir yaralanmalarında, ilk kez 1941 yılında **Cohen** tarafından önerilen ve 1943 yılında **Seddon** tarafından bildirilen nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis tarzındaki üçlü ve basit sınıflama yaygın şekilde kabul görmüştür<sup>(19)</sup>. Bu sınıflamaya ek olarak **Sunderland** 5 dereceden oluşan bir sınıflamayı gündeme getirmiştir(Şekil-7).

#### Seddon Sınıflaması

1. Nöropraksi
2. Aksonotmezis
3. Nörotmezis

#### Sunderland sınıflaması

- I. Derece yaralanma
- II. Derece yaralanma
- III. Derece yaralanma
- IV. Derece yaralanma
- V. Derece yaralanma



Şekil-7: Seddon-Sunderland sınıflamasının patolojik çizimi



| Seddon              | Sunderland   | Fonksiyon                                                                                                                                                                                      | Patoloji                                                                                                                                                                        | Prognoz                                                                                                                                                     |
|---------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nöropraksi</b>   | <b>Tip 1</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fokal iletim bloku</li> <li>• Esas olarak motor ve propriyosepsiyon lifleri bozulur.</li> <li>• Bazı duyu ve sempatik fonksiyon kalabilir.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalın liflerde lokal myelin zedelenmesi.</li> <li>• Aksonal bütünlük korunmuştur.</li> <li>• Walleryan dejenerasyon yoktur.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haftalar veya aylar içinde ta düzelme.</li> </ul>                                                                  |
| <b>Aksonotmezis</b> | <b>Tip 2</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zedelenme yeri ve distalinde iletim kaybı.</li> </ul>                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aksonal hasar</li> <li>• Walleryan dejenerasyon.</li> <li>• Endonöral tüpler, perinörium ve epinörium intaktır.</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İyileşme için aksonal rejenerasyon gereklidir.</li> <li>• Genelde iyi prognosis.</li> </ul>                        |
|                     | <b>Tip 3</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zedelenme yeri ve distalinde iletim kaybı.</li> </ul>                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aksonal hasar</li> <li>• Endonöral tüp hasarı.</li> <li>• Perinörium ve epinörium intakttr.</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanama ve ödem skarlaşmaya neden olur.</li> <li>• Prognoz kötüdür.</li> <li>• Cerrahi gerekli olabilir.</li> </ul> |
|                     | <b>Tip 4</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zedelenme yeri ve distalinde iletim kaybı.</li> </ul>                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aksonal hasar, endonöral tüp ve perinörium hasarı.</li> <li>• Epinörium intaktır.</li> </ul>                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prognoz kötüdür.</li> <li>• Cerrahi gereklidir.</li> </ul>                                                         |
| <b>Nörotmezis</b>   | <b>Tip 5</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zedelenme yeri ve distalinde iletim kaybı</li> </ul>                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinirin tamamında hasar vardır.</li> </ul>                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerrahi anastomoz gereklidir.</li> <li>• Prognoz değişken.</li> </ul>                                              |

**Tablo 1:** Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması (TND Temel Nöroşirurji 2005)

Her iki sınıflamada periferik sinir anatomisi (sinir ve destek doku) üzerine kurulmuştur. Seddon sınıflamasına göre en basit travma şekli Nöropraksi'dir.

**Nöropraksi:** Sinirde anatomik bir bozukluk olmaksızın fizyolojik bir iletim kaybı mevcuttur. Fonksiyonlar saat-aylar (ortalama 6–8 hafta) içinde geri dönüşümlüdür. Yaralanmanın en sık nedenleri künt travma, fazla uzun sürmeyen ve hafif derecede bası, çekilme veya yüksek hızlı kurşun yaralanmasının dolaylı etkisidir.

En sık tutulan yapılar brakial pleksus, radial, median, ulnar ve peroneal sinirlerdir. Deneysel ve klinik gözlemler nöropraksi'nin altında birden fazla mekanizma olduğu şeklindedir<sup>(20)</sup>. Geçici lokal iletim kaybı, biyokimyasal iyon bozuklukları ile beraber olabilir. Daha uzun süren fonksiyon bozuklukları, segmental demyelinizasyon ve diğer perinodal myelin değişiklikleri ile açıklanabilir. Fonksiyon bozukluğunun 8–12 haftadan uzun sürmesi durumunda daha ciddi bir yaralanma düşünülmelidir. Dikkatli bir anamnez ve muayene tanıda büyük önem taşır. Bu lezyon tipi cerrahi girişim gerektirmez.

**Aksonotmezis:** Destek doku kılıfının korunarak akson ve myelinin tam hasarı şeklinde tanımlanır. Aksonun bazal membranı ile endo-peri-epinörium korunmuştur. Hasarın distalinde Walleryan dejenerasyon gelişir. Motor, duysal ve otonom fonksiyonlar bozulmuştur. İki-üç hafta içinde elektromiyografide (EMG) denervasyon bulguları ortaya çıkar. Endonöral tüplerin korunmasının sonucu rejenerasyon kendiliğinden olur. Fonksiyonların geri dönüşü lezyonun merkezden uzaklığı ve hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Rejenerasyon hızı yaklaşık günde 1-2mm'dir. Tanı dikkatli bir anamnez, muayene ve elektrofizyolojik takibe dayanır. Bu tip yaralanma, kemik kırıkları, orta derecede çekilme, bası ve enjeksiyon sonrası görülür.

**Nörotmezis:** Sinirin nöral ve destek doku elemanlarıyla beraber tam kesisidir. Bazen sinirin devamlılığı mevcut olabilir, ancak iç hasarın çok fazla olması nedeniyle nörotmezis oluşmuş bir lezyon olarak kabul etmek gerekebilir. Bu tür yaralanmalar ciddi ezilme, çekilme, kimyasal enjeksiyon ve iskemik olayların

sonucudur. Motor, duysal ve otonom fonksiyonlarda tam kayıp vardır. EMG'de distal denervasyon görülür. Sinirin tam kesisinde proksimal uçta nöroma oluşur. Bu tür lezyonlarda fonksiyonların geri kazanılması için sinirin direkt tamiri veya greftlenmesi gerekir. Prognoz; yaş, paralizisi süresi, lezyon seviyesi, sinirin tipi, cerrahinin zamanlamasına bağlıdır<sup>(21)</sup>.

**Sunderland sınıflaması'nda** ise sinir hasarı beş kategoriye ayrılmıştır<sup>(21)</sup>.

**Üçüncü derecedeki yaralanmada:** Walleryan dejenerasyon ile beraber olan akson ve myelin hasarına, aynı zamanda endonöral bütünlüğün bozulması sonucu oluşan fasikülün içyapısındaki hasar da eklenmiştir. Perinöriyum ve epinöriyum korunmuştur. Fasiküler yapı intakt kalır. Yani dıştan bakıldığında sinir çok hasarlı görülmeyebilir. Seddon sınıflamasındaki aksonotmezis ve nörotmezisi birlikte kapsar. Bu tip yaralanmada intrafasiküler yapılarda meydana gelen ağır hasar rejenere aksonların yaygın fibrozisiyle sonuçlanacağı için, lezyon nörotmezise daha yakındır. Bu tür lezyonlar ciddi tuzak nöropatilerde karşımıza çıkabileceği gibi kimyasal enjeksiyon, iskemi veya çekilme-bası mekanizmaları ile de görülebilirler. Klinik olarak lezyonun distalinde tam motor, duysal ve otonom kayıp mevcuttur. Elektrofizyolojik inceleme tam denervasyon gösterir. İyileşme genellikle uzun zaman alır ve fasiküller arası fibrozisin ciddiyetine bağlıdır. Bu tür yaralanmalarda nöroma eksizyonu, epinöral onarım ve interfasiküler greftleme cerrahi seçeneklerdir. Ciddi lezyonlarda iyileşme görülmeyebilir.

**Dördüncü derecedeki lezyonlarda:** Tüm nöral yapıda ve epinöriyum dışındaki tüm destek dokuda hasar vardır. Fasikül yapısı ve sinirin tüm fonksiyonları kaybolmuştur. Cerrahi tamir zorunludur ve sıklıkla sinir greft transplantasyonu ile tedavi gerektirir.

**Beşinci derecedeki lezyonlarda ise:** Sinir gövdesinin devamlılığı tamamen kaybolmuştur. Proksimal uçta rejenere aksonların aşırı büyümesi sonucu nöroma formasyonu oluşur. Bazen birkaç akson distale ulaşabilir ancak bu durum fonksiyonel bir iyileşmeyle beraber değildir. Bu tür lezyonlar sıklıkla kesi, ciddi çekilme ve bası sonucu meydana gelirler. Cerrahi tamir gereklidir<sup>(21,22)</sup>.

Bu iki sınıflama birçok sinir lifinden oluşan periferik sinirin yaralanmasını tam olarak ifade etmekten uzaktır, çünkü periferik siniri oluşturan lifler farklı yaralanma tipleri gösterebilirler. Bu eksikliği gören Mackinnon ve Dellon Sunderland'in 5 derecesine 6.derece yaralanmayı da eklemişlerdir<sup>(23)</sup>. Buna göre fasiküllerin bazıları normal iken, bazılarında çeşitli derecede hasar mevcuttur. Bu tip yaralanmada takip ve tedavi seçimi klinik tabloya göre karar verilir.

Periferik sinir cerrahisi sırasında gözle görülen hasara göre yapılan sınıflandırma tanımlanmıştır<sup>(23)</sup>. Buna göre periferik sinir yaralanmaları 3 gruba ayrılır;

**Grup 1: Sinirin gross anatomik olarak bütünlüğünün bozulması:** İki uç tamamen birbirinden kopuk veya ince bir destek doku ile birbirine bağlıdır. Bu Sunderland sınıflamasına göre 5.derecede bir yaralanmadır. Tüm bu lezyonlar greftli veya greftsiz cerrahi girişim gerektirir. Sinir kesilmesi bıçak, cam veya benzeri keskin bir aletle olduysa pimer olarak dikilebilir. Lezyon yaygın bir ezilme, çekilme, kontüzyon sonucu olmuş ise veya kirli veya açık bir yaralanma söz konusu ise cerrahi girişim 3-4 hafta kadar geciktirilir.

**Grup 2: Sinirin devamlılık gösterdiği lezyonlar:** Periferik sinir yaralanmalarının çoğunluğunu oluşturur. Sinir nispeten normal görülebilir, çap olarak incelmış şişmiş olabilir. Bu tür lezyonlarda patolojik olayın ciddiyetine karar vermek güçtür. Eksternal ve internal nörolizis işlemi veya greft konularak anastomoz işlemi yapılabilir.

**Grup 3: Mikst hasar:** Fasiküllerin intakt veya hasarlı olup olmadığı dikkatli internal nöroliz ve intraoperatif kayıtlarla ortaya konulabilir<sup>(24)</sup>.

## **2.4. PERİFERİK SİNİR TAMİR MODELLERİ**

Periferik sinir hücresinin başlıca üç tip yaralanma modeli söz konusudur

1) Waller dejenerasyonu, 2) Aksonal dejenerasyon, 3) Segmental demyelinizasyon (Şekil-8)

**Waller dejenerasyonu:** Periferik sinir aksonunun herhangi bir yerinde travma, iskemi, uzamış veya şiddetli baskı gibi nedenlerle yaralanması ve bütünlüğünün bozulması sonucu oluşur. Aksonal lezyonlarda Walleryan dejenerasyon oluşur. Bu tanım sinir lifi distalinde gelişen değişiklikler sürecini ifade etmektedir. Aksonun kesintiye uğradığı yerin distalinde akson ve ardından çevresindeki myelin kılıf dejenere olur, makrofajlarca fagosite edilir. Aksonun hasar yerinin proksimalinde kalan kısmı ve periferik sinir hücre gövdesi sağlam kalır. Periferik sinir hücresinin aksonu kesintiye uğradığında Waller dejenerasyonunun gelişimi belirli bir zaman alır. Bu süre 4 - 11 gün arasında değişir. Schwann hücreleri iki uç arasında köprü oluşturmaya çalışırlar. Akson ne kadar distalde kesintiye uğrarsa Waller dejenerasyonu o kadar erken gelişir. Waller dejenerasyonunda ilk günlerde aksonun hasarın distalinde kalan kısmı elektrikle tamamen normal olarak uyarılabilir. Daha sonra hasar yerinin aksonun ucuna mesafesine göre değişen bir süre içinde, sinirin uyarılabilirliği azalır. En çok 11 gün içinde sinir uyarılamaz hale gelir. Motor sinirlerde ise sinir uyarımını takiben kastan alınan yanıt, nöromüsküler kavşağın periferik sinirden iki gün daha önce dejenere olması nedeniyle, hasarın en geç dokuzuncu gününde kaybolur. Sinir kılıfının devamlılığının korunmuş olması halinde, dejenerasyonu takiben sinir, hasarlandığı yerin distaline doğru günde yaklaşık 1 mm hızla rejenere olur. Aksonun kesintiye uğrayan

kısmından distale doğru rejenere olan kısım aksonun ilk haline göre daha ince myelinlidir ve internodal aralıklar daha kısadır

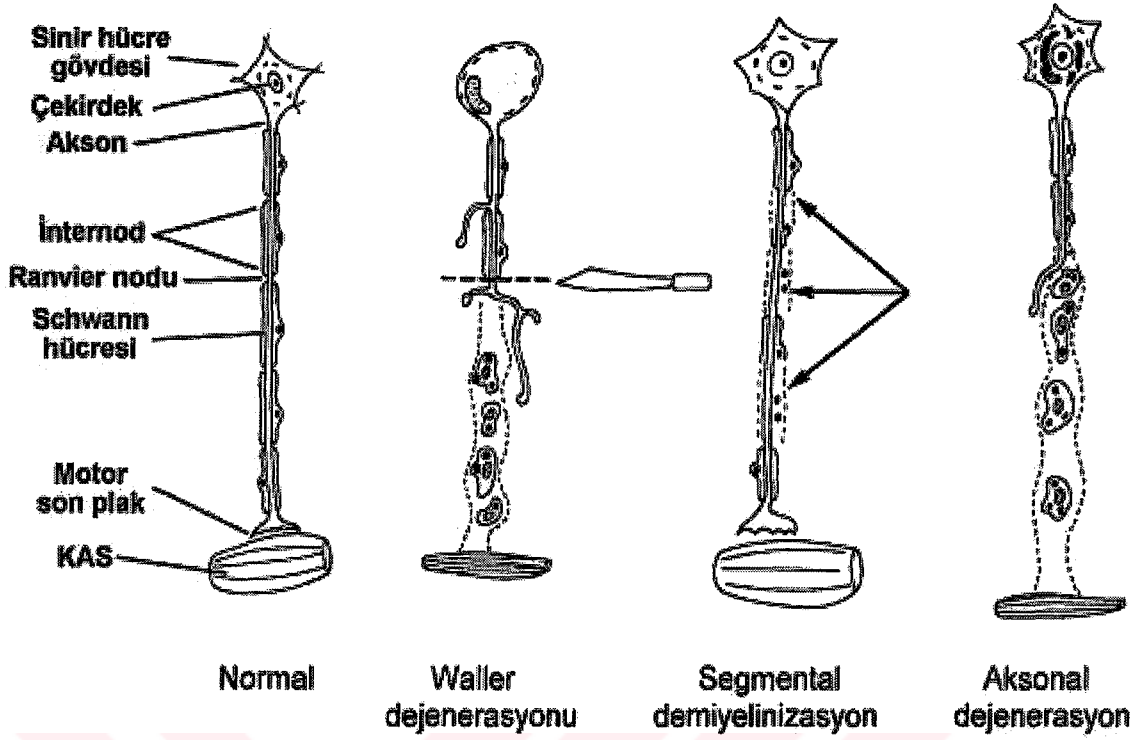
**Aksonal dejenerasyon:** Periferik sinir hücre gövdesinin veya aksonunun hasarı söz konusudur. Nedeni çoklukla metabolik veya toksiktir. Oluşan hasar ya periferik sinir hücre gövdesini doğrudan etkileyen bir nedenle (poliomyelit gibi) olabileceği gibi aksonun bütününe etkileyen bir nedenle (Sitostatik bir ajan olan vincristinin aksonal trasportu engellemesi) de olabilir. Periferik sinir hücresi canlılığını yitirdiyse artık geri dönüş yoktur. Eğer neden, aksonun bütünlüğü bozulmadan ortadan kaldırılırsa akson haftalar, aylar içinde fonksiyonuna kavuşabilir. Eğer aksonun bütünlüğü bozulduysa Waller dejenerasyonunda olduğu gibi, yavaş bir rejenerasyon süreci izler. Aksonal dejenerasyonda sinir ileti incelemelerinde sinir hala uyarılabilir durumdaysa, ileti hızı normal veya normale yakın değerlerde bulunurken, aksonal dejenerasyonun olduğu motor sinirde Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP) amplitüdü, duysal sinirde ise Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli (DSAP) amplitüdü düşük bulunur. Daha ileri aşamada ise, motor veya duysal sinir uyarımıyla potansiyel kaydedilmez.

İğne EMG incelemesinde, aksonal dejenerasyonun 10 gün ya da daha sonrasında, denervasyonun neden olduğu spontan potansiyeller (fibrilasyon, pozitif keskin dalga, kompleks ardışık boşalım) kaydedilir. Parsiyel dejenerasyonun olduğu durumlarda (bir kısım aksonun fonksiyonel kaldığı durumlarda kas içinde kollateral filizlenme yoluyla denerve kas liflerinin sağlam aksonlarca reinnervasyonu sonucu) bir - iki ay sonrasında nörojenik motor ünite potansiyelleri (polifazik, geniş süreli, normal veya büyük amplitüdlü) kaydedilir. Daha ilerleyen dönemde ise bu potansiyeller daha büyük amplitüd kazanırlar. Prognozu en kötü olan yaralanma tipidir.

**Segmental demyelinizasyon:** Myelinli sinir liflerinde, periferik sinir aksonunda bir hasar olmaksızın etrafındaki Schwann hücresinde ve/veya myelin kılıfında hasar söz

konusudur. Demyelinizasyon, herediter nöropatilerde olduğu gibi tüm sinir boyunca olabilir veya edinsel demyelinizan durumlarda (Guillain-Barré Sendromu veya Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati gibi) belirli bir sinir segmentinde söz konusu olabilir. Myelin, yenilenebilir bir yapıdır. Neden ortadan kalktığına, demyelinizasyon tümüyle geri dönüşü olan bir süreçtir. Demyelinizasyonu takiben 15 gün ile 6 ay arasında remyelinizasyon tamamlanır. Bununla birlikte, remyelinize olan segmentlerde myelin, öncekine göre daha ince ve internodal aralıklar daha kısadır. Demyelinize segmentte ileti hızı yavaşlamıştır. Duysal sinir ileti incelemesinde DSAP sıklıkla elde edilmez. Motor ileti incelemesinde ise sıklıkla normal ya da normale yakın amplitüdde BKAP elde edilirken demyelinize segmentte sinir ileti hızı yavaşlamıştır. Eğer demyelinizasyon, sınırlı bir bölümde ise, bunun distalinden uyarımla normal motor ya da duysal yanıt kaydedilir. Bu bölgenin proksimalinden uyarımla ise, demyelinizasyonun ağırlığına göre yanıt küçük olarak kaydedilir veya hiç kaydedilemez. Buna "ileti bloğu" adı verilir.





**Sekil-8: Sinir yaralanma modellerinin şematik görünüşleri**

## 2.5. PERİFERİK SİNİR YARALANMASININ BAŞLICA NEDENLERİ

- Yaralanma ve kontüzyon.
- Gerilme- çekilme.
- Bası ve iskemi.
- Isı
- Elektrik ve enjeksiyon.

**Yaralanma ve kontüzyon:** Sıklıkla kesici alet yaralanması, açık-kapalı kırıklar ve ateşli silah yaralanmasının sonucudur. Kesici alet yaralanmaları ile olan temiz kesiler primer olarak tamir edilebilir. Bu tür yaralanmalara eşlik eden kas ve tendon hasarı da

onarılmalıdır. Yüzeyel bir yara ile beraber periferik sinir fonksiyonlarının tamamen kaybolması genellikle tam kesiyi düşündürür<sup>(25)</sup>. Ateşli silah yaralanmalarında hem kurşunun kitlesi, hem de enerjisi etkilidir. Kurşun yumuşak dokudan geçerken enerjisi dağılır, oluşan kavitasyon etkisi sinir hasarına neden olur. Bu nedenle kurşun yaralanmalarında yaralanmanın bu şekli akılda tutulmalıdır. Tedavide çevresel nekrotik dokuya mutlaka debridman yapılmalıdır. Şişme ve ödem sonucu dolaşımın bozulma ihtimaline karşı fasyal kılıflar uzunlamasına açılabilir. Siniri besleyen vasküler yapıların durumu gözden geçirilir. Sinirin devamlılığı mevcut, ancak indirekt etkiden dolayı fonksiyon kaybı olan olgularda zaman içinde kısmi fonksiyonel iyileşmeler olur. Bu nedenle künt incinme, kapalı kırık veya kurşun yaralanmasının dolaylı etkisinden şüpheleniliyorsa öncelikle klinik ve elektro-fizyolojik takip daha uygun olacaktır<sup>(21)</sup>.

**Gerilme-çekilme:** Bu tür yaralanmalar ciddi oranda nöral hasarla sonuçlanır. Periferik sinirin elastikiyetinin mevcut olmasına karşılık belirli bir seviyeyi aşan çekilme durumunda hafif nöropraksiden ciddi aksonotmezise kadar hasar ortaya çıkabilir. Hasarlı sinirin devamlılığı genellikle bozulmaz. Cerrahi girişim sırasında yapılan ekstasyon ile oluşan hafif çekilme yaralanmaları genellikle iyi prognozludur. Daha ciddi yaralanmalarda ise sinir içinde yaygın fibrozis gelişebilir. Bu durumda rezeksiyon ve greftleme gereklidir. Bu mekanizmadan en çok etkilenenler brakial plexus, radyal ve peroneal sinirlerdir. Bu yaralanmalar yakın klinik ve elektro-fizyolojik takip gerektirir. Eğer düzelme görülmezse 3–4 ay içinde cerrahi girişim yapılmalıdır.

**Bası ve iskemi:** Birbirini takip eden uzun ve ciddi bir süreçtir. Uzun süreli ve ciddi bir iskemi yaygın akson hasarı ve Walleryan dejenerasyona neden olur. Geri dönüşümsüz hasar için kritik süre sekiz saat olarak bildirilmiştir. Genelde brakial plexus, ulnar, siyatik ve peroneal sinirler etkilenir. Sinir yaralanmasının şiddeti bası, iskeminin süresine ve derecesine bağlıdır<sup>(20)</sup>.

## 2.6. N-ASETİL SİSTEİN (NAC)

N-asetil sistein, bir thiol molekülüdür. Mukolitik bir ajan olup L-sistein ve indirgenmiş glutatyonun (ReGSH) prekürsörüdür. Glutatyon hücre içinde yüksek konsantrasyonda bulunduğu önemli bir antioksidandır<sup>(26)</sup>. N-asetil sistein hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, OH gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizlemekte ayrıca lipid peroksidasyonunu da azaltabilmektedir. N-asetil sisteinin kullanıldığı değişik hastalıklar arasında malignansiler, kardiovasküler hastalıklar, metal toksisitesi ve karaciğerin parasetamol toksisitesi sayılabilir<sup>(27,28)</sup>.

N-asetil sistein apoptozu önleyebilmekte, çeşitli proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre yaşam süresini uzatmaktadır. N-asetil sistein, endotelial disfonksiyonu azaltmakta, inflamasyon, fibroz, invazyon, kartilaj erezyonu, asetaminofen detoksifikasyonu ve transplantasyon ihtiyacının geciktirilmesini sağlamaktadır<sup>(29)</sup>.

Antitoksitesindeki muhtemel mekanizmalar karaciğer kan akımını artırması, glutatyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi sayılabilir<sup>(30)</sup>.

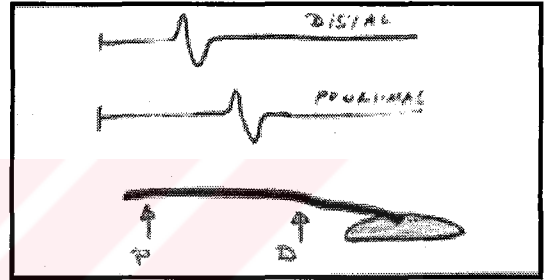
Yapılan çalışmalarda, NAC'ın yararlı etkileri kişilerin sağlık durumuna bağlı olabilir. NAC; eklemden inflamasyon, atritte yıkım ve kartilajın sinovyal invazyonunda yararlı bir şekilde kullanılabilir. Ve bazı kondrosit ve nöron hücrelerin, büyümesini ve yaşamını teşvik eder<sup>(28)</sup>.

### 3. TANI YÖNTEMLERİ

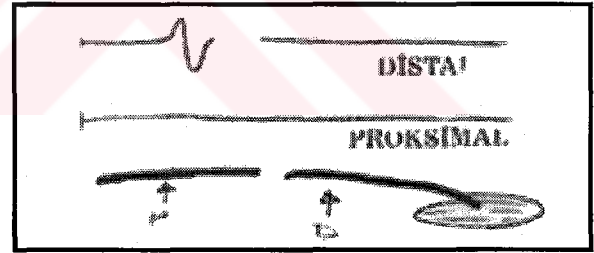
#### 3.1. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER

**Sinir Ezilmelerinde:** Endonöral tüpler sağlam kalsa bile Walleryan dejenerasyon olabilir. Bu nedenle erken dönemde sinir iletim çalışmaları oldukça yol göstericidir<sup>(3)</sup>.

**Tam Sinir kesilerinde:** Sinirde herhangi bir ezilme ve tam bir kesi olmadığı sürece distal ve proksimal kas cevap amplitüdları eşit alınır (Şekil-9). Tam sinir kesilerinde kesi distalinden yapılan uyarımda sinir aksiyon potansiyeli elde edilmesine rağmen, kesi proksimalinden yapılan uyarımda aksiyon potansiyeli elde edilemez (Şekil-10). Proksimal segmentte yapılan sinir iletimi, kesi öncesine göre % 60-70 seviyesinde kalır. Distal segmentlerde ise daha da yavaştır. En iyi durumlarda bile 3 yıllık takiplerde distal segmentlerde iletim hızı %80'in üstüne çıkmamaktadır<sup>(3)</sup>.



**Sekil-9:** Normal sinirde sinir iletimi:Distal ve proksimal uyarımda kas cevap amplitüdları eşit.

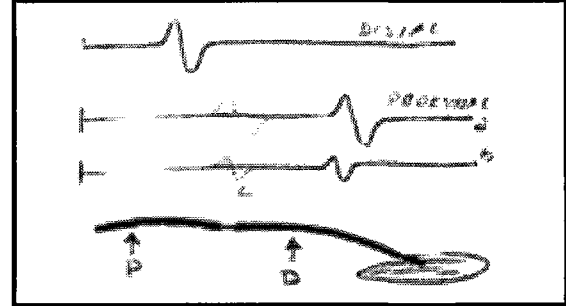


**Sekil-10:** Tam sinir kesisinde sinir iletimi:Proksimal uyarımda normal kas cevabı yok, distal uyarımda normal kas cevabı korunmuş.

Sinir tam kesilerinde akut dönemde distal segmentten uyarılma ile kas cevabı elde edilebilmektedir (şekil-10). Bu dönemde, proksimal uyarımla cevap elde edilmemesi tam kesiye veya geçici aksonal bloka işaret eder. Bu iki durumun birbirinden ayrılabilmesi, kesinin (veya basının) genişliğine göre 1-2 hafta içinde incelemenin tekrarlanması ile sağlanabilir. İkinci incelemede distalde cevap amplitüdünün azalması veya kaybolması distalde Walleryan dejenerasyon başladığını işaret eder.

Tersine, distal uyarımla cevabın aynı kalması ve/veya proksimal uyarımla küçük de olsa cevabın belirmesi patolojik sürecin geçici aksonal blok veya yarı kesi olduğunu işaret eder. (şekil-11 b,c)<sup>(3)</sup>.

Proksimal segmentten uyarmakla gecikmiş ama amplitüdü distal uyarıminkine ile yakın cevap elde edilmesi (şekil-11 a) patolojik sürecin kesi değil,



demyelinizasyon olduğunu gösterir. Akut dönemde, proksimal uyarımla düşük amplitüdlü bir cevap alınması ise tam kesi olmadığını, aksonal kayıp olduğunu gösterir (şekil-11 b,c). İkinci incelemede distal uyarım cevabı halen

cevabı normal, proksimal uyarımda ise tüç olasılık var.

a) Cevap amplitüdü aynı fakat gecikmiş (noktalı cevap normalle kıyaslama için çizilmiştir).

b) Düşük amplitüdlü ve gecikmiş cevap (koyu cevap):

Aksonal kayıp ve demyelinizasyon,

c) Düşük amplitüdlü cevap, iletim hızı normal, (noktalı cevap) aksonal kayıp.

normalken, proksimal uyarımda da cevap çıkması, veya amplitüdün artması yine kesinin yarı kesi olduğunu ve rejenerasyonun başladığına işaret eder. Görüldüğü gibi geçen zamana göre elde edilen elektrofizyolojik bulguların yorumu değişebilmektedir. Bu nedenle kesinin hemen ardından ve bir veya birkaç hafta sonra incelemenin aynı bölgede tekrarlanması önemli derecede bilgiler vermektedir<sup>(3)</sup>.

Burada sadece motor liflerden ve motor cevaplardan söz edilmiştir. Ancak pratikte duyu sinir incelemeleri de yapılmaktadır ve benzer bulgular vardır. Diğer taraftan sinir iletimlerinin yanında sözkonusu sinirin uyardığı kaslarda ikinci kontrolde yapılacak iğne EMG'si de önemli ipuçları verir. Distalde denervasyon potansiyellerinin başlaması Walleryan dejenerasyon lehine, denervasyon olmaksızın motor ünite kaybı ise, segmental demyelinizasyon lehinedir<sup>(3)</sup>.

Bu anlatılanlar ışığında, sinir kesilerinde akut dönemde ve bir süre sonra elektrofizyolojik inceleme yapılması, izleyen hekime tedaviyi ve cerrahi girişimi tercihi konusunda önemli bilgiler verdiği aşıkardır.

Sadece klinik belirti ve muayene bulguları özellikle akut dönemdeki periferik sinir yaralanmalarının değeriendirilmesinde güçlük oluşturabilir. Bu yönden nörofizyolojik incelemeler, periferik sinir yaralanmasının anlaşılmasında, takip ve tedavinin planlanmasında, cerrahi girişimin zamanlanmasında büyük önem taşır. Yaralanmanın birinci haftası içinde duysal ve motor sinir ileti çalışmaları Nöropraksi ile Aksonotmezis ve Nörotmezisin ayırt edilmesi açısından önemlidir. Nöroprakside sinirin bir segmenti boyunca iletimde yavaşlama veya tam blok görülebilir. Distal sinir segmentinde, sinir ileti cevabının yokluğu ile Aksonotmezis veya Nörotmezis tarzında akson kaybıyla giden hasara işaret eder. Travmadan 48–72 saat sonra aksonlarda Walleryan dejenerasyon oluştuğu için seri ileti çalışmaları ile amplitüdde ilerleyici bir azalma saptanabilir<sup>(31)</sup>.

Aksonotmetik veya Nörotmetik bir lezyonun elektromiyografik(EMG) bulguları 2-3 hafta sonra anormalleştiği rapor edilmektedir. Etkilenen kaslarda fasikülasyon, fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar ortaya çıkar. Nöroprakside EMG genellikle normal kalır ve daha ciddi yaralanmalardan ayırt edilmesinde önem taşır<sup>(3,6)</sup>.

### **3.2. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

Periferik sinir yaralanmalarında direkt radyografi, Bilgisayarlı Tomografi(BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemlerde sıklıkla kullanılır. Göğüs grafilerinde diyafragmanın tek taraflı yükselmesi frenik sinir paralizisine, üst servikal spinal sinir ve kök yaralanmasına işaret eder. Uyluk ve femur üst bölge kırıkları siyatik sinir, daha distal femur kırıkları ise peroneal ve tibial sinir yaralanmasına neden olur.

Brakial plexus yaralanmalı 40 hastanın cerrahi bulguları BT myelografi ile %85, MRG ile ise %52 oranında uyumlu bulunmuştur. Buna karşılık bir başka çalışmada denerve kaslarda oluşan sinyal değişikliklerinin MRG ile EMG ' den daha erken dönemde saptanabileceği bildirilmiştir<sup>(32)</sup>. Ciddi sinir yaralanmalarını takiben erken dönemde (4.güne kadar) T2 ağırlıklı kesitler ile denerve kaslarda artmış sinyal ortaya konulabilir. Akson kaybının olmadığı Nöropraksi tipi yaralanmalarda sinir iletimi yavaşlamıştır. Bu olguların T2 incelemesinde kasın normal olduğu görülebilir. Rutin BT ve MRG tetkikleri ile periferik sinirleri çevre dokulardan ayırmada güçlükler olabilir. Vücudun çeşitli bölgelerindeki normal ve anormal periferik sinirlerin ortaya konulması yakın zamanda geliştirilen MR- Nörografi tekniği ile mümkün hale gelmiştir. Bu yöntem periferik sinir travmalarının tanı ve tedavisine yararlı bilgiler verebilmektedir. Operasyon öncesi yapılan MR-Nörografi hem operasyon sırasındaki hem de elektrofizyolojik bulgularla uyum göstermiştir<sup>(33)</sup>.



#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma deney hayvanlarının kullanımı için Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (DEHEK) 'nce Etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmadaki denek hayvanları Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin PAYZIN Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğünden (DÜSAM) 32 adet erişkin 280-320 gram ağırlığında (7 aylık) erkek Sprague- Dawley cinsi rat temin edildi.

Deney hayvanlarının bakım, beslenme ve ameliyatları Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin PAYZIN Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğünde yapıldı.

Ratlar sistemik hastalıklar açısından Veteriner Hekim kontrolü altında tutulmuşlardır. Deney süresince, deney hayvanları optimal ısı 20-22<sup>0</sup> 'de, nispi nem %60-70, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda barındırıldılar. Ratların pelet yem ve su ihtiyaçları ad libitum olarak karşılandı.

**Anestezi uygulama işlemi:** Araştırma, toplam 32 adet rat içeren dört gruptan oluşmuştur. Ratlara, solunum yolunun tıkanmasını önlemek amacıyla 0,18 mg/kg Atropine Sülfat (Atropin amp, Biosel, İstanbul) pre-anestezik medikasyon olarak intramüsküler yapılmıştır. Antibiyotik profilaksi amacıyla 50mg/kg dozunda Ampicillin (Ampisina flk, Mustafa Nevzat, İstanbul) ve analjezi sağlaması amacıyla 10mg/kg dozunda Morfin HCL (Morfin HCL amp, Biosel, İstanbul) subkutanöz yoldan verilmiştir.

Operatif anestezi amacıyla 100mg/kg Ketamine hidroclorid (Ketalar flk, Parke-Davis, İstanbul) ve 10 mg/kg dozunda Xylazine (Rompun flk, Bayer, İstanbul) intraperitoneal yoldan verilerek operatif prosedür başlatılmıştır. Toplam 32 adet rat dört gruba ayrıldı.

GRUP I (SHAM) (n=8): Cerrahi diseksiyon yapıp, sinire müdahale edilmeyen grup.

GRUP II (SALİNE) (n=8): Sinirde crush yaralanma yapıldıktan hemen sonra ve 7 gün boyunca intraperitoneal (IP) serum fizyolojik (1ml) yapılan grup.

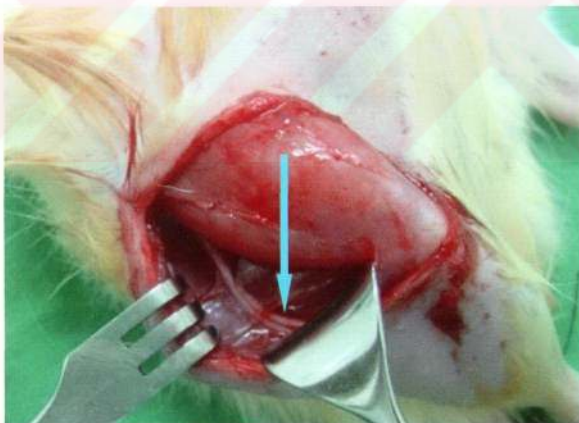
GRUP III (NAC I) (n=8): Sinirde crush yaralanma yapıldıktan hemen sonra ve 7 gün boyunca IP NAC (30 mg; 0,3 ml) yapılan grup.

GRUP IV (NACII) (n=8): Sinirde crush yaralanma oluşturulan bölgeye operasyon anında lokal olarak (100 mg; 1 ml) , hemen sonra ve 7 gün boyunca IP NAC (30 mg; 0,3ml) yapılan grup

**Travma oluşturma protokolü:** Anestezi sağlandıktan sonra, ratların sağ uylukları tıraşlanarak salvon ve izotonik ile yıkandı. Baticonla boyanıp, steril örtü ile örtülüp cerrahiye başlandı. Femurun proksimal üçte birlik kısmında transvers insizyonla, Gluteal kas siplit şeklinde ayrılarak M. Semimembranous ve M.Biceps femoris kası arasından siyatik sinire ulaşıldı (Resim-1,2). Daha sonra siyatik sinir literatürde tanımlandığı gibi 1/3 proksimalinden anevrizma klipsi ile (Codman standart klips) 2 dakika süreyle konularak travmatize edildi (Resim-3). Travmatize edilen sinire karşılık gelen kas bölgesi 4.0 ipek ile gevşek bir şekilde işaretli suture konuldu. Adale, cilt altı ve cilt usulüne uygun şekilde sıkıca kapatıldı. Ve cerrahi saha baticon solüsyonuyla pansuman yapıldı, Cerrahiden sonra ratlar numaralandırıldı.



**Resim 1: Cilt insizyonun görünümü**



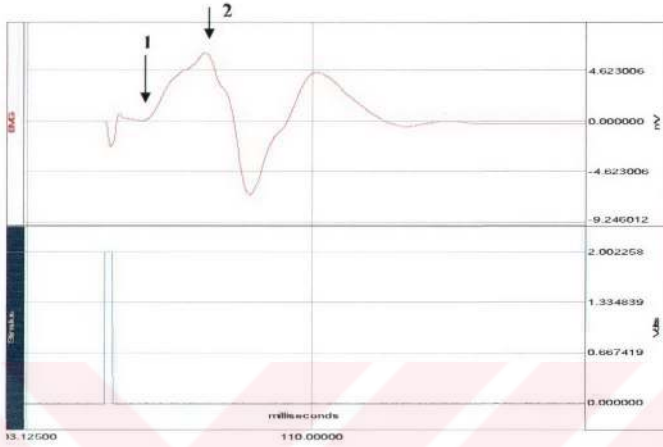
**Resim 2: Siyatik sinirin biceps femoris ve semimembranosus kasların arasındaki görünümü**



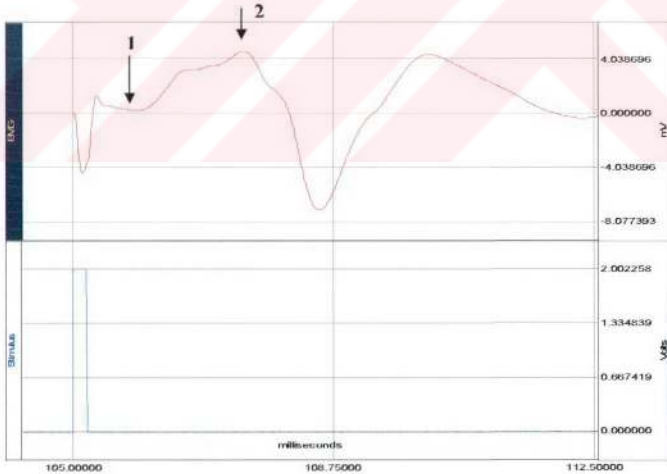
**Resim 3:** Siyatik sinirin anevrizma klipsi ile travmatize edilmesi.

**Elektrofizyolojik Değerlendirme:** Bileşik motor aksiyon potansiyelleri (CMAP) standartize edilip, sinir ileti çalışma teknikleri kullanılarak kaydedildi. Veriler BIOPAC MP 150 sistemi ile toplandı (Resim-4). Aksiyon potansiyeli oluşuncaya kadar geçen süre latans süresi olarak kabul edilip, BIOPAC MP 150 yardımı ile CMAP amplitüdü, proksimal, distal latans süreleri ölçüldü. Monopol ndl electrode stimülasyon için, Chalgren iğne elektrotları M. Gastrocnemius'tan kayıt yapmak için kullanıldı. Proksimal ve distal elektrotlar arasındaki mesafe 1 cm ölçülüp yerleştirildi (Resim-5). Stimulus, 0,2 ms süresince 2 volt verilip bu yolla değerler elde edildi. Monopol ndl electrode (stimülatör), siyatik sinirin proksimal ve distal bölgesine yerleştirilip (proksimal ve distal arasındaki mesafe yaklaşık 1cm olacak şekilde konuldu), proksimal ve distal için farklı bileşik kas aksiyon potansiyeli (B.K.A.P.), maksimum aksiyon potansiyeli (M.A.P.) ve LATANS süreleri ölçüldü. Proksimal ve distal latans farkı alınarak m/sn cinsinden ileti hızı bulundu. Bu uygulama travma öncesi, sonrası ve 3. haftada da grupların yarısına, 8. haftada da geri kalan yarısına uygulanıp yeni ölçümler elde edildi.

**Grafik 1:** Uyarının verilmesi ile aksiyon potansiyeli oluşuncaya kadar geçen süre **LATANS SÜRESİ** olarak kabul edildi. Travma öncesi GRUP III( NAC-I)'de proksimal bölge sinir ileti çalışmasında proksimal latans süresi ve BKAPA amplitüdü görülmekte.



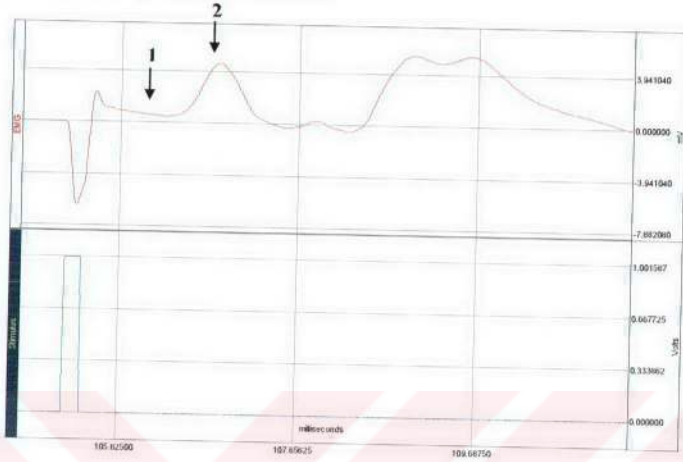
**Grafik 2:** Travma sonrası (3. dakika) GRUP III( NAC-I)'de proksimal latans süresinin bir miktar uzadığı, BKAPA amplitüdünde bir miktar azaldığı görülmekte.



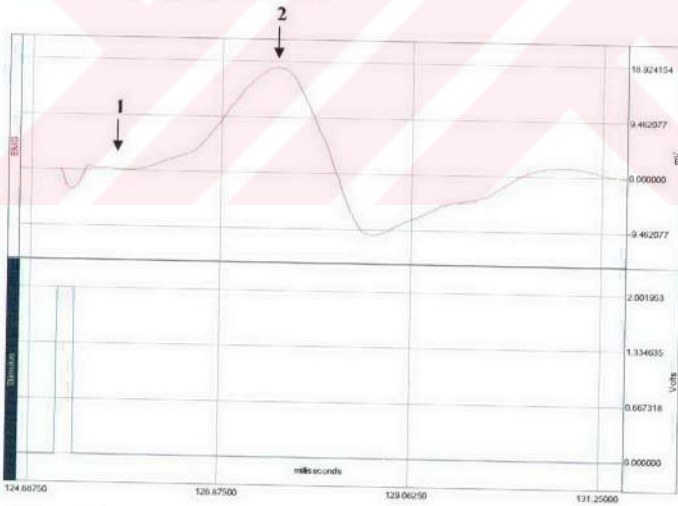
1: Latans Süresi

2: BKAPA

**Grafik 3 :** Travma sonrası (3. hafta ) GRUP III ( NAC-I)'de proksimal latans süresinde belirgin uzama, BKAPA amplitüdünde belirgin düşme görülmekte. Bu durum sinirde, **aksonal dejenerasyon** ve demyelinizasyonun başladığını göstermektedir



**Grafik 4 :** Travma sonrası (6. hafta ) GRUP III ( NAC-I)'de proksimal latans süresinde ve BKAPA amplitüdünde bir miktar düzelme görülmekte. Bu durum sinirde, **aksonal rejenerasyon** ve myelinizasyonun başladığını göstermektedir.

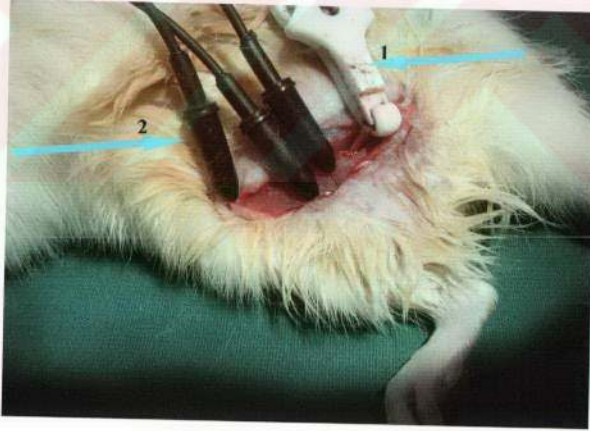


**1: Latans Süresi**

**2: BKAP**



**Resim 4:** BIOPAC MP 150 sistemi



**Resim 5:** Stimulator (1) ve elektrotların (2) sinir ve kas'a yerleştirilmesi



## 4.2. İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRME

SPSS ortamı kullanılarak elde edilen sonuçlar gruplar arası karşılaştırmalarda Anova Testi, grup içi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar için non-parametrik Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

Tablo-2: Tekrarlayan ölçümlerde Grup I (Sham)'ın EMG ortalamalarının karşılaştırılması.

| GRUP 1 (SHAM) |           |           |          |                            |         |                             |
|---------------|-----------|-----------|----------|----------------------------|---------|-----------------------------|
|               | BAĞLANGIÇ |           | 3.HAFTA  |                            | 8.HAFTA |                             |
|               | Ort.      | Std. Dev. | Ort.     | Std. Dev.                  | Ort.    | Std. Dev.                   |
| P.L.          | 0.0012    | ±0.00006  | 0.0011   | ±0.0002 <sup>b</sup>       | 0.0009  | ±0.0001                     |
| P.B.K.A.P.    | 13.4697   | ±2.37783  | 12.1213  | ±0.54444                   | 11.506  | ±4.11623                    |
| P.M.A.P.      | 6.1723    | ±1.99912  | 4.6875   | ±2.23664                   | 7.6975  | ±2.24858                    |
| D.L.          | 0.001     | ±0.00014  | 0.0011   | ±0.00013                   | 0.0009  | ±0.00007 <sup>b,c</sup>     |
| D.B.K.A.P.    | 16.6214   | ±7.81519  | 14.0494  | ±1.05258 <sup>a,b,c</sup>  | 12.9092 | ±1.24921                    |
| D.M.A.P.      | 6.7593    | ±4.43782  | 8.9606   | ±0.63007 <sup>a,b,c</sup>  | 10.8087 | ±1.03332                    |
| İL.HIZI       | 68.5976   | ±34.93824 | 171.4286 | ±32.99145 <sup>a,b,c</sup> | 375     | ±144.33757 <sup>a,b,c</sup> |

Tablo-3: Tekrarlayan ölçümlerde Grup II (Salin)'in EMG ortalamalarının karşılaştırılması.

| GRUP II (SALİN) |         |            |         |           |         |                        |          |                        |
|-----------------|---------|------------|---------|-----------|---------|------------------------|----------|------------------------|
|                 | T.Ö     |            | T.S     |           | 3.HAFTA |                        | 8.HAFTA  |                        |
|                 | Ort.    | Std. Dev.  | Ort.    | Std. Dev. | Ort.    | Std. Dev.              | Ort.     | Std. Dev.              |
| P.L.            | 0.0013  | ±0.00015   | 0.0013  | ±0.00015  | 0.0015  | ±0.00039 <sup>de</sup> | 0.0011   | ±0.00001               |
| P.B.K.A.P.      | 13.6592 | ±8.85719   | 13.2098 | ±10.51694 | 6.7444  | ±6.05612               | 8.3658   | ±0.9056                |
| P.M.A.P.        | 6.4536  | ±5.198     | 7.7444  | ±6.74855  | 5.9085  | ±6.21363               | 5.8517   | ±0.77842 <sup>de</sup> |
| D.L.            | 0.0011  | ±0.00009   | 0.0011  | ±0.00014  | 0.0016  | ±0.0039 <sup>e</sup>   | 0.0011   | ±0.00014               |
| D.B.K.A.P.      | 13.2228 | ±10.20119  | 13.0516 | ±11.08868 | 1.9745  | ±0.37987               | 9.657    | ±3.76772 <sup>de</sup> |
| D.M.A.P.        | 7.1497  | ±6.16141   | 7.2151  | ±6.27513  | 1.0614  | ±0.57368               | 5.8423   | ±2.24682 <sup>de</sup> |
| İL.HIZI         | 80.4487 | ±26.991653 | 86.3053 | ±38.20424 | 15.1142 | ±2.45626               | 123.8095 | ±87.97718              |

**Tablo-3: Tekrarlayan ölçümlerde GrupIII (Nac-I)'in EMG ortalamalarının karşılaştırılması**

| GRUP III (NAC I) |         |           |          |            |         |                       |         |                       |
|------------------|---------|-----------|----------|------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
|                  | T.Ö     |           | T.S      |            | 3.HAFTA |                       | 8.HAFTA |                       |
|                  | Ort.    | Std. Dev. | Ort.     | Std. Dev.  | Ort.    | Std. Dev.             | Ort.    | Std. Dev.             |
| P.L.             | 0.001   | ±0.00003  | 0.0013   | ±0.00039*  | 0.0024  | ±0.00011 <sup>f</sup> | 0.0012  | ±0.00023              |
| P.B.K.A.P.       | 11.9768 | ±5.04966  | 16.1945  | ±9.44804   | 3.0237  | ±0.0001               | 19.6677 | ±9.34424              |
| P.M.A.P.         | 5.2751  | ±3.24605  | 8.5667   | ±3.8864*   | 1.9635  | ±0.00013              | 13.2245 | ±4.97922 <sup>f</sup> |
| D.L.             | 0.001   | ±0.00005  | 0.001    | ±0.00011   | 0.0013  | ±0.00012              | 0.0014  | ±0.00026              |
| D.B.K.A.P.       | 15.1493 | ±5.62768  | 11.8516  | ±8.83333   | 2.6556  | ±0.0001               | 20.0473 | ±5.77879 <sup>f</sup> |
| D.M.A.P.         | 6.6086  | ±1.43887  | 7.122    | ±1.94277   | 1.7603  | ±0.0009               | 14.1851 | ±5.51803              |
| İL.HIZI          | 209.325 | ±94.25871 | 128.2468 | ±130.25222 | 9.6154  | ±0.00011              | 29.8036 | ±15.79009             |

\* Travma öncesine göre anlamlı farklı (p<0.005)

**Tablo-4: Tekrarlayan ölçümlerde GrupIV (Nac-II)'in EMG ortalamalarının karşılaştırılması**

| GRUP IV (NAC II) |         |            |         |            |         |           |         |           |
|------------------|---------|------------|---------|------------|---------|-----------|---------|-----------|
|                  | T.Ö     |            | T.S     |            | 3.HAFTA |           | 8.HAFTA |           |
|                  | Ort.    | Std. Dev.  | Ort.    | Std. Dev.  | Ort.    | Std. Dev. | Ort.    | Std. Dev. |
| P.L.             | 0.0011  | ±0.00005   | 0.0012  | ±0.00004*  | 0.0013  | ±0.00026  | 0.0012  | ±0.00029  |
| P.B.K.A.P.       | 18.2652 | ±6.27809   | 16.4961 | ±7.13162   | 6.3422  | ±5.63607  | 13.4317 | ±0.26817  |
| P.M.A.P.         | 9.3663  | ±4.0609    | 7.5682  | ±6.61214   | 3.2507  | ±2.88041  | 14.4879 | ±1.59772  |
| D.L.             | 0.001   | ±0.00009   | 0.0011  | ±0.00015   | 0.0011  | ±0.00011  | 0.0013  | ±0.0009   |
| D.B.K.A.P.       | 18.0826 | ±6.74458   | 18.3879 | ±3.84385   | 6.7715  | ±5.46164  | 13.1528 | ±1.33942  |
| D.M.A.P.         | 9.5096  | ±3.43618   | 10.088  | ±3.87444   | 3.9682  | ±4.04927  | 15.7886 | ±0.79921  |
| İL.HIZI          | 197.173 | ±110.08744 | 30.5974 | ±63.18252* | 17.4876 | ±4.37514  | 65.4545 | 29.39238  |

\* Travma öncesine göre anlamlı farklı (p<0.005)

- a- Grup I (SHAM), Grup II (SALİN)'den anlamlı farklı
- b- Grup I (SHAM), Grup III (NAC-I)' den anlamlı farklı
- c- Grup I (SHAM), Grup IV (NAC-II) ' den anlamlı farklı
- d- Grup II (SALİN), Grup III (NAC-I) ' den anlamlı farklı
- e- Grup II (SALİN), Grup IV (NAC-II) ' den anlamlı farklı
- f- Grup III (NAC-I), Grup IV (NAC-II) ' den anlamlı farklı

## 5. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 32 adet rat dört gruba ayrıldı.

GRUP I (SHAM) (n=8): Cerrahi disseksiyon yapıp, sinire müdahale edilmeyen grup.

GRUP II (SALİNE) (n=8): Sinirde crush yaralanma yapıldıktan hemen sonra ve 7 gün boyunca intraperitoneal (İP) serum fizyolojik (1ml) yapılan grup.

GRUP III (NAC I) (n=8): Sinirde crush yaralanma yapıldıktan hemen sonra ve 7 gün boyunca İP NAC (30mg; 0,3 ml) yapılan grup.

GRUP IV (NACII) (n=8): Sinirde crush yaralanma oluşturulan bölgeye operasyon anında lokal olarak (100 mg;1 ml), hemen sonra ve 7 gün boyunca İP NAC (30mg; 0,3 ml) yapılan grup.

### 5.1. ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

Grup I (SHAM) dışında, diğer üç grupta siyatik sinirde travma oluşturuldu. Her rat önce elektrofizyolojik olarak incelendi. Ayrıca travma oluşturulan üç grupta erken dönemde (travma sonrası 3.dakikada) tekrar EMG ölçüldü. Tüm gruplarda 3.ve 8. haftada bir kez daha ölçülerek EMG ölçümü tamamlandı. Elektrofizyolojik yöntemle elde edilen bu değerler SPSS ortamı kullanılarak gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA testi, grup içi tedavi öncesi ve sonrası (3.ve 8.hafta) karşılaştırmalar için non-parametrik Wilcoxon-signed ranks testi kullanıldı.  $P<0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

**Grup içi karşılaştırmada:** Grup I(SHAM) ve grup II(SALİN)'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, grup III(NAC-I)'te travma sonrası travma öncesine göre proksimal latansta uzama, P.M.A.P. amplitüdünde azalma; grup IV(NAC-II)'te de

travma sonrası travma öncesine göre, proksimal latansta uzama, ileti hızında düşme saptandı.

**Gruplar arası karşılaştırmada:** Diğer üç grupta (SALİN, NAC-I, NAC-II) SHAM'a göre; proksimal ve distal latanslarda uzama, ileti hızında yavaşlama, ayrıca M.A.P. ve B.K.A.P. amplitüdlerinde düşme görüldü. Her üç grupta; latanslarda uzama, ileti hızında yavaşlama bize, myelin kaybı nöropraksik yaralanmayı, M.A.P.ve B.K.A.P. amplitüdlerin düşmede, yer yer akson kaybını kısmende aksonotmezisin yaralanmaya eşlik ettiğini göstermektedir.

SALİN'nin NAC-I ile karşılaştırılmasında üçüncü haftada SALİN'de P.L.'ta uzama, altıncı haftada P.M.A.P., D.M.A.P., D.B.K.A.P. ampütüdlerinde NAC-I'e göre düşme; NAC-II ile karşılaştırıldığında ise üçüncü haftada P.L. ve D.L.'ta uzama, P.M.A.P ve D.K.A.P ve D.M.A.P amplitüdlerinde düşme olduğu görüldü. Bu değerler bize verilen N-asetil-sisteinin (NAC), elektrofizyolojik olarak aksonal iyileşme ve myelinizasyonu artıran etkilerini göstermektedir.

Grup IV (NAC-I), Grup IV (NAC-II) ile karşılaştırıldığında; üçüncü haftada P.L.'ta NAC-II'e göre daha fazla uzama, ayrıca altıncı haftada P.M.A.P, D.M.AP amplitüdlerinde daha fazla düşme olduğu görüldü. Bu sonuçta bize NAC-II'de verilen lokal NAC'ın aksonal iyileşme ve myelinizasyonu daha fazla artırdığını elektrofizyolojik olarak gösterir.

## 6. TARTIŞMA

Günümüzde alt ve üst extremité periferik sinir yaralanmalarından sonra ,iyileşme için geçen süre uzun olmakta ve ciddi fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Sinir iyileşmesini hızlandırmak ve iyileşmeyi arttırmak için çalışmalar devam etmektedir.

Nöronal ölüm, özellikle travmatik olmak üzere nöropatolojide önemli bir sorun olmasına karşın, henüz hiçbir sinir koruyucu ajan bulunamamıştır

Bu çalışmada, N-asetil sisteinin periferik sinir iyileşmesi üzerine etkisini elektrofizyolojik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Herhangi bir travma yapılmayan SHAM grubunda hemen hemen bütün elektrofizyolojik değerler (P.L, D.L, İ.H, P.B.K.A.P., D.B.K.A.P, P.M.A.P., D.M.A.P., D.B.K.A.P.) SALİN, NAC-I, NAC-II'ye göre daha iyi olduğu görüldü. Bu sonuçlar bize SALİN, NAC-I, NAC-II'de bir travmanın oluştuğunu gösterir. Serum fizyolojik verilen SALİN grubuna kıyasla N-Asetil sistein verilen NAC-I'de (üçüncü haftada proksimal ve distal latansta kısalma, altıncı haftada P.M.A.P., D.M.A.P ,D.B.K.A.P'de amplitüdlerinde yükselme) ve NAC-II'de (üçüncü haftada proksimal ve distal latansta kısalma, altıncı haftada P.M.A.P, D.M.A.P, D.B.K.A.P.'de yükselme) EMG'de, sinir rejenerasyonunu ve nöronal korumayı gösteren önemli değişiklikler elde ettik. N-Asetil sisteinin sistemik verildiği NAC-I'e kıyasla, N-asetil sisteinin hem sistemik hem hem lokal verildiği NAC-II'de (üçüncü haftda proksimal latansta kısalma, altıncı haftada P.M.A.P., D.M.A.P. amplitüdlerinde yükselme) EMG'de sinir rejenerasyonunu ve nöronal korumayı artıran bazı değerlerde anlamlı değişiklikler gördük.

Çalışmamızda kullandığımız N-asetil sistein in vivo ve in vitro antioksidan olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca asetaminofen intoksikasyonu, CCL<sub>4</sub>,

kloroform ve karbonmonoksit intoksikasyonunda kullanılmıştır<sup>(34)</sup>. Mukolitik etkisi ile de kronik obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmaktadır. N-asetil sistein, iskemi-reperfüzyon hasarının engellenmesi<sup>(35)</sup>, inflamatuvar eklem hastalıklarının ve HIV ekspresyonunun önlenmesi<sup>(36)</sup>, ve Akut Respiratuvar Distress sendromun tedavisinde<sup>(37)</sup> kullanılmaktadır.

Glutasyon, nöronlarda serbest radikal temizleyicisi olarak görev alır <sup>(38)</sup>. Sitokrom oksidaz kompleks l'i NO aracılı hasardan koruyarak, mitokondrial oksidatif metabolizmanın devamlılığını sağlar<sup>(39)</sup>. Ve böylece invitro bir dizi hasara karşı nöronun oluşturduğu savunma cevabını iyileştirir <sup>(40,41)</sup>. NAC, bir dönörü olarak yaptığı görevle hücre içi glutasyonu belli bir düzeyde kalmasını sağlar. Ve çeşitli invitro uyarılara karşı bir dizi nöronal hücre tipi için nöroprotektif etki gösterir <sup>(42,43,44,45)</sup>. Bu nedenle NAC hücre döngüsüne giriş teşebbüslerini bloke ederek serbest radikal kontrolünü sağlayarak veya mitokondrial fonksiyonları koruyarak nöronal ölümü azaltır. Mitokondrial koruma oldukça önem kazanmıştır. Çünkü yakın tarihte etki mekanizması tam olarak bilinmeyen ama muhtemelen mitokondrial düzeyde etki gösteren fizyolojik peptid olan acetyl-L-carnitinin nöroprotektif etkileri ortaya konmuştur <sup>(46,47)</sup>.

Bunların yanında M.Zafarullah<sup>(28)</sup> ve arkadaşları N-asetil sisteini moleküler düzeyde etkilerini araştırmışlar. Bu araştırmalar sonucunda; N-Asetil sisteinin transforme hücrelerin seçilmiş apoptozisini arttırdığını, hücre siklusunu etkileyerek antiinvasiv ve anti-metastatik etki gösterdiğini ve kondrosit ve nöron gibi bazı hücrelerin büyümesini ve yaşamını teşvik ettiğini ortaya koymuşlar.

Genel olarak NAC tedavisi ile ilgili optimum doz, zamanlama, uygulama şekli, süresi, oksidatif stresli hastalarda halen net değildir. Bu konuyu spesifik olarak inceleyen daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sibel Atis ve ark.<sup>(48)</sup> yaptıkları bir çalışmada, sepsiste frenik sinir disfonksiyonuna karşı N-asetil sisteinin, olası zararlı etkileri giderip gideremeyeceğini araştırmışlar. Bu amaçla 30 rat eşit bir şekilde üç gruba ayrılmış( SHAM, CLP ve CLP plus). CLP ve CLP plus gruplarında çekumda ligasyon ve delme ile sepsis oluşturulmuş. CLP plus grubuna ek olarak günde 70mg NAC 7 gün boyunca inhalasyon yoluyla verilmiş. Sonuçlar elektrofizyolojik ve oksidatif stres ürünlerinin aktiviteleri ölçülüp değerlendirilmiş. Elektrofizyolojik olarak CLP grubunda, latans süresinde uzama, çok sayıda motor ünit potansiyellerinde azalma görülmüş. Bu da sepsisin frenik sinirde nöropati oluşturduğunu göstergesidir. Oysa NAC verilen CLP plus grubunda elektrofizyolojik değişikliklerde önemli derecede iyileşmeler görülmüştür. Oksidatif stres ürünleri malondialdehit (MDA), nitrite/nitrate (NN), indirgenmiş glutayon (ReGSH) düzeyleri ve myeloperoksidaz (MPO), katalaz (CAT) aktiviteleri frenik sinirde değerlendirilmiş. CLP grubunda, sham grubuna kıyasla indirgenmiş glutayon (ReGSH) ve katalaz(CAT) azalırken, myeloperoksidaz, nitrite /nitrate (NN), malondialdehit (MDA) artmış. NAC verilen grupta ise CLP grubuna kıyasla indirgenmiş glutayon (RsGSH) artarken, MDA, MPO, NN değerleri azalmış. Sonuç olarak bu çalışmada, intraabdominal sepsisin frenik sinir nöropatisi ile yakın ilişkide olduğu ve oksijenden derive serbest radikallerin elektrofizyolojik anormalliklerde, önemli rol oynadığı gösterilmiştir. N-asetil-sistein tedavisi septik hastalarda, frenik sinir disfonksiyonunu önlemede umut verici stratejik bir ajan olabileceğini belirtmişler.

Ajit K. Naik ve ark.<sup>(49)</sup> yaptıkları bir diğer çalışmada, ratların siyatik sinirlerinde deneysel olarak meydana getirilmiş kronik konstriksiyon injürisinde (CCI), periferik nöropati ve ağrı davranış tepkilerinde reaktif oksijen türleri, oksidatif stresin rolü ve intraperitoneal verilen N-asetil sisteinin CCI oluşturulan ratlarda ağrı üzerine olan etkisi araştırılmış. Bu çalışma için 8 grup, her grup 6 rattan oluşturulmuş. Dört grupta ratların



sağ bacaklarında siyatik sinirin dallanma bölgesinin proksimalinde sinirin yaklaşık 7mm. kısmı yumuşak dokulardan serbestleştirilip, 1mm. aralıklarla ve 4.0 ipekle gevşek bir şekilde 4-5 mm uzunlukta olacak şekilde bağlanıp kronik konstriksiyon injürisi oluşturulmuş (CCI). Aynı ratların sol bacaklarında da siyatik sinir disseke edilmiş, ancak ligasyon yapılmamış (Sham). Diğer 4 grupta herhangi bir tramva ve diseksiyon yapılmamış. Konstriksiyon injürisi oluşturulan ve oluşturulmayan tüm gruplar kontrol, NAC 30mg./kg, NAC 100mg./kg, NAC 300mg./kg. olacak şekilde yeniden gruplandırılmış. Sonuç olarak kronik konstriksiyon injürisinden sonra ratlarda nöropatik ağrı gelişimi; davranışsal testler, mekanik, termal ve soğuk stimülasyonla doğrulanmış. Malondialdehid düzeyleri ligate edilen siyatik sinirlerde, yapılmayanlara göre önemli derecede artmış. Antioksidan enzimler azalırken, süperoksit dismutaz (SOD) artmış, glutasyon inhibe edilmiş. Bununla beraber siyatik sinir yaralanması yapılanlarda katalaz etkilenmeden kalmış. İntraperitoneal verilen NAC'ın kronik konstriksiyon injürisi yapılan ratlarda önemli derecede hiperaljezinin azalmasına neden olduğu görülmüş. Mevcut bu çalışma; diyabetlerdeki sistemik oksidatif stresin aksine, endonöral oksidatif stresin muhtemelen sinir disfonksiyonundan sorumlu olduğu, ayrıca glutasyon seviyeleri ve muhtemelen oksidatif stresin kronik konstriksiyon sinir injürisinde nöropatolojik ve davranışsal sonuçlar üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak NAC'ın, nöropatik ağrı için potansiyel bir aday olabileceği ortaya konmuştur. A.M Hart ve ark.<sup>(50)</sup> yaptıkları bir diğer çalışmada ise: mitokondrial düzeyde sinir travması sonrası sensörinöral kaybı üzerine NAC'ın etkisi araştırılmış. Bu çalışmada tüm ratlar Quadratus femoris kasının üst köşesine denk gelen bölgede siyatik sinir kesilmiş, kalan sinir güdüğü ligate edilmiş. Daha sonra yüksek doz NAC (150mg/kg/gün) verilen iki grup, düşük doz NAC (30mg/kg/gün) tek grup ve hiç tedavi edilmeyen iki grup olmak üzere toplam beş grup oluşturulmuş. Değerlendirmeler; hücresel düzeyde TUNEL

(Tdt:deoksiribinonucleotidyl transferaz nick-and labelling), optikal diseksiyon ve morfolojik çalışmalar kullanılarak siyatik sinir transeksiyonundan sonra L4, L5 primer sensörinöral ölüm üzerine NAC'ın etkisi araştırılmış. Değerlendirmede NAC (150mg/kg/gün) ile tedavide aksotomiden hem 2 hafta (tedavisiz %21, NAC ile %3 kayıp) hem 2 ay sonra (tedavisiz %35, NAC ile %3 kayıp) yapılan kontrollerde yoğun nöronal kaybını hemen hemen elimine ettiği görülmüş. Ayrıca Glial hücre ölümü önemli derecede azalmış (aksotomiden sonraki 2 ayda ortalama TUNEL pozitif hücre sayısı: tedavi edilmeyenlerde 51/gangliyon çifti, NAC ile 16/gangliyon çifti) ve mitokondrial yapı korunmuş. NAC ile tedavide daha düşük dozlarda (30mg/kg/gün) nöronal koruma devam etmesine rağmen etki daha az çarpıcı olduğu görülmüş. Sonuç olarak; NAC sinir sistemi dışındaki uygulamada yaygın kullanımda olduğu, bu nedenle primer sensörinöral ölümlerin önlenmesinde çok çabuk netice alıcı bir klinik potansiyele sahip olabileceği, diğer nöropatolojik sistemlerde de terapötik amaçlı kullanabileceğini belirtilmiştir. Periferik sinir travmasından sonra oluşan sensörinöral nöronal ölümü azaltmak için ivedi bir ajana ihtiyaç olduğu, bu çalışmada NAC'ın uygun bir terapötik ajan olabileceği ve santral sinir travmasında rol oynayabileceğini ortaya koymuşlardır.

Bir başka çalışmada da, Çakır ve ark<sup>(51)</sup> medula spinalisin iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede kullanılan N-Asetil sisteinin alt ekstremit motor fonksiyonlarına olan etkisini araştırmışlar. Bu çalışmada 18 adet Japon beyaz tavşan rastgele üç gruba ayrılmış, her gruba 6 adet tavşan alınmış. Grup I (basit operasyon n=6 ) anestezi ve loperatomi yapılmış, aortik oklüzyon yapılmamış. Diğer grup II ve grup III'te 45 dakika kros klemp uygulanmış. Grup II'de (kontrol grubu n=6) bu gruptaki hayvanlara farmakolojik ilaç uygulanmamış. Bu gruptaki tavşanlara sadece aortik klemp uygulanmış. Grup III'teki hayvanlara N-Asetil sistein uygulanmış. Post. op. deneklerin fiziksel aktiviteleri Tarlow skorlaması ile değerlendirilmiş. Sonuçta grup I'deki

hayvanlarda yapılan operasyondan sonra hiç birinde nörolojik defisit saptanmamış, grup II'deki tüm hayvanlarda parapleji gelişmiştir (kontrol grubu). N-asetil sistein verilen grupta, hayvanların alt extremité motor fonksiyonunda önemli düzeltilmeler tespit edilmiştir. Sonuç olarak spinal kord korunmasında N-asetil sisteinin kullanımı ile daha iyi bir nörolojik sonuç elde edildiği ve reperfüzyon injurisini azalttığı görülmüştür.

Sonuç olarak bizde travma oluşturulan ratların siyatik sinirinde, N- Asetil sisteinin sinir rejenerasyonunu ve nöronal korumayı artıran elektrofizyolojik bulgular elde ettik. NAC'ın sistemik verilmesinin yanında, lokal uygulanması durumunda etkinin daha da arttığını gördük. Bütün bu bulgular NAC'ın birçok klinik durumda başarı ile kullanılmasının yanında, periferik sinir travmalarından sonra sinir rejenerasyonu ve nöronal korumayı hızlandıran bir ajan olabileceğini gösterir.



## 7. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma N-Asetil sisteinin periferik sinir iyileşmesi üzerine etkilerini elektrofizyolojik olarak araştırılmasıdır.

**Materyal Metod:** Çalışmamızda ağırlıkları 280–320 gram olan 32 rat kullanıldı. Rastgele her grupta 8 adet olacak şekilde dört grup oluşturuldu. GRUP I (SHAM) (n=8): Cerrahi diseksiyon yapıp, sinire müdahale edilmeyen grup.

GRUP II (SALINE) (n=8): Sinirde crush yaralanma yapıldıktan hemen sonra ve 7 gün boyunca intraperitoneal (IP) serum fizyolojik (1ml) yapılan grup.

GRUP III (NAC I) (n=8): Sinirde crush yaralanma yapıldıktan hemen sonra ve 7 gün boyunca IP NAC (30 mg; 0,3 ml) yapılan grup.

GRUP IV (NACII) (n=8): Sinirde crush yaralanma oluşturulan bölgeye operasyon anında lokal olarak (100 mg;1 ml) , hemen sonra ve 7 gün boyunca IP NAC (30 mg; 0,3 ml) yapılan grup

Anevrizma klipsi yardımıyla, ratların 1/3 proksimal femur seviyesinde siyatik sinirde 2 dakika süreyle travma oluşturuldu.

**Bulgular:** SHAM grubu, elektrofizyolojik olarak normal değerlendirildi. SALIN grubuna kıyasla, NAC-I ve NAC-II'de sinir rejenerasyonunu hızlandıran, nöronal ölümü azaltan elektrofizyolojik bulgular tesbit edildi.

**Sonuç:** Yaptığımız çalışmada ve literatürde de belirtildiği gibi N-Asetil sisteinin sinir iyileşmesi ve nöronal ölümü azaltması üzerine olan olumlu etkisini elektrofizyolojik olarak gösterdik. NAC, periferik sinir travmalarından sonra lokal ve sistemik olarak kullanılabilecek potansiyel bir aday olabilir.

## SUMMARY

**Background and aim:** Oxidative stress has been implicated as an important factor in many diseases. We aimed to investigate the potential effects of N- acetyl cysteine, a well known antioxidant, on neuronal healing by electrophysiological means.

**Materials and methods:** We studied 28 male wistar rats weighing between 200 and 250 grams. We randomly assigned them into 4 equal groups as followed:  
Group I SHAM (n=8): Surgery performed without crushing nerve injury  
Group II SALINE (n=8): An intraperitoneal irrigation with saline solution (1 ml) was conducted immediately and on the following 7 days after crushing nerve injury  
Group III NACI (n=8) : An intraperitoneal injection of NAC (30 mg=0.3 ml) was conducted immediately and on the following 7 days after crushing nerve injury  
Group IV NACII (n=8): An intraperitoneal injection of NAC (30 mg=0.3 ml) was conducted during the operation (100 mg=1 ml), immediately (30 mg=0.3 ml) and on the following 7 days (30mg=0.3 ml) after crushing nerve injury. The crushing nerve injury was created by compression of sciatic nerve with aneurysm clip at the level of proximal 1/3 part of femur for 2 minutes.

**Results:** The results of histopathologic and electrophysiological analysis was normal in SHAM group. Electrophysiological findings compatible with accelerated neuronal regeneration and decreased neuronal death were more common in NACI and NACII groups than SALINE group.

**Conclusion:** It can be concluded that the therapeutic effects of N- Acetyl cysteine on neural healing was observed by electrophysiological findings, as proposed in literature previously. N-acetylcysteine may be a potential agent to be used after peripheral nerve injuries by local or systemic routes.

## 8. KAYNAKLAR

1. Kuran O: Sistematik Anatomi. 690-695, 1983.
2. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı, 408-413, 1999.
3. Türk Nöroşirurji dergisi, TND yayın organı, (3); 196-97, 2005.
4. Polder TW: Pathophysiology of peripheral nerve injury and repair. Palmer JD (ed): The Manual of Nerosurgery, Edinburg: Churchill Livingstone, 777-789, 1996.
5. Fahri Dere: Nöroanatomi Atlası , Nobel kitabevi: cilt 3, 2000
6. M. İmer: Türk Nöroşirurji yayınları, Temel Nöroşirurji ; cilt 2, 1251-1259, 2005
7. Myers RR, Heckman HM: Effects of local anesthetics on nevre blood flow: Studies using lidocaine with and without epinephrine. Anesthesiology 71:757-762, 1989.
8. Selander D, Mansson LG, Karlsson L, Svanvik J: Adrenerjik vasoconstriction in peripheral nerves of the rabbit. Anesthesiology 62: 6-10, 1985.
9. Siegelbaum SA, Koester J: Ion channels Kandl ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). Principles of neural Science, üçüncü baskı, New York : Elsevier: 66-79, 1991
10. Guyton&hHall: Meddical Physiology. 10.edition, 52-65, 2001.
11. William F. Ganong: Tibbi Fizyoloji (Lange). 49-61, 2002.
12. Ertekin C: Sinaps Fizyolojisi. Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi. İzmir; 41-55, 1987
13. Hoffman PN, Lasek RJ: Aksonaltransport of the cytoskeletn in rejenerating motor neurons: contancy and change. Brain Res 202: 317-333, 1980.
14. Oblinger MM, Szumlas RA Wong J, Liuzzi FJ:Changes in cytoskeletal gene exspression affect the compossition of regenerating axsoal the composition of regenerating axsonal sprouts elaborated by dorsal root ganglion neurons in vivo. J Neurosci 9: 2645-2653, 1989.
15. Himes BT, Tessler A : Death of some dorsal root ganglion neurons and plasticity of other following scitaic nerve section in adult and neonatal rats. J Comp neurol 284:215-239, 1989.
16. Mellville S, Sherburn TE, Coggeshall RE: Preservation of sensory cells by placing stumps of transected nerve in an impermeable tube. Exp Neurol 105: 311-315, 1989.

17. Myers RR: Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurgery Clin N Am* 2:1-20, 1991.
18. Wort RM: Anatomy and physiology of peripheral nerves Willkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery*, New York: Mc Graw- Hill, 3099-3104, 1996.
19. Seddon HJ: Three types of nerve injury. *Brain* 66: 237-288 , 1943
20. Rudge P, Ochoa J Gilliat RW: Acute peripheral nerve compression in the baboon. *J Neurol Sci* 23: 403-420, 1974
21. Genili F, Hudson AR, Midha R: Peripheral nerve injuries: Types, causes, and grading. Willkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*, New York: McGraw-Hill, 3105-3114, 1996.
22. Dahlin LB: Aspect on pathophysiology of nerve compression injuries. *Neurosurgery Clin N Am* 2: 21-29, 1991.
23. Mackinnon SE: Dellon AL: *Surgery of the peripheral nerve*, New York: Theime, 903-916, 1988.
24. Friedman WA: The electrophysiology of peripheral nerve injuries. *Neurosurgery Clin N Am* 2: 43-56, 1991
25. Birch R, Bonney G, Dowdell J, Hollingdale J: Iatrogenic injuries of peripheral nerves. *J Bone Joint Surgery* 73: 280-282, 1991
26. Vecchiarelli A, Dottorini M, Pietrella D, Cociani C, Eslami A, Todisco T, Bistoni F; Macrophage activation by N- acetylcysteine in COPD patients. *Chest*, 105, 806-811, 1994
27. Vendemiale G, Grattagliano I, Caruso ML, Serviddio G, Valentini AM, Pirrelli M, Altomare E. Increased oxidative stress in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in the rat: effect of N-acetylcysteine and interferon-alpha. *Toxicol Appl Pharmacol* 175: 130-9, 2001.
28. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 60: 6-20, 2003.
29. Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Peroxynitrite induces heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochem J* 339: 729-36, 1999.



30. Shaikh ZA, Vu TT, Zaman K. Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicol Appl Pharmacol* 154: 256–63, 1999.
31. Iyer VG : Understanding nerve conduction and electromyographic studies. *Hand Clin* 9: 273-287, 1993.
32. West GA, Haynor DR, Goodkin R, Tsuruda JS, Brontein imaging signal changes in denervated muscles after peripheral nerve injury. *Neurosurgery* 35: 1077-1085, 1994.
33. Kuntz C, Blake L, Britz G, Filler A, Hayes CE, Goodkin R, Tsuruda J, Maravilla K, Kliot M: Magnetic resonance neurography of peripheral nerve lesions in the lower extremity. *Neurosurgery* 39: 750-757, 1996. Howard RJMW, Blake DR, Pall H, Williams A, Green ID. Allopurinol/N-acetylcysteine for carbon monoxide poisoning. *Lancet* 2: 628-9. 1987.
34. Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Ferrari R, Albertini A, Visioli O. The role of glutathione status in the protection against ischemic and reperfusion damage: effects of N-acetylcysteine. *J Mol Cell Cardiol* 20:5-13, 1988.
35. Kalebic T, Kinter A, Poli G, Anderson ME, Meister A, Fauci AS. Suppression of
36. Human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 986-90, 1991.
37. Bernard GR. Potential of N-acetylcysteine as treatment for the adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 3(suppl1): 496-8, 1990.
38. Cooper AJ, Kristal BS (1997) Multiple roles of glutathione in the central nervous system. *Biol Chem* 378:793–802.
39. Moncada S Nitric oxide and cell respiration: physiology and pathology. *Verh K Acad Geneesk Belg* 62: 171–179, 2000.
40. Ratan RR, Murphy TH, Baraban JM: Oxidative stress induces apoptosis in embryonic cortical neurons. *J Neurochem* 62: 376–379, 1994.
41. Heales SJ, Bolanos JP, Stewart VC, Brookes PS, Land JM, Clark JB: Nitric oxide, mitochondria and neurological disease. *Biochim Biophys Acta* 1410:215–228, 1999.

42. Mayer M, Noble M : N-acetyl-L-cysteine is a pluripotent protector against cell death and enhancer of trophic factor-mediated cell survival in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:7496–7500, 1994.
43. Ferrari G, Yan CY, Greene LA: N-acetylcysteine (D- and Lstereoisomers) prevents apoptotic death of neuronal cells. *J Neurosci* 15:2857–2866,1995.
44. Yan CY, Ferrari G, Greene LA: N-acetylcysteine-promoted survival of PC12 cells is glutathione-independent but ranscriptiondependent. *J Biol Chem* 270:26827–26832, 1995.
45. Seaton TA, Cooper JM, Schapira AH: Free radical scavengers protect dopaminergic cell lines from apoptosis induced by complex I inhibitors. *Brain Res* 777:110–118, 1997.
46. Bigini P, Larini S, Pasquali C, Muzio V, Mennini T: Acetyl-Lcarnitine shows neuroprotective and neurotrophic activity in primary culture of rat embryo motoneurons. *Neurosci Lett* 329:334–338, 2002.
47. A.M. Hart, Wiberg M, Youle M, Terenghi G: Systemic acetyl-Lcarnitine eliminates sensory neuronal loss after peripheral axotomy: a new clinical approach in the management of peripheral nerve trauma. *Exp Brain Res* 145:182–189, 2002b.
48. Sibel Atis, Ali Naycı, Aynur Özge, Ülkü ÇÖmelekoğlu, Sevgi Güneş ve Özlen Bagdatoğlu: N-Acetylcysteine protects the rats aganist frenik nevre dysfunction in sepsis. *SHOCK*, vol.25, pp. 30-35, 2006.
49. Ajit K. Naik, Surenda K. Tandan, Shailesh P. Dudhgaonkar, Sachin H. Jadhav, Meena Kataria, V. Ravi Prakash, Dinesh Kumar: Role of oxidative ve stres in pathophysiology of periferal neuropathy and modulation by N-acetyl-L-cysteine in rats. *European Journal of Pain*, 2005.
50. A.M. Hart, G. Terenghi, J.-O. Kellerth and M.Wiberg: Sensory neuroprotection, mitocgondrial preservation, and therapeutic potential of N-acetyl-cysteine after nevre injury. *Neuroscience* 125, 91-101, 2004.
51. Cakir O, Erdem K, Oruc A, Kilinc N, Eren N.Neuroprotective effect of N-acetylcysteine and hypothermia on the spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Surg.* 11(5): 375-9, 2003.