



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK SİNİR YARALANMASINDA LOKAL
KOENZİM Q10, E VİTAMİNİ KULLANIMININ KLİNİK
ELEKTROFİZYOLOJİK VE HİSTOMORFOLOJİK
ETKİLERİ: RAT MODELİ**

DR. HAKKI CAN ÖLKE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ÖMER SUNKAR BİÇER

ADANA-2022



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK SİNİR YARALANMASINDA LOKAL
KOENZİM Q10, E VİTAMİNİ KULLANIMININ KLİNİK
ELEKTROFİZYOLOJİK VE HİSTOMORFOLOJİK
ETKİLERİ: RAT MODELİ**

DR. HAKKI CAN ÖLKE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ÖMER SUNKAR BİÇER

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda uzun süren uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri, tecrübe, sabır ve hoşgörülerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm başta danışman hocam sayın Doç. Dr. Ömer Sunkar Biçer olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. İsmet Tan, Prof. Dr. Hilmi Serdar Özbarlas, Prof. Dr. Cenk Özkan, Doç. Dr. Mehmet Ali Deveci, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Tekin, Dr. Öğr. Üyesi Melih Bağır, Öğr. Gör. Dr. Akif Mirioğlu, Öğr. Gör. Dr. Buğra Kundakçı'ya; Biyofizik A.B.D.'nda görev yapmakta olan Doç. Dr. Aykut Pelit ve Prof. Dr. Işıl Öcal'a; Histoloji A.B.D.'nda görev yapmakta olan Doç. Dr. Leman Sancar ve Arş. Gör. Dilek Şaker'e; beni bu süreçte yalnız bırakmayan eşkıdemim Dr. Kaan Ali Dalkır'a; uzun yıllar birlikte nöbet tuttuğum Dr. Mehmet Yiğit Gökmen ve Dr. Özgür Kocaer'e; hayvan deneylerinde çok büyük yardımı olan Dr. Buğra Eraslan'a; altı yılı aşkın çalışma sürecinde saygı, sevgi ve eğlence dolu bir çalışma ortamı sunan, desteklerini esirgemeyen çok değerli asistan abilerim ve kardeşlerime; hiçbir zaman yardımdan kaçmayan değerli hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu zorlu asistanlık sürecimde her anlamda destekleyen sevgili eşim Kübra Gül Ölke'ye; hayatımdaki tüm başarıların asıl sahibi sevgili annem Hamiyet Ölke ve sevgili babam Mehmet Tunay Ölke'ye; her zaman yanımda olan sevgili annem Tülay Gül, sevgili babam Nurettin Gül, kardeşim Mustafa Gül'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi	2
2.2. Periferik Sinir Yaralanması	3
2.3. Periferik Sinir Yaralanmasına Nöral Cevap	4
2.4. Periferik Sinir Onarım Teknikleri	5
2.5. Koenzim Q10 ve E vitamini.....	6
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
3.1. Cerrahi Prosedür.....	8
3.2. Değerlendirme Yöntemleri.....	11
3.2.1 Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Değerlendirmeler	11
3.2.1.1. Termal Plantar Test.....	11
3.2.1.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme	11
3.2.1.3. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Değerlendirmelerin İstatistiksel Analizi	14

3.2.2. Histomorfolojik Değerlendirmeler	14
3.2.2.1 Elektron Mikroskop Yöntemleri	14
3.2.2.2. Histomorfometrik Yöntemler	15
4.BULGULAR.....	17
4.1. Siyatik Sinir Elektron Mikroskopik Bulguları	17
4.1.1. Sham grubu.....	17
4.1.2. Kontrol grubu	19
4.1.3. Tedavi grubu.....	25
4.2. Histomorfometrik Bulgular	31
4.3. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Bulgular	37
5.TARTIŞMA	40
6.SONUÇ	44
KAYNAKLAR	45
EKLER	50
Ek 1. Etik kurul onayı	50
ÖZGEÇMİŞ	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 1. Periferik sinir anatomisi	2
Şekil 2. Periferik sinir yaralanmasına nöral cevap ¹⁴	4
Şekil 3. Epinöral nörorafi ¹⁴	5
Şekil 4. Perinöral nörorafi ¹⁴	6
Şekil 5. Ratlarda oluşturulmuş olan siyatik sinir kesisi.....	9
Şekil 6. Epinöral nörorafi sonrası siyatik sinirin cerrahi mikroskop görüntüsü	10
Şekil 7. Rat servikal bölgesinden siyatik sinir kesi tamir hattına ulaşan portun oluşturulması ve yerleştirilmesi	10
Şekil 8. Nerve chamber ile siyatik sinir değerlendirilmesi	12
Şekil 9. Biopac MP30 Nerve Chamber ile aksiyon potansiyeli ve latans süre ölçümü	13
Şekil 10. Sham grubuna ait sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Miyelinli sinir liflerinin (a) ve miyelinsiz sinir liflerinin (ma) normal ince yapıda oldukları izlenmektedir. Schwann hücresi (Sh) tarafından yapılan miyelin kılıf (mk) konsantrik lamellar yapıda olup miyelinli aksonların etrafında izlenmektedir. Sinir liflerinin aralarında kollajen liflerin (Kol) sıkıca bir araya geldikleri görülmektedir. Çekirdek (Ç). Bar:2 µm.	18
Şekil 11. Sham grubuna ait sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Miyelinli sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıf (mk) ve akson (a) içerisindeki mitokondriyon, nörotübül ve nörofilamanlar normal olarak izlenmektedir. Sinir liflerinin aralarında kollajen liflerin (Kol) sıkıca bir araya geldikleri görülmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm.	19
Şekil 12. Kontrol grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Schwann hücrelerinde (Sh) özellikle sitoplazmada mitokondriyonlarda belirgin olmak üzere organel harabiyetlerinin varlığı dikkati çekmektedir. Miyelinli sinir liflerinde şiddetli derecede akson (a) ve miyelin kılıf (mk) harabiyetlerinin (oklar) varlığı görülmektedir. Çekirdek (Ç) ve mitokondriyon (m) gösterilmiştir. Sinir liflerinin aralarında kollajen liflerin (Kol) bulunduğu dikkati çekmektedir. Bar= 2µm.....	20
Şekil 13. Kontrol grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Schwann hücrelerinde çekirdekte (Ç) heterokromatin artışı ve sitoplazmada (Sh) vakuolizasyonun meydana geldiği dikkati çekti. Miyelinli sinir liflerinde aksonlarda (a) büzüşme, miyelin kılıfta (mk), miyelin lamellerinde ayrışmaların (oklar) olduğu görülmektedir. Ayrıca aksonal büzüşmeye bağlı olarak akson ile miyelin kılıf arasında, geniş boşlukların (*) varlığı da izlenmektedir. Aksoplazmada yer alan mitokondriyon (m) yapısında dejenerasyon görülmektedir. Sinir liflerinin aralarında kollajen liflerin (Kol) bulunduğu dikkati çekmektedir. Bar= 2 µm.	21

Şekil 14. Kontrol grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Schwann hücrelerinde (Sh) hiperkromatik çekirdek (Ç) görülmektedir. Miyelinli sinir liflerinde, aksonlarda (a) büzüşme, miyelin kılıfta (mk), miyelin lamellerinde ayrışma, miyelin kılıfın aksonal zona doğru yapmış olduğu invajinasyonlar ile sinir lifi dışına doğru yapmış olduğu miyelin kılıf evaginasyonlarının (oklar) varlığı dikkati çekmektedir. Ayrıca miyelin kılıf artıkları ile ödem alanlarının varlığı izlenmektedir. Bar= 2 µm..... 22

Şekil 15. Kontrol grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Sinir liflerinde yoğun dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. Miyelin kılıf (mk) lamellar yapısının harabiyete uğradığı görülmektedir. Bazı alanlarda miyelinli aksonların ince yapılarının tamamen bozulduğu (ok) ayırt edilmektedir. Schwann hücrelerinde (Sh) çekirdekte (Ç) heterokromatin artışı izlenmektedir. Aksonlarda (a) büzüşme ve miyelin kılıf harabiyetlerinin varlığı izlenmektedir. Aksoplazmada mitokondriyonlar (m), nörotübül ve nörofilaman yapısında dejenerasyon görülmektedir. Sinir liflerinin aralarında kollajen liflerin (Kol) bulunduğu dikkati çekmektedir. Bar: 2 µm..... 23

Şekil 16. Kontrol grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Miyelinli sinir liflerinde (a) miyelin kılıfta (mk) dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. Miyelin kılıfın lamellar yapısının bozulmuş olduğu (oklar), miyelinin akson içerisine invajinasyonlar ve akson dışına evaginasyonlar yaptığı görülmektedir. Schwann hücre (Sh) çekirdeğinde kromatin artışı ve organel harabiyetlerinin varlığı dikkati çekmektedir. Miyelinli sinir liflerinde akson ve miyelin kılıf arasında kopmalar (*) görülmektedir. Sinir liflerini çevreleyen perinöryum (Pn) ve fibroblastların (Fb) varlığı dikkati çekmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm. 24

Şekil 17. Kontrol grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Sinir lifleri arasında yer alan Schwann hücre (Sh) çekirdeklerinde (Ç) kromatin kümelenmesinin meydana geldiği görülmektedir. Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıf (mk) yapısının bozulduğu, bazı sinir liflerinde miyelin kılıfın ileri derecede yapısal bozukluklara uğradığı (ok) dikkati çekmektedir. Sinir lifi demetleri arasında kollajen lifler (Kol) izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm. 25

Şekil 18. Tedavi grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Bazı miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfta (mk) dejenaratif alanlar dikkati çekmektedir. Kapiller damar duvarında (KD) endotel (En) çekirdeği (Ç) ve içerisinde eritrosit (E) izlenmektedir. Bununla birlikte kapiller damarların çevresinde belirgin olmak üzere hafif ödem alanlarının (*) varlığı izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma), Eritrosit (E), Kollajen lifler (Kol). Bar= 1 µm. . 26

Şekil 19. Tedavi grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Sinir lifleri arasında yer alan Schwann hücre (Sh) çekirdeklerinde (Ç) kromatin kümelenmesinin meydana geldiği görülmektedir. Miyelinli sinir liflerinin bazılarında aksonlarda (a) büzüşme ve miyelin kılıf (mk) harabiyetlerinin (oklar) varlığı izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar= 2 µm. 27

Şekil 20. Tedavi grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Schwann hücre sitoplazması (Sh) ve çekirdeğinde (Ç) hafif yapısal değişiklikler olduğu görülmektedir. Bazı

miyelinli sinir liflerinde, akson (a) ve miyelin kılıfta (mk) yapısal değişikliklerin (oklar) olduğu görülmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar= 2 µm.	28
Şekil 21. Tedavi grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Miyelinli sinir lifleri (a) miyelin kılıftaki (mk) hafif değişiklikler (ok) dışında normal ince yapıda izlenmektedir. Schwann hücrelerinde (Sh) hiperkromatik çekirdek (ç) görülmektedir. Aksoplazmada nörotübül ve nörofilamanlar normal olarak izlenmektedir. Kapiller damar duvarında (KD) endotel çekirdeği (Ç) ve içerisinde eritrosit (E) izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm.	29
Şekil 22. Tedavi grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Bazı miyelinli sinir liflerinde (a) miyelin kılıfta (mk) invajinasyon, lamellar yapıda bozulmalar (ok) gibi hafif dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. Schwann hücre sitoplazması (Sh) ve çekirdeğinin (Ç) normal yapıda olduğu görülmektedir. Kollajen lifler (Kol), fibroblast (Fb), miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm.	30
Şekil 23. Tedavi grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Miyelinli sinir lifleri (a) ve miyelinsiz sinir lifleri (ma) izlenmektedir. Akson ile miyelin kılıf (mk) arasında kopmalar (*) görülmektedir. Akson etrafındaki miyelin kılıf normal lamellar yapısını korumaktadır. Schwann hücrelerinin (Sh) ince yapılarını korumuş olduğu ayırt edilmektedir. Sinir liflerinin aralarında, sitoplazmasında karakteristik granülleriyle (gr) mast hücresinin (Mh) varlığı dikkati çekmektedir. Sinir liflerinin aralarında sıkıca bir araya gelmiş kollajen lifler (Kol) izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm.	31
Şekil 24. Sham grubundan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.	32
Şekil 25. Kontrol grubu 4. haftadan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.	33
Şekil 26. Kontrol grubu 8. haftadan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.	34
Şekil 27. Tedavi grubu 4. haftadan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.	35
Şekil 28. Tedavi grubu 8. haftadan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.	36
Şekil 29. Tüm gruplarda ortalama miyelinli sinir lifi sayıları (**p<0.0001, **p<0.001)	37
Şekil 30. Latans sürelerinin karşılaştırılması	39
Şekil 31. Aksiyon potansiyellerinin karşılaştırılması	39
Şekil 32. Termal plantar test tepki sürelerinin karşılaştırılması	39

TABLO LİSTESİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo 1. Grupların mikroskopik puanlaması.....	32
Tablo 2. Çalışma gruplarının latans, aksiyon potansiyeli ve termal plantar test tepki sürelerinin ortalama, medyan ve standart sapmaları	38



KISALTMALAR

Co Q10	: Koenzim Q10
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
E vit	: E vitamini
P-gp	: P-glikoprotein



ÖZET

Periferik Sinir Yaralanmasında Lokal Koenzim Q10, E Vitamini Kullanımının Klinik Elektrofizyolojik ve Histomorfolojik Etkileri: Rat Modeli

Amaç: Ratlarda oluşturulan siyatik sinir kesi tamir modelinde lokal Koenzim Q10 ve E vitamini kombinasyon kullanımının etkilerini göstermeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda 40 adet ratın sağ siyatik sinirleri kesildi ve tamir edildi. Müdahale edilmeyen sol siyatik sinirler sham grubu olarak değerlendirildi. Sağ siyatik siniri opere edilen ratlar kontrol-4, kontrol-8, tedavi-4 ve tedavi-8 grupları şeklinde 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar değerlendirme aşamasında histomorfolojik ve klinik ve elektrofizyolojik değerlendirmeler yapılmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tedavi gruplarındaki ratlara 4 hafta süreyle, günlük olarak 0,01mg/kg Koenzim Q10 ve E vitamini kombinasyonu lokal olarak uygulandı. Ratlar 4. Ve 8. haftalarda termal plantar testleri yapıldıktan sonra sakrifiye edilerek histomorfolojik ve elektrofizyolojik deneyler yapıldı.

Bulgular: Histomorfolojik incelemede özellikle tedavi-8 grubu kontrol grupları ile karşılaştırıldığında miyelinli aksonların sayısı önemli ölçüde artmış ve miyelin yapısı sham grubuna daha yakın olarak bulundu (kontrol-4. $p<0,0001$, kontrol-8 $p<0,01$). Elektrofizyolojik incelemelerde de latans süreleri karşılaştırıldığında özellikle tedavi-8 grubunda kontrol-4 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Bu kanıtlara dayanarak Koenzim Q10 ve E vitamini kombinasyonunun periferik sinir yaralanmasında lokal olarak kullanımı histomorfolojik ve elektrofizyolojik incelemelerde etkili olduğu bulundu.

Anahtar sözcükler: Periferik sinir, nöroproteksiyon, Koenzim Q10, E vitamini

ABSTRACT

Clinical Electrophysiological and Histomorphological Effects of Local Coenzyme Q10, Vitamin E Use in Peripheral Nerve Injury: Rat Model

Objectives: We aimed to demonstrate the effects of the combination of local Coenzyme Q10 and vitamin E in the sciatic nerve incision repair model created in rats.

Materials and methods: In our study, the right sciatic nerves of 40 rats were cut and repaired. Left sciatic nerves that were not intervened were evaluated as the sham group. The rats whose right sciatic nerve was operated were divided into 4 groups as control-4, control-8, treatment-4 and treatment-8 groups. These groups were divided into 2 groups to evaluate with histomorphological and clinical and electrophysiological experiments. A combination of 0,01 mg/kg Coenzyme Q10 and vitamin E was administered locally to the rats in the treatment groups daily for 4 weeks. Rats were sacrificed after thermal plantar tests were performed at 4th and 8th weeks; and histomorphological and electrophysiological experiments were performed.

Results: In the histomorphological examination, the number of myelinated axons increased significantly and the myelin structure was found to be closer to the sham group, especially when the treatment-8 group was compared with the control groups (control-4 $p<0.0001$, control-8 $p<0.01$). In electrophysiological examinations, latency times were found that it was statistically significantly lower in the treatment-8 group than in the control-4 group ($p<0.05$).

Conclusion: Based on these evidences, it was found that the combination of Coenzyme Q10 and vitamin E locally used in peripheral nerve injury was effective in histomorphological and electrophysiological examinations.

Key words: Peripheral nerve, neuroprotection, Coenzyme Q10, vitamin E

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinir yaralanması en yaygın olan sinir sistemi yaralanması şeklidir ve sinir hasarı fonksiyonel morbiditenin önemli sebeplerinden biridir.¹ Periferik sinir hasarı künt veya delici travma, akut kompresyon yaralanmaları ve yanıklar gibi çeşitli nedenlerle meydana gelebilmektedir.² Seddon ve ark. 2.Dünya Savaşı' nda askerlerde meydana gelen sinir yaralanmalarının oluşturduğu deneyim ile periferik sinir yaralanmalarını nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmetiz olarak sınıflandırılmıştır.³ Sunderland ise bu sınıflamayı histolojik tanıya göre 5 ayrı kategoriye ayırmıştır.⁴

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisi oldukça zordur ve sonuçları ne yazık ki iyi değildir ve günümüze dek birçok deneysel çalışmaya konu olmuştur. Sinir yaralanması ile gerçekleşen lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen serbest radikaller oksidatif strese ve doku hasarına sebep olur.^{5, 6} Sinir yaralanması sonrası iyileşme süreci inflamasyon ve ödemden ziyade serbest radikallere bağlı olarak olumsuz etkilenir.⁷ Deneysel çalışmalarda steroidler, antiinflamatuvar ajanlar, eritropoietin, insülin benzeri büyüme faktörü, sinir büyüme faktörleri, ozon, anti oksidanlar ve ayrıca hormonal tedaviler kullanılmıştır.² Antioksidan ajanlar, ortamdan serbest oksijen radikallerini uzaklaştırma etkisi ile sinir rejenerasyonuna katkıda bulunurlar.⁸

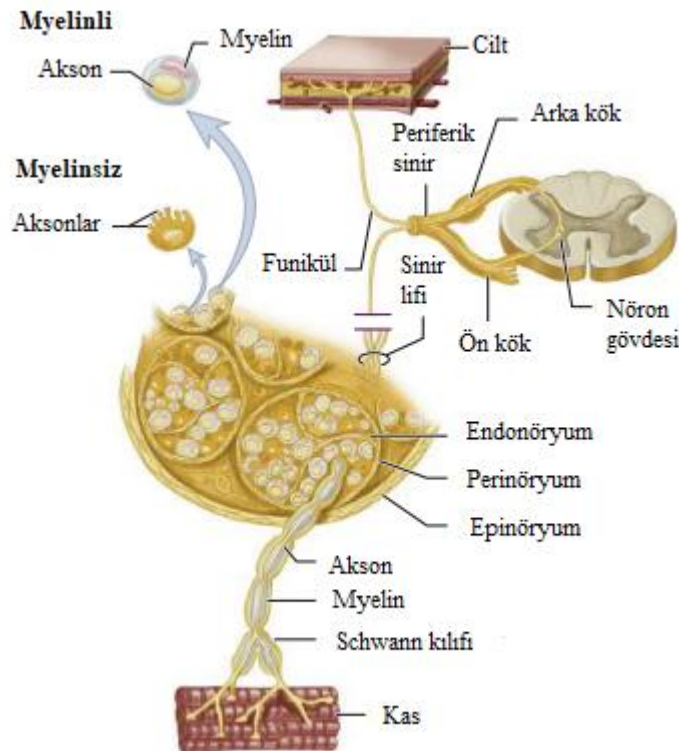
Koenzim Q10 (Co Q10) veya ubikinon, mitokondride bulunan serbest radikallerin birincil temizleyicisi olarak işlev gören endojen yağda çözünen vitamin veya vitamin benzeri bir maddedir. Co Q10 fosfolipidleri, mitokondriyal membran proteinlerini, DNA' yı peroksidasyondan ve oksidatif hasardan korur.⁹ Ratlar üzerinde yapılmış olan çalışmada; rat serebral akut yaralanmalarında ve iskemisinde Co Q10' un güçlü bir antioksidan ve oksijen kaynaklı serbest radikal temizleyicisi olduğu ve Co Q10' un nöroprotektif etkinliği gösterilmiştir.¹⁰

Bu çalışmada rat siyatik sinir kesi tamir modelinde antioksidan ve nöroprotektif özellikleri literatürde gösterilmiş olan Co Q10 ve E vitamini kombinasyon derivativesinin lokal kullanımının tamir hattındaki iyileşmeye olan etkisi araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi

Periferik sinirler dorsal (duyu) ve ventral (motor) lifleri içeren spinal köklerin birleşmesiyle oluşup, hedef organ ile merkezi sinir sistemi arasındaki bağlantıyı sağlayan yapılardır.^{11, 12} Periferik sinir sisteminin temel fonksiyonel ünitesi nöronlardır. Schwann hücreleri, akson etrafını çevreleyen fosfolipid yapıdaki myelin kılıfı sentezler ve miyelinli liflerde akson etrafını miyelin ile örter.¹³ Her sinir lifi veya akson, bir dorsal kök gangliyon hücresinin (duyusal), bir ön boynuz hücresinin (motor) veya bir postganglionik sempatik sinir hücresinin doğrudan bir uzantısıdır. Duyusal ve motor sinirler miyelinli veya miyelinsiz lifler içerir. Miyelinli liflerin miyelinsiz liflere oranı 1:4' tür (Şekil 1).¹⁴



Şekil 1. Periferik sinir anatomisi

Sinir lifleri, bol miktarda kollajen fibrilleri ve kan damarları içeren endonöryumla sarılıdır. Endonöryum, kollajenöz bir doku olup, perinöryumun iç tarafındadır ve aksonları sarar. Schwann hücrelerinin oluşturduğu miyelinli aksonlar da bu yapının içindedir ve endonöryal boşlukta kapiller ağ uzanır. Sinir lifleri kollajen katmanlarından oluşan bir bağ dokusu olan perinöryum tarafından fasiküller halinde toplanmıştır ve bu yapı difüzyon bariyeri olarak işlev görür.¹⁵ Endonöryum sinir fonksiyonu için önemlidir ve zarar görmesi halinde sinir işlevini yitirir.¹⁶

2.2. Periferik Sinir Yaralanması

Seddon periferik sinir yaralanmalarını nöropraksi , aksonotmezis ve nörotmetiz olarak sınıflandırmıştır.³

- **Nöropraksi:** En hafif sinir yaralanması tipidir. Genellikle sıkışma veya gerilme şeklindeki yaralanmalar ile oluşur. Segmenter demiyelizasyon şeklinde sadece miyelin kılıf yapısında değişikliklerin olduğu yaralanma tipidir. Wallerian dejenerasyon oluşmaz. Günler veya haftalar içerisinde iyileşme beklenir.
- **Aksonotmezis:** Epinöryum ve perinöryumun korunduğu, akson ve aksonu saran miyelin kılıfın tam kat etkilendiği yaralanma tipidir. Yaralanma bölgesinin distalinde wallerian dejenerasyon görülür.
- **Nörotmezis:** En ağır sinir yaralanması tipidir. Epinöryum ve perinöryumda etkilendiği için cerrahi tedavi dışında iyileşme ihtimali yoktur.

Sunderland ise bu sınıflamayı histolojik tanıya göre 5 ayrı kategoriye ayırmıştır.⁴

1. derece yaralanma: Nöropraksinin eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Wallerian dejenerasyon görülmez. Tam iyileşme beklenir.

2. derece yaralanma: 1. derece yaralanmadan farklı olarak yaralanma distalinde wallerian dejenerasyon vardır. Endonöryum, epinöryum ve perinöryum sağlamdır. İyileşme potansiyeli yüksektir.

3. derece yaralanma: 2. derece yaralanmadan farklı olarak endonöryum da etkilendirilmiştir. Endonöryumun yaralanmasına bağlı olarak iyileşme iyi olmayabilir.

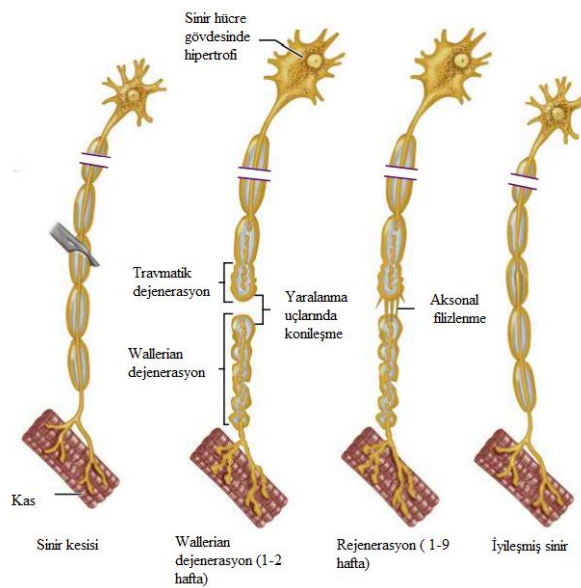
4. derece yaralanma: Endonöryum ve perinöryumun da etkilendiği bu yaralanmada epinöryum korunmuştur. Cerrahi müdahale olmadan fonksiyonel iyileşme oldukça zordur.

5. derece yaralanma: Epinöryumun da etkilendiği bu yaralanmada cerrahi müdahale olmadan iyileşme beklenmez.

6. derece yaralanma: Sunderland tarafından oluşturulan 5. dereceli sınıflamaya Mackinnon tarafından “Mikst tip yaralanma” olarak eklenmiştir. Sinirin farklı lokalizasyonlarında farklı derecelerde yaralanma olması durumudur. Etkilenen fasiküllerin yaralanma tipine göre iyileşme beklentisi mevcuttur.¹⁷

2.3. Periferik Sinir Yaralanmasına Nöral Cevap

Periferik sinir hasarı sonrasında, diğer dokularda görülmeyen morfolojik ve histopatolojik değişikliklerin olduğu Wallerian dejenerasyon görülür.¹⁸ Schwann hücreleri sinir hasarı sonrası hücresel değişiklikleri ve mitotik aktivitelerindeki artış ile hızlı bir şekilde dejenerasyon ve onarım sürecini tetiklerler. Schwann hücrelerinin aktivitesi ile makrofajlar hasarlı bölgeye ulaşır.¹⁹ Nöral yanıtın ilk aşaması, makrofajların toplanması ve kalsiyuma bağlı proteolitik enzimlerle yaralanma distalinde aksoplasmanın ve miyelin kılıf kalıntılarının temizlenmesi ile ilgilidir; ikinci aşama ise sinir rejenerasyonudur ve hücresel proliferasyon, aksonal uzama ve miyelinasasyondan oluşur.²⁰⁻²³ Bu dejenerasyon-rejenerasyon mekanizması yaralanmadan yaklaşık 12 saat sonra başlar, 72 saatte maksimum seviyeye ulaşır ve yaklaşık 2 hafta devam eder.²⁴



Şekil 2. Periferik sinir yaralanmasına nöral cevap¹⁴

Yaklaşık 5-8 hafta sonunda dejenere olan sinir artıkları tamamen temizlenmiş olur¹⁹ (Şekil 2).¹⁴

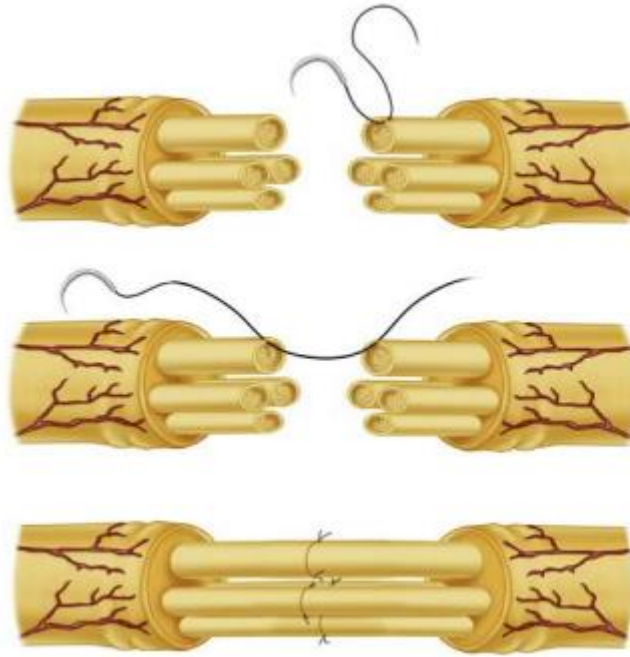
2.4. Periferik Sinir Onarım Teknikleri

Periferik sinir onarımı için kullanılan temel cerrahi teknikler, nöroliz, uç uca tamir, sinir grefti ve sinir transferini içerir.²⁵ Sinir onarımının (nörorafı) en yaygın tekniği, epinöryum yoluyla basit kesintili suture yerleştirilmesidir. Nörorafı onarımı için sutureler sadece epinöryumdan geçmeli ve periferik sinir güdüklerinin mutlaka yeniden düzenlenmesi gerekir (Şekil 3).^{14, 26}



Şekil 3. Epinöral nörorafı¹⁴

Perinöral nörorafı funiküler dizilim ve sayıların eşleştirilmesindeki güçlükler nedeniyle el bilek proksimalinde median sinir ve ulnar sinir, dirsek proksimalinde radial sinir gibi daha büyük sinir gruplarında önerilmektedir (Şekil 4).¹⁴



Şekil 4. Perinöral nörorafi¹⁴

2.5. Koenzim Q10 ve E vitamini

Sinir yaralanması ile gerçekleşen lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen serbest radikaller oluşturduğu oksidatif reaksiyonlar ve doku hasarı ile sinir iyileşmesini inflamasyona nazaran daha olumsuz yönde etkiler.⁵⁻⁷ Antioksidan ajanlar, ortamdan serbest oksijen radikallerini uzaklaştırarak sinir rejenerasyonuna katkıda bulunurlar.⁸

Koenzim Q10 (Co Q10) veya ubikinon, mitokondride bulunan serbest radikallerin birincil temizleyicisi olarak işlev gören endojen yağda çözünen vitamin veya vitamin benzeri bir maddedir. Co Q10 diğer antioksidanları yenileme, hücre büyümesini uyarma ve hücre ölümünün inhibisyonu gibi işlevleri ile fosfolipidleri, mitokondriyal membran proteinlerini, DNA' yı peroksidasyondan ve oksidatif hasardan korur.⁹ Ratlar üzerinde yapılmış olan çalışmada; rat serebral akut yaralanmalarında ve iskemisinde Co Q10' un güçlü bir antioksidan ve oksijen kaynaklı serbest radikal temizleyicisi olduğu ve Co Q10' un nöroprotektif etkinliği gösterilmiştir.¹⁰

Co Q10 birçok ilaca karşı geliştirilen dirençten sorumlu MDR1 geninin ürünü olan bir efluks pompası p-glikoprotein (p-gp) ile etkileşime girer.²⁷ CoQ10' un bir p-gp inhibitörü ile birlikte uygulanması, muhtemelen bu ilacın topikal dağıtımını ve

farmakolojik etkilerini artıracaktır.²⁷ E vitamini yağda çözünen bir proteindir ve p-glikoprotein aktivitesini inhibe eder.^{28, 29}



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Sunulan çalışmada, Çukurova Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 40 adet, 250-350 gram, dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Çalışma protokolü Çukurova Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (15.01.2021, Toplantı sayısı 1, Karar no 1) ve deneysel çalışmalar etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

Ratlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık, yaklaşık %55 nemli ortamda, (20-22°C) oda sıcaklığında, ısı ve nem kontrollü odalarda tutuldu ve standart sıçan yemi ile beslendi.

Çalışmamızda 5 grup değerlendirildi. Her grup histomorfolojik ve klinik elektrofizyolojik incelemeler için 2 gruba bölündü.

Sham: Ratların herhangi bir işlem uygulanmayan sol alt ekstremiteleri sham grubu olarak değerlendirilmeye alındı.

Kontrol-4: Siyatik sinir kesildi ve uç uca epinöral tamir uygulandı. (4 hafta)

Tedavi-4: Siyatik sinir kesildi, uç uca epinöral tamir uygulandı ve günlük olarak Koenzim Q10+ E vitamini lokal olarak uygulandı. (4 hafta)

Kontrol-8: Siyatik sinir kesildi ve uç uca epinöral tamir uygulandı. (8 hafta)

Tedavi-8: Siyatik sinir kesildi, uç uca epinöral tamir uygulandı ve günlük olarak Koenzim Q10+ E vitamini lokal olarak uygulandı. (8 hafta)

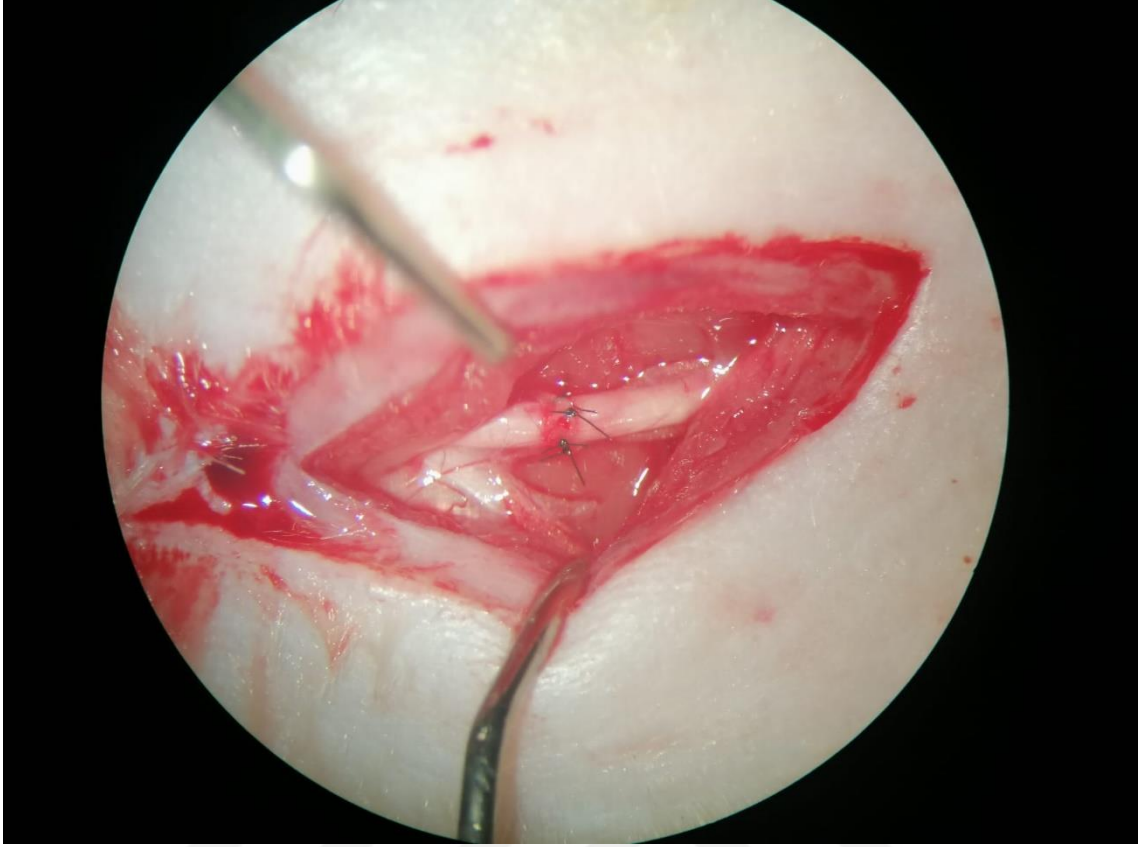
3.1. Cerrahi Prosedür

Çalışmaya alınan tüm ratlar tartıldıktan sonra profilaktik olarak intraperitoneal tek doz 20mg/kg sefazolin sodyum uygulandı. Ardından 50 mg/kg ketamin (10 ml Ketazol %10 Richter Pharma ag Wels, Austria) ve 5 mg/kg xylazin (50 ml Xylazinbio %2 Bioveta Çek Cumhuriyeti) karışımı intraperitoneal olarak verildi. Ardından cerrahi bölge tıraş edildi ve cilt PVD iodin ile dezenfekte edildi. Sol lateral dekübit pozisyonunda yatan ratların cildine bistüri yardımıyla yaklaşık 3 cm uzunluğunda sağ uyluğa paralel bir kesi yapıldı. Cilt insizyonunu takiben ciltaltı geçildi ve kas yapılarına ulaşıldı. Femoral ve gluteal kaslar arasından künt disseksiyonla sağ siyatik sinire ulaşıldı. Siyatik sinir bistüri yardımıyla

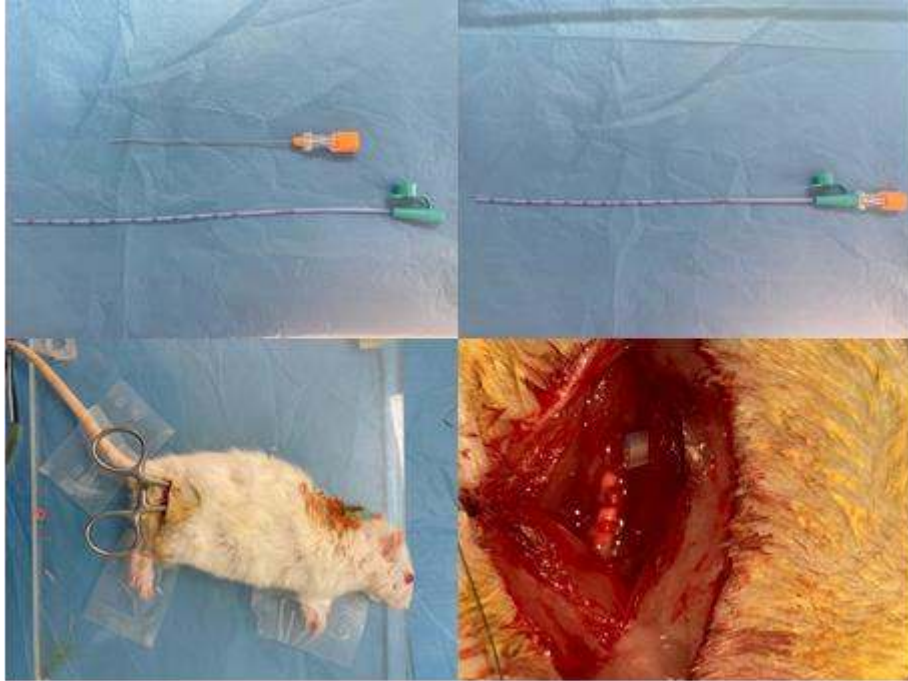
tam kat düzgün kesi yapılarak kesildi (Şekil 5). Ardından kesilen siyatik sinir mikroskop eşliğinde 10-0 prolene ile epinöral olarak tamir edildi (Şekil 6). Kontrol-4 ve tedavi-4 gruplarında bulunan ratlara klemp yardımıyla insizyondan servikal bölge dorsaline ulaşan cilt altı tünel oluşturuldu. Pediatrik besleme kateteri ve spinal iğne yardımıyla servikal bölge dorsalinden siyatik sinir tamir hattına ulaşan port yerleştirildi. Portun distal ucu siyatik sinir tamir hattı üzerinde kesildi ve kas dokulara tespit edildi (Şekil 7). Operasyon sonrası anatomik yapıya uygun olacak şekilde tüm katlar kapatıldı. Tedavi-4 ve tedavi-8 gruplarındaki ratlara 4 hafta/ 8 hafta boyunca günlük olarak 0,01mg/kg Koenzim Q10 + E vitamini kombinasyonu port yardımıyla verildi.



Şekil 5. Ratlarda oluşturulmuş olan siyatik sinir kesisi



Şekil 6. Epinöral nörorafi sonrası siyatik sinirin cerrahi mikroskop görüntüsü



Şekil 7. Rat servikal bölgesinden siyatik sinir kesi tamir hattına ulaşan portun oluşturulması ve yerleştirilmesi

3.2. Değerlendirme Yöntemleri

3.2.1 Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Değerlendirmeler

3.2.1.1. Termal Plantar Test

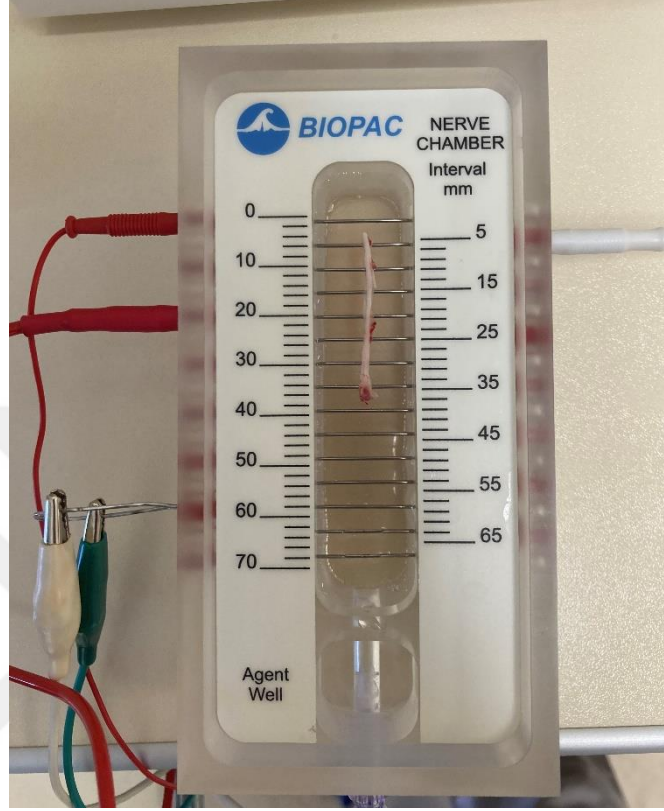
Çalışmanın klinik değerlendirmesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Deneyin 4. ve 8. haftalarında denekler Ugo Basile Termal Plantar Test cihazında süre ölçümü yapılarak değerlendirme yapıldı. Ölçüm yapılacak olan rat ısı iletken kafese yerleştirildi ve ardından ölçüme uygun şartlar sağlandı. Ratın işlem yapılacak olan pençesine Ugo Basile Termal Plantar Test cihazı ile 25 °C %20 güç olacak şekilde ısı verildi. Ratın pençesini çekme süresi cihaz tarafından otomatik olarak belirlendi ve kaydedildi. Aynı işlem deneklerin sol arka ayak pençesine de uygulandı. Tüm ratlara aynı işlem her bir pençesi için 10'ar kez uygulandı ve ortalama süreleri hesaplandı. Her iki pençe arasında 2 dk bekleme süresi uygulandı.

3.2.1.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Ratlara uygulanan operasyondan 4. ve 8. haftalardan sonra anestezi altında ilk cerrahi operasyonda kullanılan insizyon hattından girilerek cilt, cilt altı plan ardından gluteal ve femoral kasların diseksiyonunu takiben siyatik sinire ulaşıldı. Ardından proksimalde siyatik çentiğe, distalde dallanma noktasına kadar diseke edildi ve bu noktalardan eksize edildi.

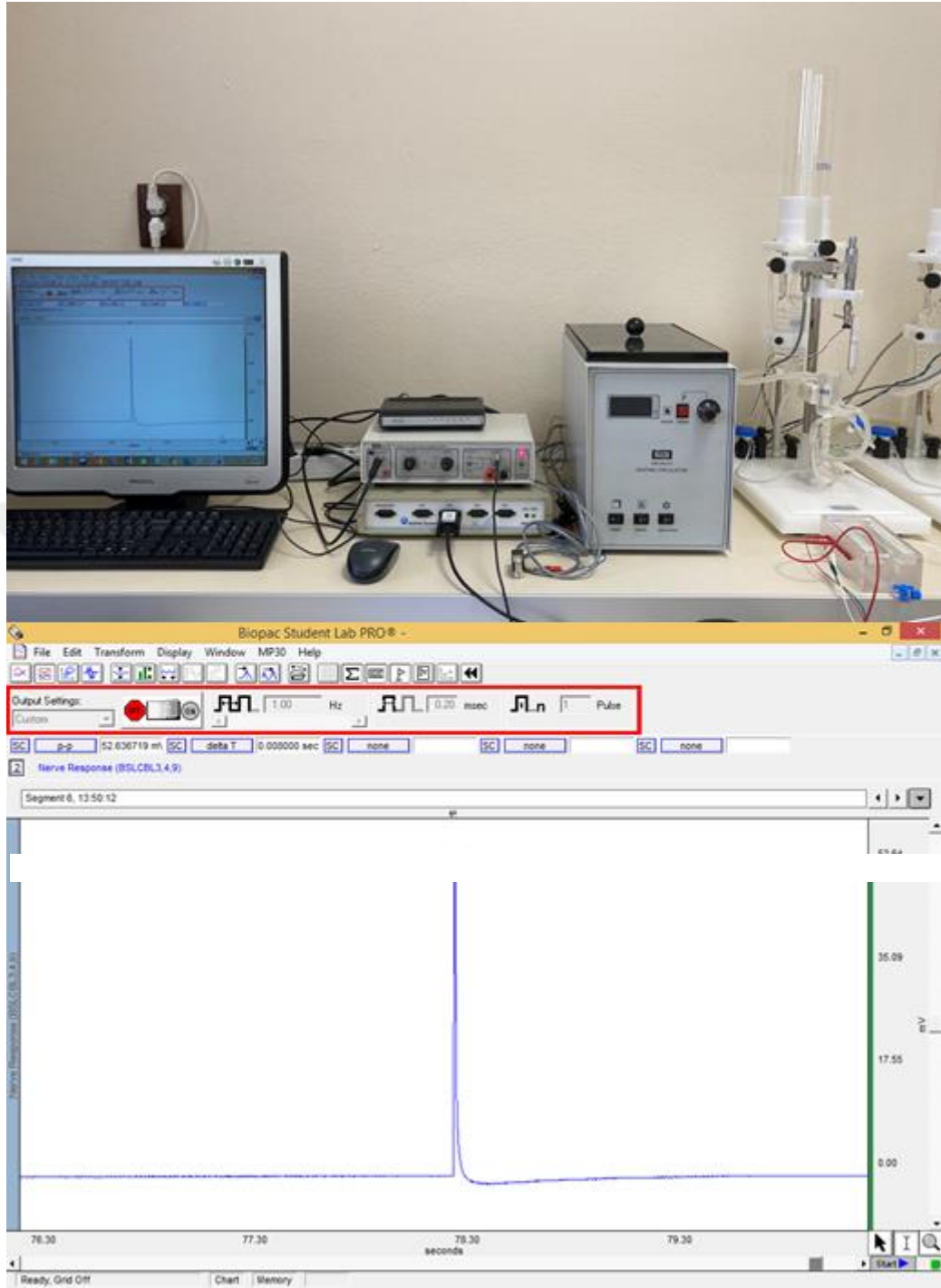
Elektrofizyolojik değerlendirmede kullanılması için Krebs çözeltisi distile su ile belirtildiği şekilde[(mM/L); NaCl 120, MgSO₄ 1.2, KCl 4.6, CaCl₂ 1.5, Glikoz 11, KHPO₄ 1.2, NaHCO₃ 20] hazırlandı. Çözelti, içerisindeki iyon konsantrasyonunun tamamen homojenize olması ve çökmenin engellenmesi için santrifüj cihazı ile çalkalandı.

Hazırlanan çözelti Nerve Chamber cihazının elektrotlarına yerleştirilen siyatik sinire temas edecek seviyeye kadar hazneye dolduruldu (Şekil 8).



Şekil 8. Nerve chamber ile siyatik sinir değerlendirilmesi

Nerve Chamber düzeneği hazırlandıktan sonra Biopac MP30 cihazı yardımıyla bilgisayara bağlandı ve BSL Pro programı ile ölçümler yapıldı. Elektrofizyolojik deney esnasında elektrotlardan 10 mV stimülasyon yapıldı ve siyatik sinirde oluşan aksiyon potansiyeli ile latens süre ölçümleri yapılarak kaydedildi (Şekil 9).



Şekil 9. Biopac MP30 Nerve Chamber ile aksiyon potansiyeli ve latans süre ölçümü

3.2.1.3. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Değerlendirmelerin İstatistiksel Analizi

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

3.2.2. Histomorfolojik Değerlendirmeler

3.2.2.1 Elektron Mikroskop Yöntemleri

Elektron mikroskopik değerlendirme için alınan siyatik sinir doku parçaları Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %5' lik gluteraldehit solüsyonunda 1 saat bekletildikten sonra üzerinde birkaç damla gluteraldehit olan dişçi mumuyla kaplı petri üzerinde jilet yardımıyla 1 mm³' lük parçalara ayrıldı. Doku parçaları tekrar gluteraldehit solüsyonuna alınarak 3 saat kadar tespit edildi. Böylece dokular toplam 4 saat tespit edilmiş oldu. Daha sonra dokular Millonig fosfat tamponunda 10 dakika çalkalandı. Dokular ikinci kez Millonig fosfat tamponuna yıkandıktan sonra, Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %1' lik osmium tetraoksit solüsyonu ile ikinci defa tespit edildi ve yine fosfat tamponu ile iki kez 10' ar dakika yıkandı. Dokular daha sonra aşağıdaki sıraya göre dehidrate edildi:

- %50 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- %70 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- %86 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- %96 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- %100 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- %100 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika

Buraya kadar olan işlemler buzdolabında + 4° C’ de gerçekleştirildi. Daha sonra aşağıdaki işlemler oda ısısında gerçekleştirildi:

- %100 Etil alkolde 15 dakika
- Propilen oksitte 15 dakika
- Propilen oksitte 15 dakika

Dehidrate edilen doku parçaları daha sonra aşağıdaki solüsyonlar içerisinde bekletildi:

- Propilen oksit + gömme materyali 30 dakika
- Propilen oksit + gömme materyali 30 dakika

Bu işlemlerden sonra doku parçaları içerisinde yeni hazırlanmış gömme materyali (rezin) bulunan tüplere alındı ve bir gece süreyle rotatorda karıştırıldı.

Gömme Materyali:

- Araldit CY 212 20 ml
- Sertleştirici HY 964 20 ml
- Hızlandırıcı DY 064 0.6 ml
- Plastikleştirici Dibütil Fitalat 1 ml

Ertesi gün rotatordan alınan doku parçaları taze hazırlanmış gömme materyali kullanılarak Beem kapsüllere gömüldü ve 60 °C etüvde 48 saat polimerize edildi. Daha sonra bloklar etüvden çıkarılarak soğumaya bırakıldı. Bloklardan Ultracut S ultramikrotomu ile 1 µm kalınlığında yarı ince kesitler alınarak toluidin mavisi ile boyandı ve doku bloklarında uygun alanların seçimi yapıldı. Belirlenen alanlardan ultramikrotom ile 50 nm kalınlığında ince kesitler alındı. Kesitler 200-300 gözenekli bakır gridlere alınarak %70' lik etil alkolde hazırlanan doymuş uranil asetat ile Reynolds'un kurşun sitrat solüsyonları ile boyandı. Boyanan kesitler JEOL-JEM 1400 Transmisyon Elektron Mikroskobu (Japan) ile incelendi ve mikrograflar elde edildi.

3.2.2.2. Histomorfometrik Yöntemler

Siyatik sinir doku bloklarından, ince kesitlerin hazırlanmasından önce, 1µm kalınlığında yarı ince kesitler alındı. Kesitler toluidin mavisi ile boyandı ve Olympus BX50 (Tokyo-Japonya) ışık mikroskobunda incelendi. Mikroskop altında 40’ lık büyütmede rastgele seçilen 6 alanda miyelinli akson sayımı yapıldı. Bu sisteme göre,

gruplar arasındaki farklılıklar ‘Student’s t-test’ testi kullanılarak değerlendirildi. 0,05’ ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

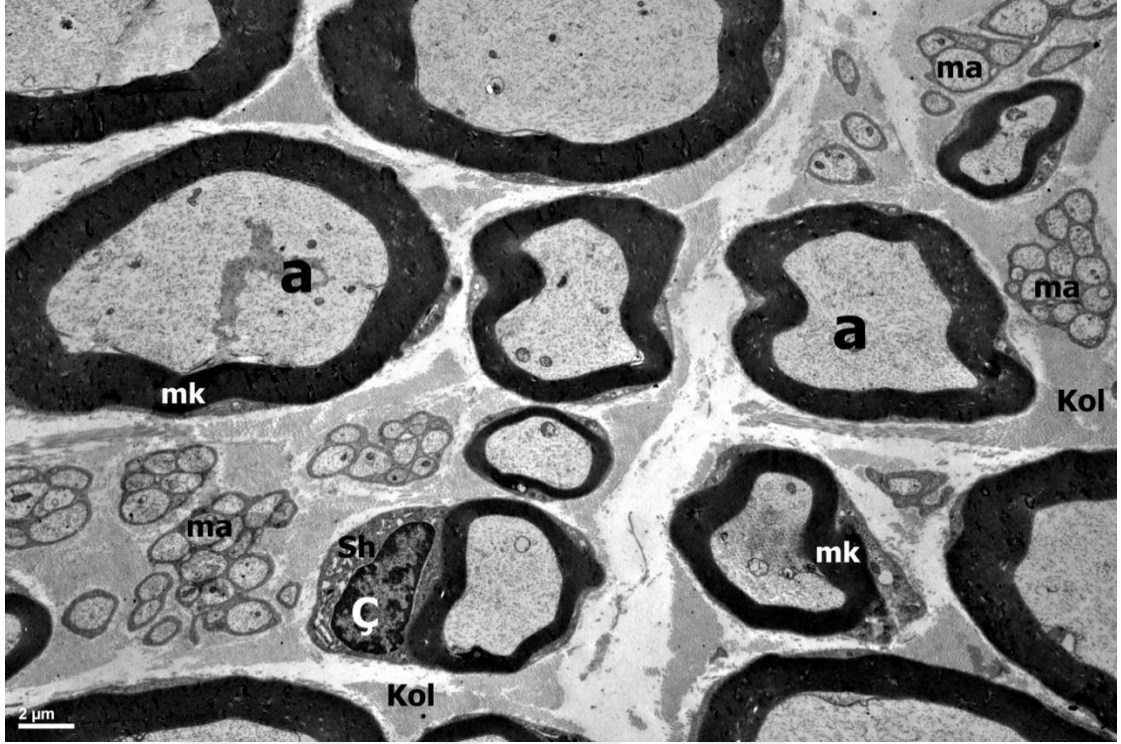


4.BULGULAR

4.1. Siyatik Sinir Elektron Mikroskopik Bulguları

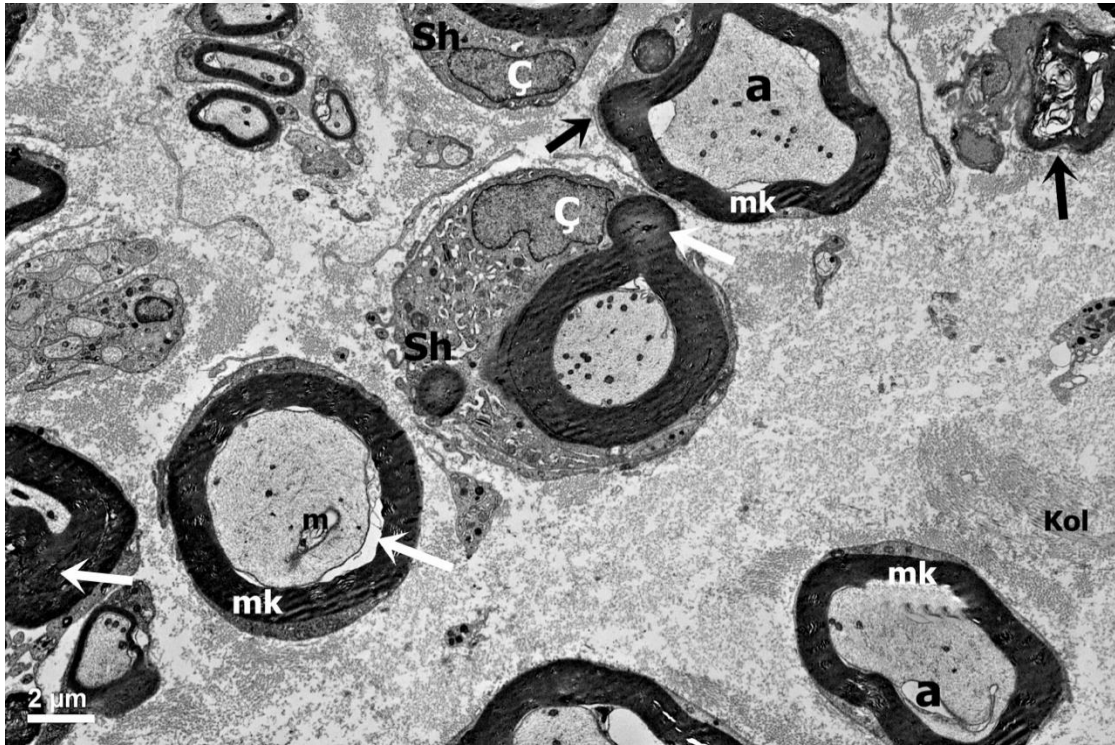
4.1.1. Sham grubu

Hiçbir işlem uygulanmayıp tamamen sağlam kontrol grubuna ait siyatik sinir dokularının elektron mikroskopik olarak incelenmesinde, sinirin dıştan bağ doku yapısında olan epinöryumla çevrenmiş olduğu gözlemlendi. Bağ dokusu içerisinde bulunan kapiller damarların endotel hücreleri ve bazal lamina yapılarının normal olduğu görüldü. Demetler halinde bir araya gelen değişik çaplardaki sinir liflerinin Schwann hücreleri tarafından çevrenmiş olduğu izlendi. Schwann hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmik organellerinin normal yapıda olduğu dikkat çekti. Aksonlarda aksoplazmadaki mitokondriyon, agranüler endoplazmik retikulum sisternaları, nörofilaman ve nörotübüllerin ince yapılarını koruduğu görüldü. Miyelinli aksonlarda miyelin kılıfın normal konsantrik lamellar yapısını korumuş olduğu izlendi. Miyelinsiz sinir liflerinde, bir Schwann hücresinin, genellikle birden fazla aksonu sardığı dikkati çekti. Sinir liflerinin aralarında fibroblastlar ile kollajen liflerden oluşan fibröz bağ dokusu yer almaktaydı (Şekil 10 ve 11).

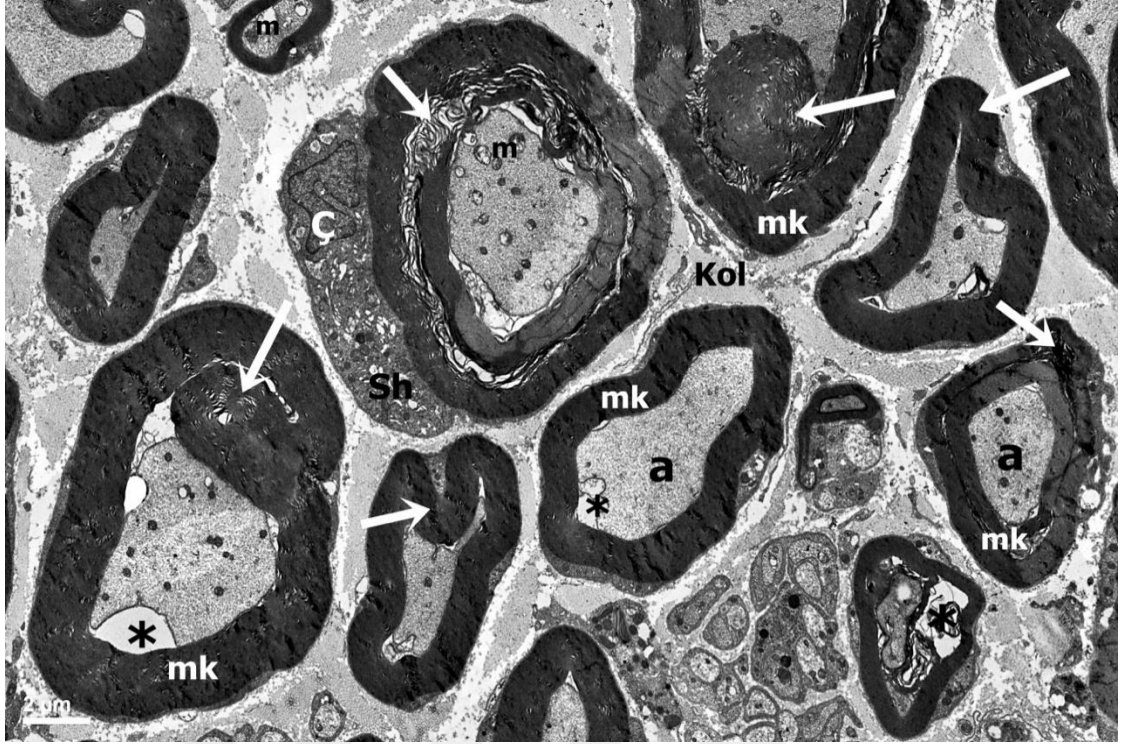


Şekil 10. Sham grubuna ait sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Miyelinli sinir liflerinin (a) ve miyelinsiz sinir liflerinin (ma) normal ince yapıda oldukları izlenmektedir. Schwann hücresi (Sh) tarafından yapılan miyelin kılıf (mk) konsantrik lamellar yapıda olup miyelinli aksonların etrafında izlenmektedir. Sinir liflerinin aralarında kollajen liflerin (Kol) sıkıca bir araya geldikleri görülmektedir. Çekirdek (Ç). Bar:2 μ m.

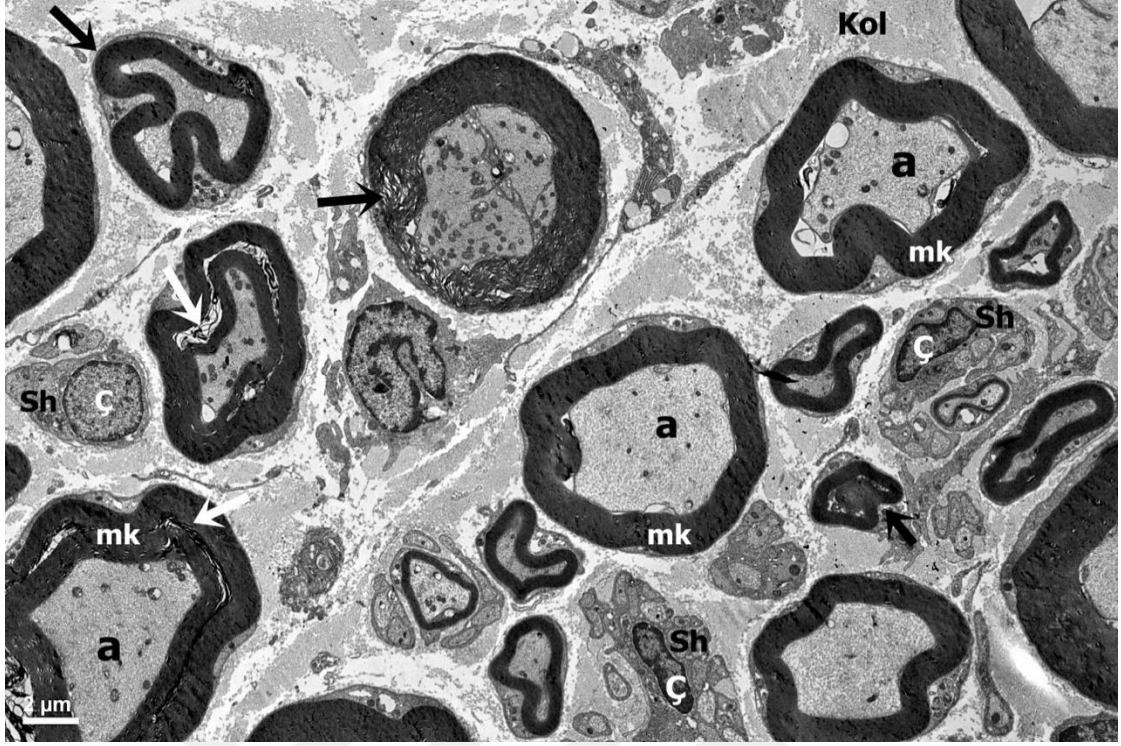
Sekiz hafta sonra alınan doku örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde, ultrastrüktüel değişikliklerin kontrol grubu 4. haftayla karşılaştırıldığında bu grupta nispeten azalmış olduğu dikkati çekti. Birçok alanda miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta dejeneratif değişiklikler görüldü. Miyelin kılıfın lamellar yapısının bozulduğu, bazı alanlarda miyelin kılıf lamellerinin birbirinden ayrılmış olduğu izlendi. Akson ile miyelin kılıf arasında vakuollerin meydana geldiği, akson içerisinde yer alan organellerde dejeneratif değişikliklerin olduğu dikkati çekti. Aksoplazmadaki nörotübül ve nörofilamanların dağılmış olduğu görüldü. Bazı sinir liflerinde ise akson etrafını saran Schwann hücrelerinde çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmada vakuolizasyonun meydana geldiği dikkati çekti. Miyelin kılıfa sahip olmayan aksonlar, Schwann hücresi sitoplazması içerisine gömülü olarak bulunmaktaydı. Sinir lifleri, Schwann kılıfının üzerinde fibröz bağ dokudan oluşan ve endonöryum adı verilen bağ dokusu kılıfı ile sarılıydı. Sinir liflerinin aralarında, ince uzun sitoplazmik uzantıları ve heterokromatik çekirdekleriyle karakterize edilen fibroblastların varlığı izlendi (Şekil 15, 16 ve 17).



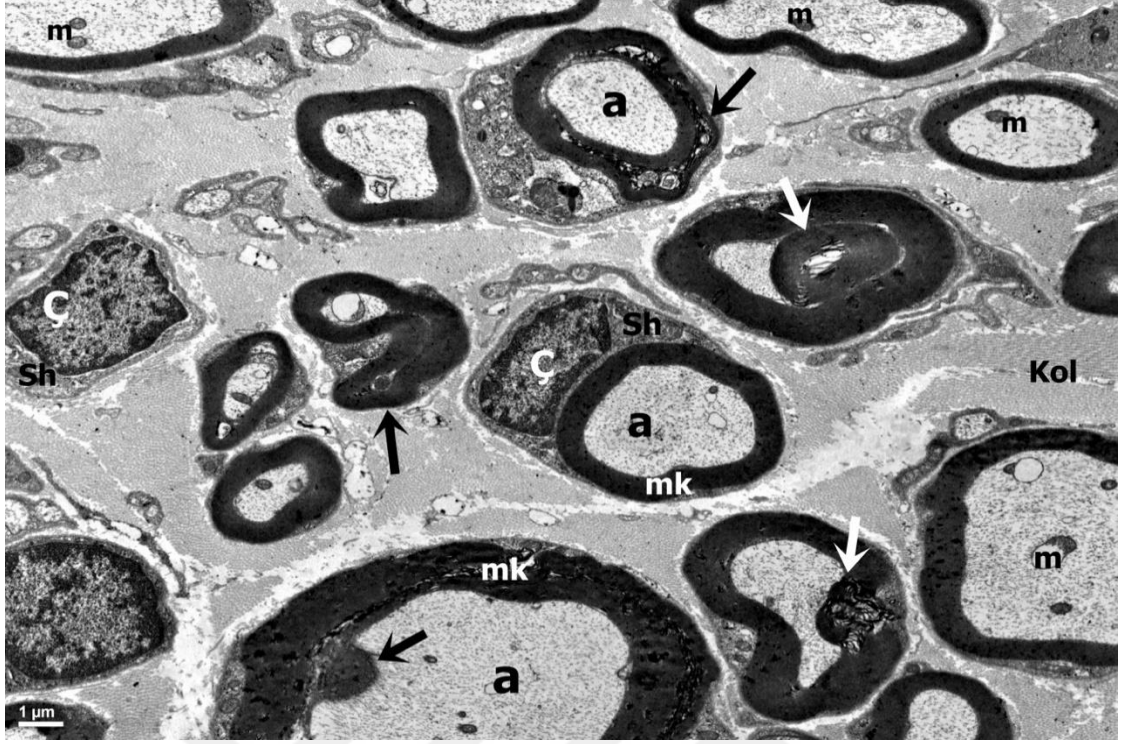
Şekil 12. Kontrol grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Schwann hücrelerinde (Sh) özellikle sitoplazmada mitokondriyonlarda belirgin olmak üzere organel harabiyetlerinin varlığı dikkati çekmektedir. Miyelinli sinir liflerinde şiddetli derecede akson (a) ve miyelin kılıf (mk) harabiyetlerinin (oklar) varlığı görülmektedir. Çekirdek (Ç) ve mitokondriyon (m) gösterilmiştir. Sinir liflerinin aralarında kollajen liflerin (Kol) bulunduğu dikkati çekmektedir. Bar= 2µm



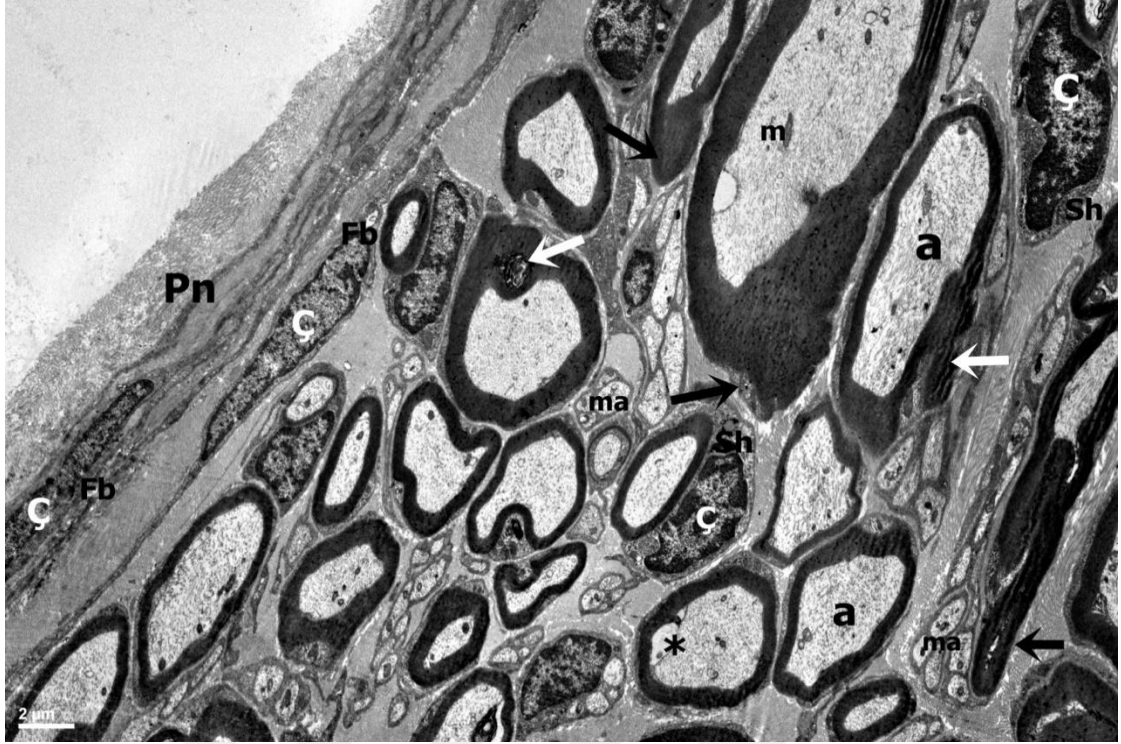
Şekil 13. Kontrol grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Schwann hücrelerinde çekirdekte (C) heterokromatin artışı ve sitoplazmada (Sh) vakuolizasyonun meydana geldiği dikkati çekti. Miyelinli sinir liflerinde aksonlarda (a) büzüşme, miyelin kılıfta (mk), miyelin lamellerinde ayrışmaların (oklar) olduğu görülmektedir. Ayrıca aksomal büzüşmeye bağlı olarak akson ile miyelin kılıf arasında, geniş boşlukların (*) varlığı da izlenmektedir. Aksoplazmada yer alan mitokondriyon (m) yapısında dejenerasyon görülmektedir. Sinir liflerinin aralarında kollajen liflerin (Kol) bulunduğu dikkati çekmektedir. Bar= 2 μ m.



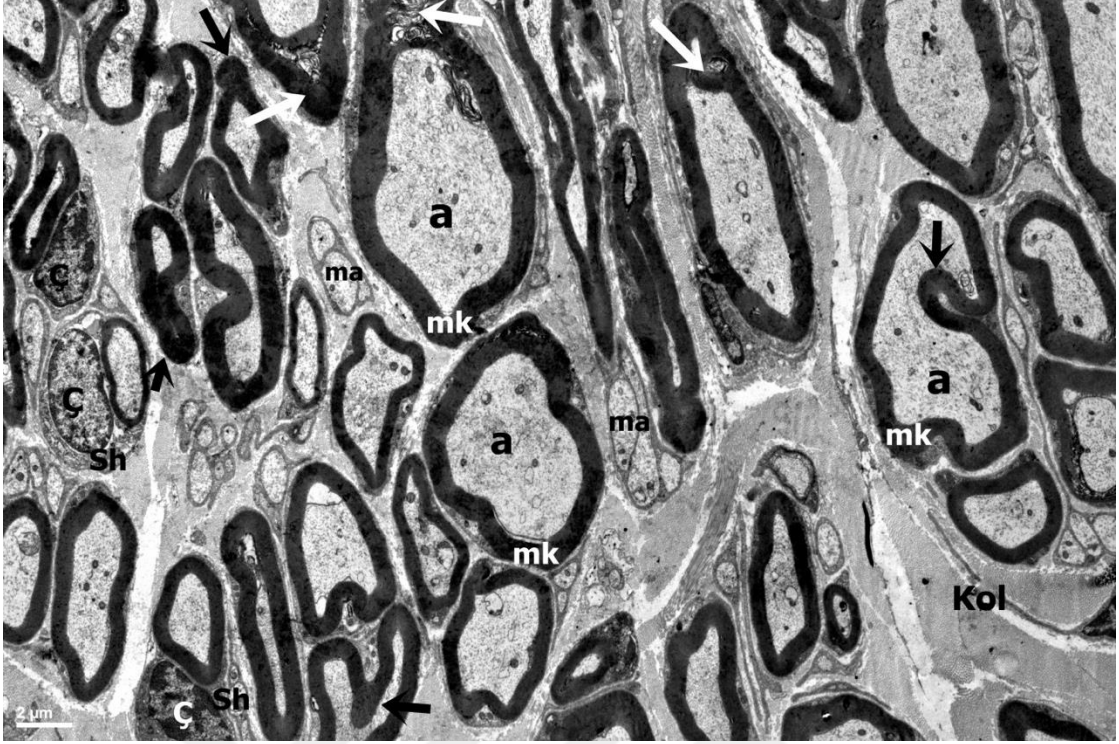
Şekil 14. Kontrol grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Schwann hücrelerinde (Sh) hiperkromatik çekirdek (C) görülmektedir. Miyelinli sinir liflerinde, aksonlarda (a) büzüşme, miyelin kılıfta (mk), miyelin lamellerinde ayrışma, miyelin kılıfın aksonal zona doğru yapmış olduğu invajinasyonlar ile sinir lifi dışına doğru yapmış olduğu miyelin kılıf evajinasyonlarının (oklar) varlığı dikkati çekmektedir. Ayrıca miyelin kılıf artıkları ile ödem alanlarının varlığı izlenmektedir. Bar= 2 μ m.



Şekil 15. Kontrol grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Sinir liflerinde yoğun dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. Miyelin kılıf (mk) lamellar yapısının harabiyete uğradığı görülmektedir. Bazı alanlarda miyelinli aksonların ince yapılarının tamamen bozulduğu (ok) ayırt edilmektedir. Schwann hücrelerinde (Sh) çekirdekte (C) heterokromatin artışı izlenmektedir. Aksonlarda (a) büzüşme ve miyelin kılıf harabiyetlerinin varlığı izlenmektedir. Aksoplazmada mitokondriyonlar (m), nörotübül ve nörofilaman yapısında dejenerasyon görülmektedir. Sinir liflerinin aralarında kollajen liflerin (Kol) bulunduğu dikkati çekmektedir. Bar: 2 µm.



Şekil 16. Kontrol grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Miyelinli sinir liflerinde (a) miyelin kılıfta (mk) dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. Miyelin kılıfın lamellar yapısının bozulmuş olduğu (oklar), miyelinin akson içerisine invajinasyonlar ve akson dışına evaginasyonlar yaptığı görülmektedir. Schwann hücre (Sh) çekirdeğinde kromatin artışı ve organel harabiyetlerinin varlığı dikkati çekmektedir. Miyelinli sinir liflerinde akson ve miyelin kılıf arasında kopmalar (*) görülmektedir. Sinir liflerini çevreleyen perinöryum (Pn) ve fibroblastların (Fb) varlığı dikkati çekmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm.



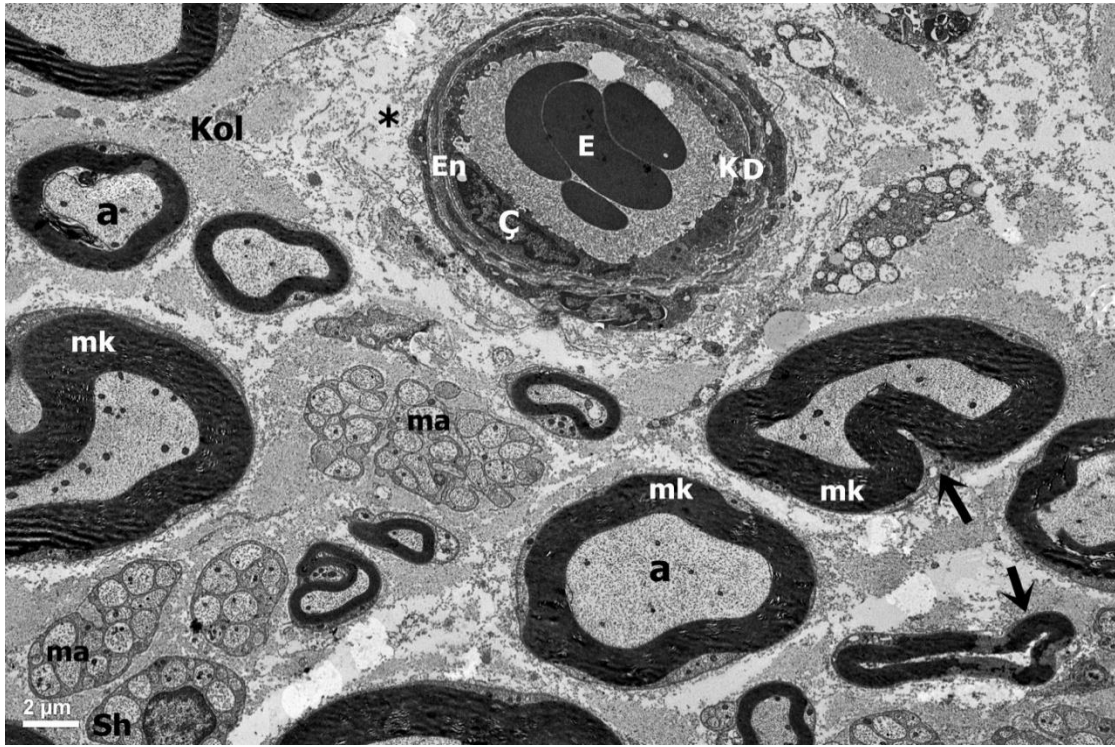
Şekil 17. Kontrol grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskop görünümü. Sinir lifleri arasında yer alan Schwann hücre (Sh) çekirdeklerinde (C) kromatin kümelenmesinin meydana geldiği görülmektedir. Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıf (mk) yapısının bozulduğu, bazı sinir liflerinde miyelin kılıfın ileri derecede yapısal bozukluklara uğradığı (ok) dikkati çekmektedir. Sinir lifi demetleri arasında kollajen lifler (Kol) izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 μ m.

4.1.3. Tedavi grubu

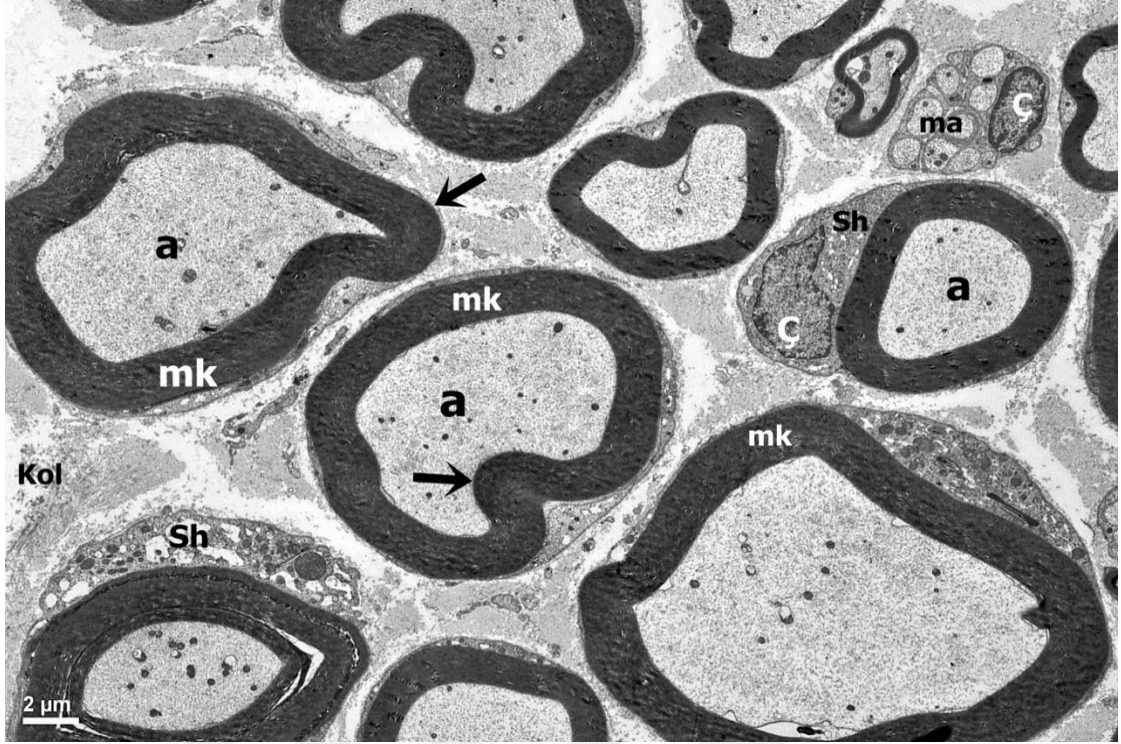
Kesi oluşturulduktan sonra mikroskop altında tamir edilen ve topikal Koenzim Q ve Vit E verilen tedavi grubundaki deneklerden 4. ve 8. haftalarda alınan siyatik sinir doku örnekleri elektron mikroskopik olarak değerlendirildi. 4 hafta sonra alınan doku örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde, kontrol-4. ve kontrol-8 grupları ile karşılaştırıldığında, ödem ve hemorajik alanların azalmış olduğu görüldü. Bunun yanında bazı Schwann hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmik organellerinde ultrastrüktürel değişiklikler görüldü. Miyelinli sinir liflerinde akson ve miyelin kılıfı içeren yapısal değişiklikler görülmesine rağmen, bu alanların tedavi uygulanmayan gruba göre daha sınırlı olduğu izlendi (Şekil 18, 19 ve 20).

8 hafta sonra alınan doku örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde, bazı miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta dejeneratif değişiklikler izlenmekle birlikte birçok miyelinli sinir lifinde gerek miyelin kılıfların gerekse aksoplazmadaki mitokondriyon,

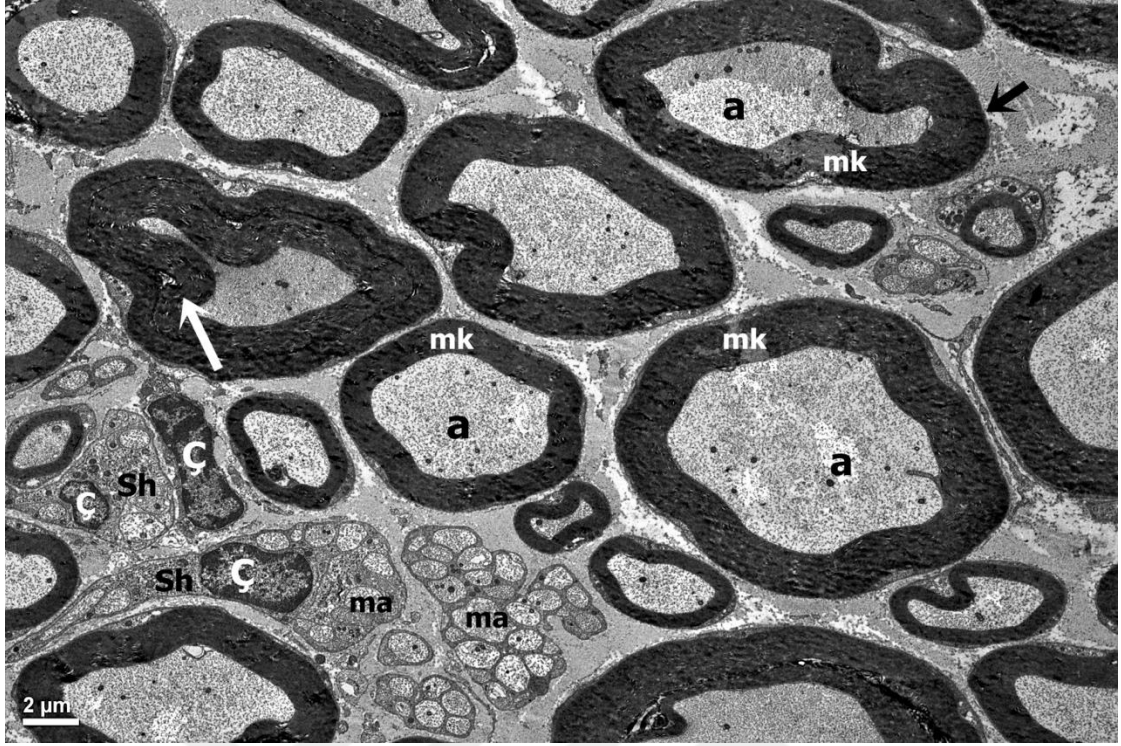
nörotübül ve nörofilamanlar gibi organellerin normal ince yapılarının korunmuş olduğu ve aksonların yapısal bütünlüğünü korudukları dikkati çekti. Schwann hücrelerinin miyelinli aksonları sarmış oldukları izlendi. Schwann hücrelerinde bazı alanlarda çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmik organellerde dejeneratif değişiklikler izlense de genel olarak bu hücrelerin normal ince yapılarını koruduğu görülmekteydi. Bununla birlikte, miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin aralarında fibroblast ve kollajen liflerin varlığı izlendi; fibröz bağ dokusu içerisinde, az sayıda mast hücresi ve kapiller damarlar da yer almaktaydı (Şekil 21, 22 ve 23).



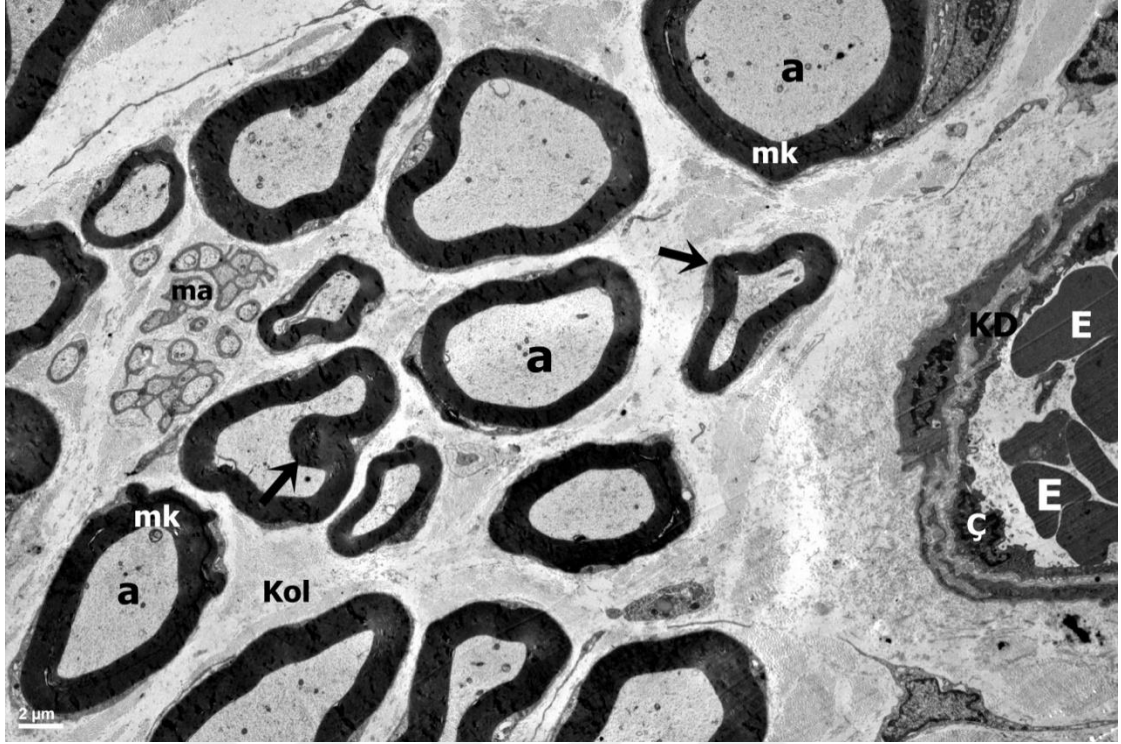
Şekil 18. Tedavi grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Bazı miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfta (mk) dejeneratif alanlar dikkati çekmektedir. Kapiller damar duvarında (KD) endotel (En) çekirdeği (Ç) ve içerisinde eritrosit (E) izlenmektedir. Bununla birlikte kapiller damarların çevresinde belirgin olmak üzere hafif ödem alanlarının (*) varlığı izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma), Eritrosit (E), Kollajen lifler (Kol). Bar= 1 µm.



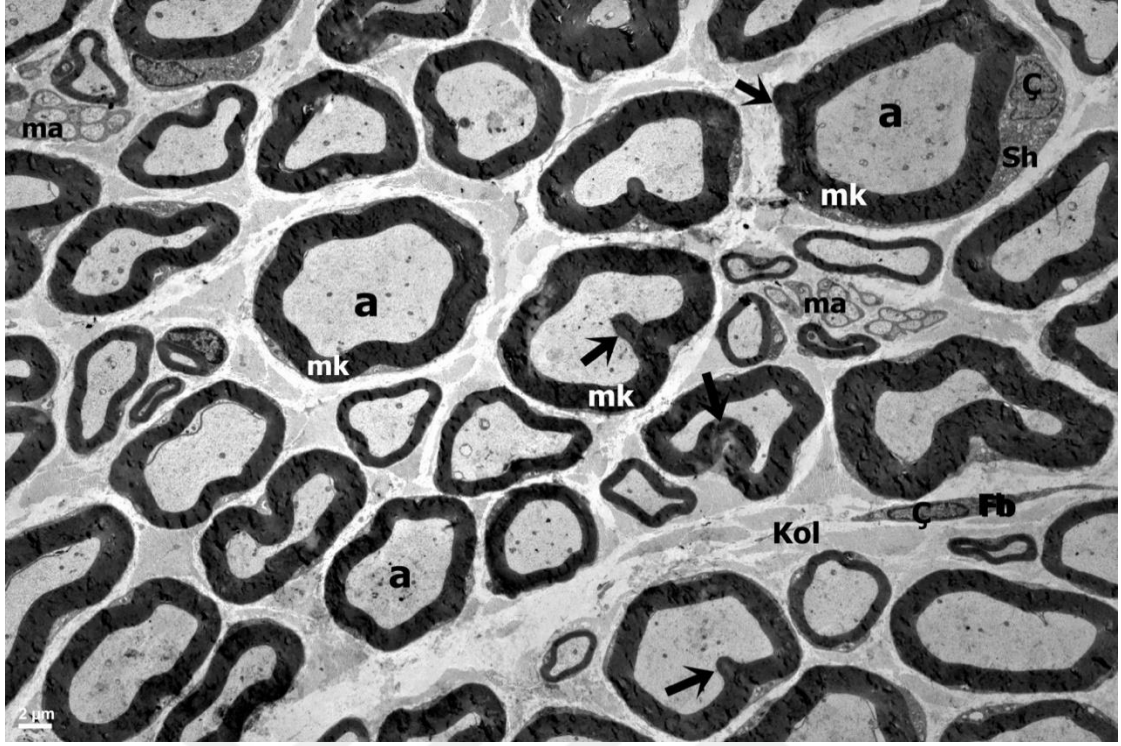
Şekil 19. Tedavi grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Sinir lifleri arasında yer alan Schwann hücre (Sh) çekirdeklerinde (Ç) kromatin kümelenmesinin meydana geldiği görülmektedir. Miyelinli sinir liflerinin bazılarında aksonlarda (a) büzüşme ve miyelin kılıf (mk) harabiyetlerinin (oklar) varlığı izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar= 2 µm.



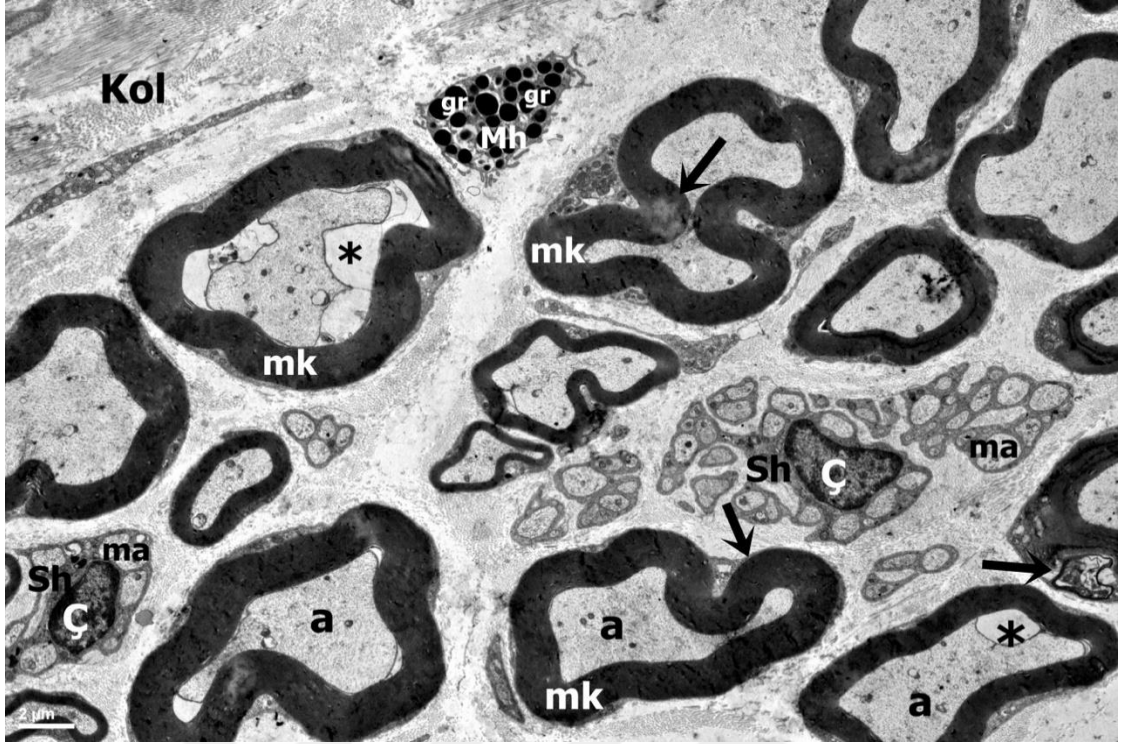
Şekil 20. Tedavi grubu 4. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Schwann hücre sitoplazması (Sh) ve çekirdeğinde (Ç) hafif yapısal değişiklikler olduğu görülmektedir. Bazı miyelinli sinir liflerinde, akson (a) ve miyelin kılıfta (mk) yapısal değişikliklerin (oklar) olduğu görülmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar= 2 µm.



Şekil 21. Tedavi grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Miyelinli sinir lifleri (a) miyelin kılıftaki (mk) hafif değişiklikler (ok) dışında normal ince yapıda izlenmektedir. Schwann hücrelerinde (Sh) hiperkromatik çekirdek (ç) görülmektedir. Aksoplazmada nörotübül ve nörofilamanlar normal olarak izlenmektedir. Kapiller damar duvarında (KD) endotel çekirdeği (Ç) ve içerisinde eritrosit (E) izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm.



Şekil 22. Tedavi grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Bazı miyelinli sinir liflerinde (a) miyelin kılıfta (mk) invajinasyon, lamellar yapıda bozulmalar (ok) gibi hafif dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. Schwann hücre sitoplazması (Sh) ve çekirdeğinin (Ç) normal yapıda olduğu görülmektedir. Kollajen lifler (Kol), fibroblast (Fb), miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm.



Şekil 23. Tedavi grubu 8. haftada alınan sinir dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Miyelinli sinir lifleri (a) ve miyelinsiz sinir lifleri (ma) izlenmektedir. Akson ile miyelin kılıf (mk) arasında kopmalar (*) görülmektedir. Akson etrafındaki miyelin kılıf normal lamellar yapısını korumaktadır. Schwann hücrelerinin (Sh) ince yapılarını korumuş olduğu ayırt edilmektedir. Sinir liflerinin aralarında, sitoplazmasında karakteristik granülleriyle (gr) mast hücrelerinin (Mh) varlığı dikkati çekmektedir. Sinir liflerinin aralarında sıkıca bir araya gelmiş kollajen lifler (Kol) izlenmektedir. Miyelinsiz sinir lifleri (ma). Bar: 2 µm.

4.2. Histomorfometrik Bulgular

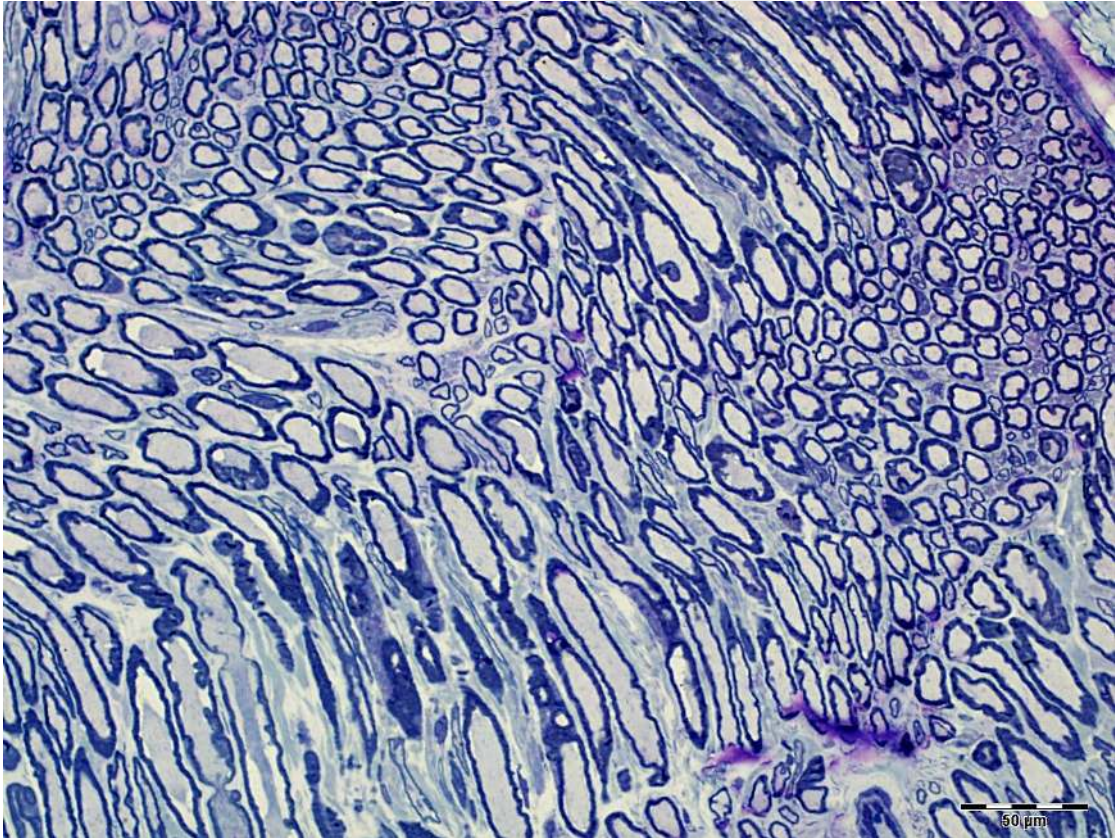
Sham, kontrol ve tedavi gruplarına ait hayvanların siyatik sinirinin yarı ince kesitlerinin toluidin mavisi ile boyanmasından elde edilen kesitlerin ışık mikroskopik görüntüleri şekil 24, 25, 26, 27 ve 28’de verilmiştir. Gruplar arasında miyelinli sinir liflerinin sayıları şekil 29’ de verilmiştir. İstatistiksel analizler hasardan sonra kontrol-4 ve kontrol-8 gruplarında, miyelinli akson sayısının sham grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde azaldığını ortaya koydu ($p < 0.0001$). Bununla birlikte, miyelinli aksonların sayısı, özellikle tedavi grubu 8. haftada kontrol grupları ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır.

Işık ve elektron mikroskopik kesitlerin değerlendirilmesi, aşağıdaki skorlamaya göre patolojik değişikliklerin şiddeti göz önüne alınarak yapılmıştır (Tablo 1):

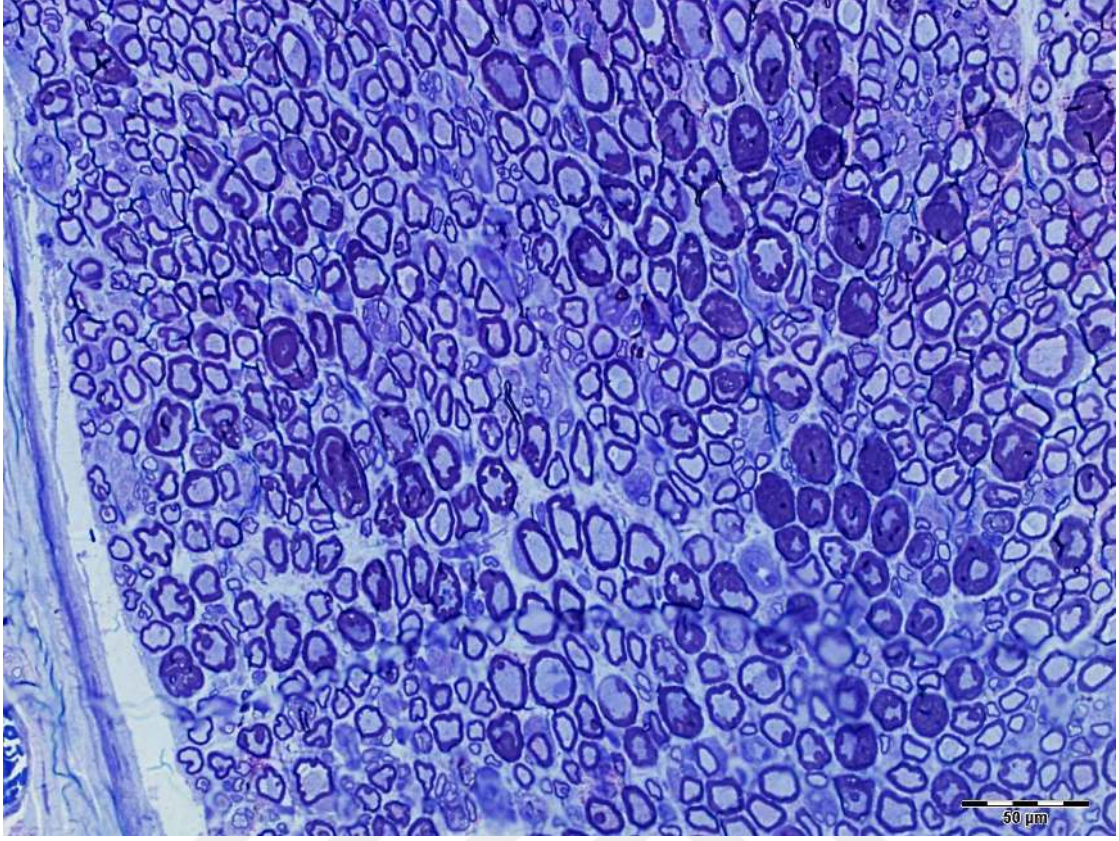
- Normal histolojik yapı: -
- Hemoraji, ödem ve kavitasyon alanları: +
- Hemoraji, ödem, kavitasyon alanları ve miyelin kılıf yıkımı: ++
- Hemoraji, ödem, kavitasyon alanları, şiddetli miyelin kılıf yıkımı ve Schwann hücrelerinde dejeneratif değişiklikler: +++

Tablo 1. Grupların mikroskopik puanlaması

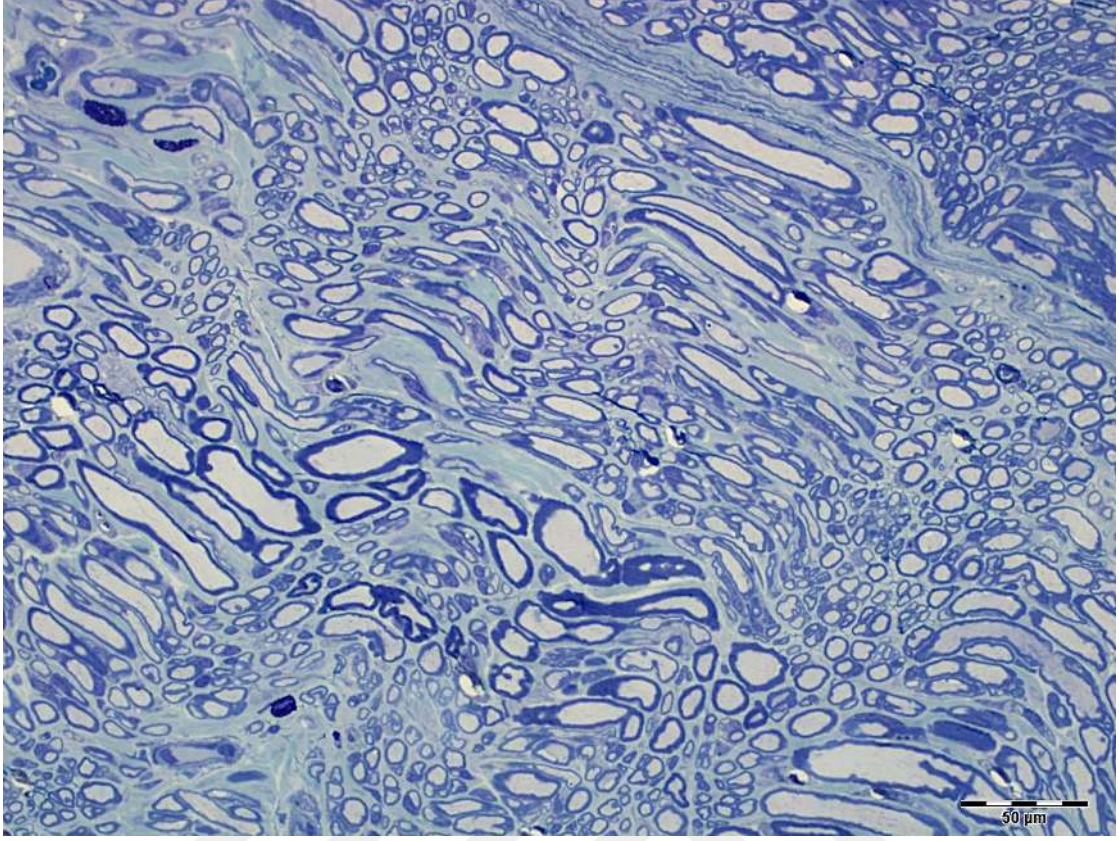
	Kontrol Grubu	Deney Kontrol Grubu		Tedavi Grubu	
		4. Hafta	8. Hafta	4. Hafta	8. Hafta
Mikroskopik Değerlendirme	-	+++	+++	++	- / +



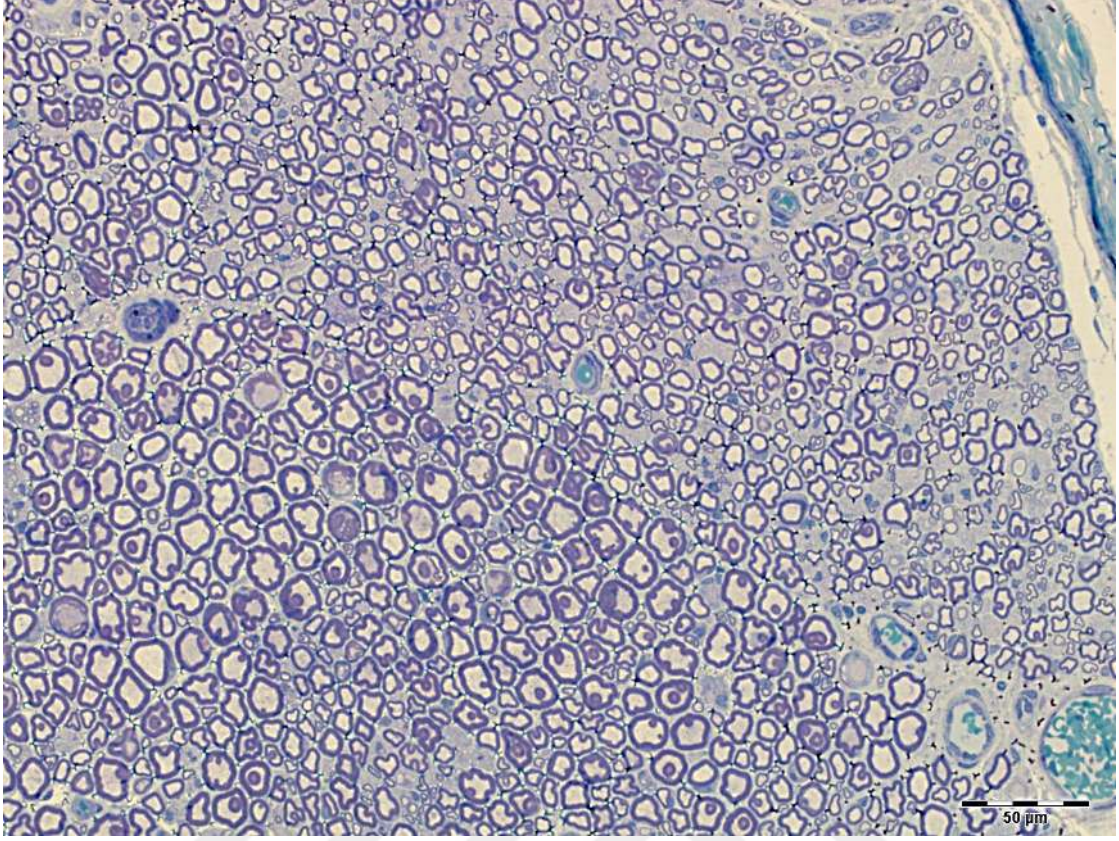
Şekil 24. Sham grubundan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.



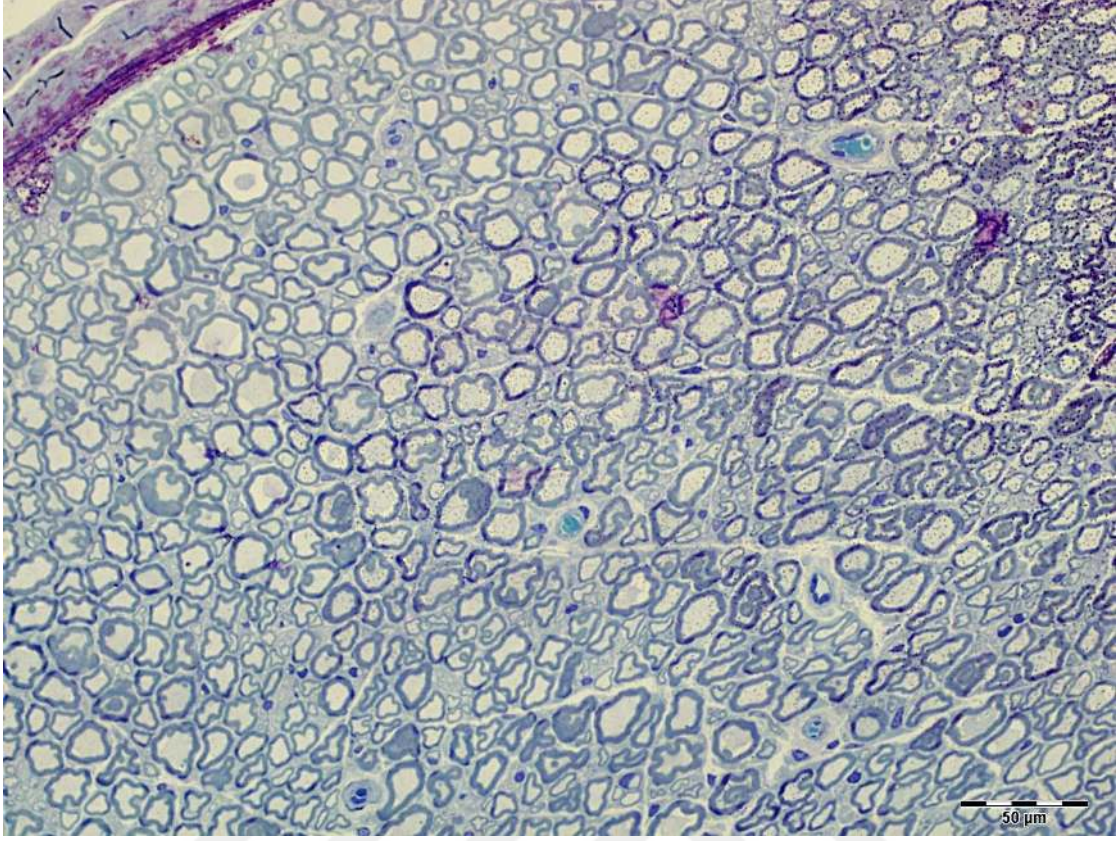
Şekil 25. Kontrol grubu 4. haftadan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.



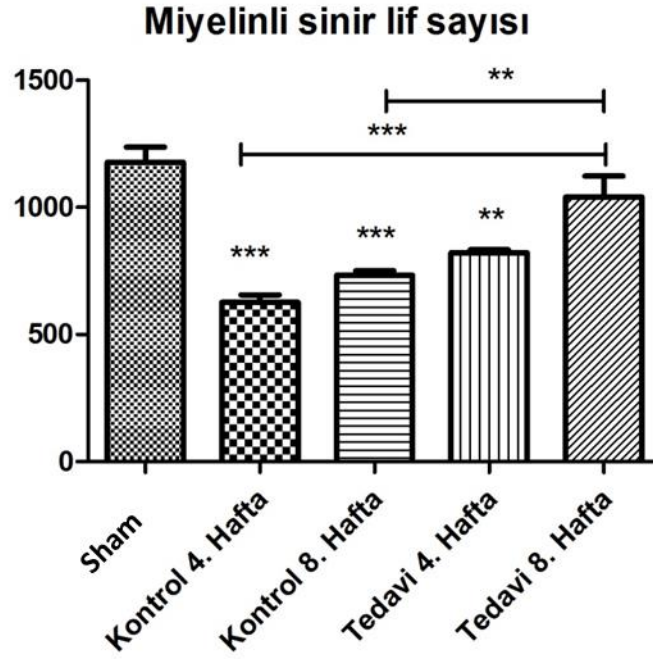
Şekil 26. Kontrol grubu 8. haftadan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.



Şekil 27. Tedavi grubu 4. haftadan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.



Şekil 28. Tedavi grubu 8. haftadan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü.



Şekil 29. Tüm gruplarda ortalama miyelinli sinir lifi sayıları (***p<0.0001, **p<0.001)

4.3. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Bulgular

Çalışma gruplarının ortalama latans süreleri sham grubu için 9.30 ± 0.27 ms, 4.hafta kontrol grubu için 11.88 ± 0.70 ms , 8.hafta kontrol grubu için 10.80 ± 0.27 ms, 4.hafta tedavi grubu için 10.50 ± 0.35 ms ve 8.hafta tedavi grubu için 10.00 ± 0.35 ms olarak ölçüldü.(Tablo 2)

Çalışma gruplarının ortalama aksiyon potansiyelleri sham grubu için 51.47 ± 0.77 mV , 4.hafta kontrol grubu için 15.77 ± 5.57 mV, 8.hafta kontrol grubu için 16.51 ± 2.54 mV, 4.hafta tedavi grubu için 21.22 ± 2.29 mV, 8.hafta tedavi grubu için 24.65 ± 3.50 mV olarak ölçüldü. (Tablo 2)

Çalışma gruplarının termal plantar test tepki süre ortalamaları sham grubu için 10.60 ± 0.55 sn, 4.hafta kontrol grubu için 12.81 ± 0.89 sn, 8.hafta kontrol grubu için 11.77 ± 0.09 sn, 4.hafta tedavi grubu için 11.74 ± 0.31 sn, 8.hafta tedavi grubu için 11.18 ± 0.39 sn olarak ölçüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının latans, aksiyon potansiyeli ve termal plantar test tepki sürelerinin ortalama, medyan ve standart sapmaları

	Sham (n=5)	Kontrol-4 (n=5)	Kontrol-8 (n=5)	Tedavi-4 (n=5)	Tedavi-8 (n=5)	p
LATANS	9.30±0.27 [‡] , 9.50(9.00-9.50)	11.88±0.70 [‡] , 12.00(11.00-12.90)	10.80±0.27 11.00(10.50-11.00)	10.50±0.35 10.50(10.00-11.00)	10.00±0.35 10.00(9.50-10.50)	<0.001
AP	51.47±0.77 [‡] , 51.73(50.42-52.34)	15.77±5.57 12.78(11.12-23.46)	16.51±2.54 15.78(13.98-19.61)	21.22±2.29 22.34(17.90-23.27)	24.65±3.50 24.45(20.67-28.24)	0.001
TPT	10.60±0.55 [‡] , 11.00(10.00-11.00)	12.81±0.89 13.10(11.56-13.85)	11.77±0.09 11.81(11.64-11.86)	11.74±0.31 11.68(11.36-12.08)	11.18±0.39 11.04(10.69-11.62)	0.001

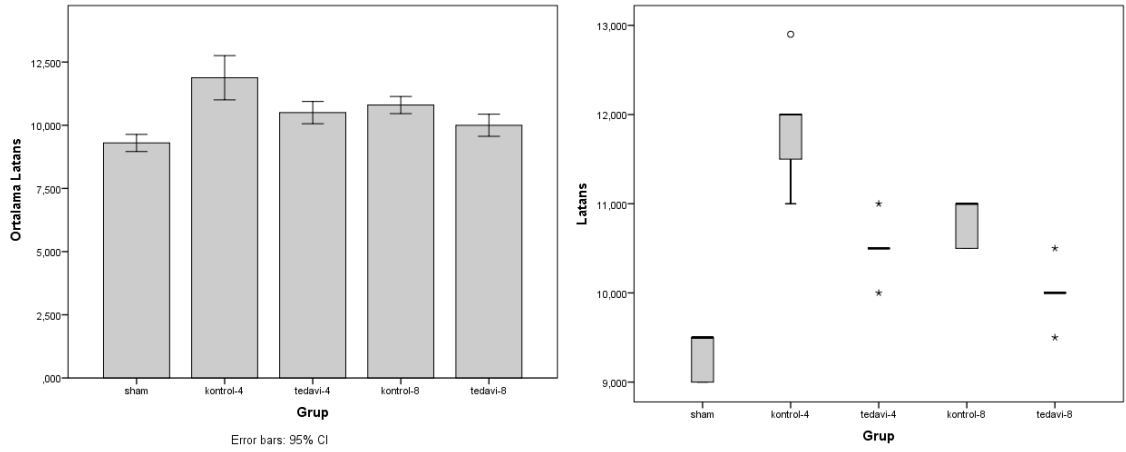
Veriler ortalama±standart sapma, medyan(min-maks) olarak özetlenmiştir.

[‡]Kontrol-4 ile karşılaştırıldığında p<0.05, [‡]Kontrol-8 ile karşılaştırıldığında p<0.05, [‡]Tedavi-8 ile karşılaştırıldığında p<0.05

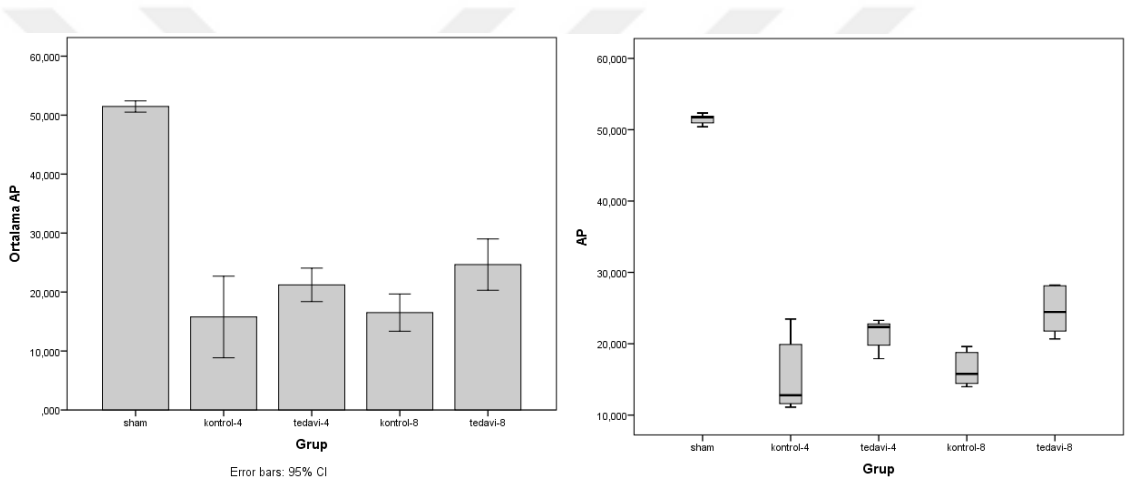
Çalışma grupları arasında latans değişkeninin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.001). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını saptamak için ikili karşılaştırmalar (post-hoc testleri) yapılmıştır. Sham grubunda latans değişkeninin medyanı kontrol-4 ve kontrol-8 gruplarına göre daha düşüktür (her ikisi içinde p<0.05). Ek olarak, kontrol-4 grubunun latans değişkenine ait medyan değeri de Tedavi-8 grubuna göre daha yüksektir. Diğer ikili karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Şekil 30).

Sham grubunun aksiyon potansiyeli ortalamaları kontrol-4 ve kontrol-8 gruplarından daha yüksek (p<0.05) olmasına rağmen tedavi-4 ve tedavi-8 gruplarına göre anlamlı fark içermemektedir. Tedavi-4 ve tedavi-8 gruplarının aksiyon potansiyeli ortalamaları her iki kontrol grubuna göre istatistiksel olarak üstün olmasa da her iki kontrol grubundan daha yüksek ortalamalara sahipti. Sham grubunun aksiyon potansiyel değer ortalamalarının kontrol gruplarına istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olmasını da göz önüne aldığımızda tedavi grubunun sonuçlarının her iki kontrol grubundan üstün olduğunu gördük (Şekil 31).

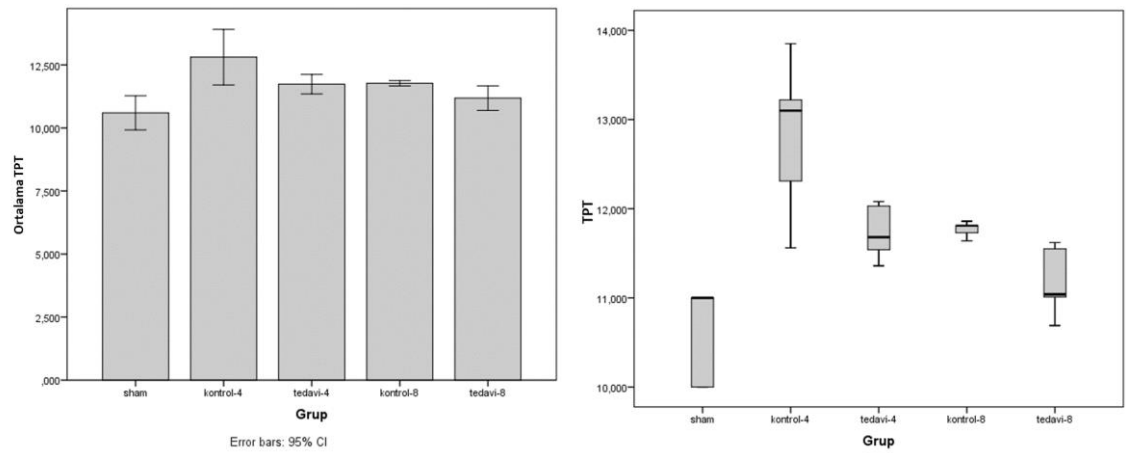
Sham grubunun termal plantar test tepki süresi ortalamaları kontrol-4 ve kontrol-8 gruplarından daha düşük (p<0.05) olmasına rağmen tedavi-4 ve tedavi-8 gruplarına göre anlamlı fark içermemektedir. Tedavi-4 ve tedavi-8 gruplarının tepki süresi ortalamaları her iki kontrol grubuna göre istatistiksel olarak üstün olmasa da her iki kontrol grubundan daha kısa süre ortalamalarına sahipti. Sham grubunun kontrol gruplarına istatistiksel olarak anlamlı derece düşük olmasını da göz önüne aldığımızda tedavi grubunun sonuçlarının her iki kontrol grubundan üstün olduğunu gördük (Şekil 32).



Şekil 30. Latans sürelerinin karşılaştırılması



Şekil 31. Aksiyon potansiyellerinin karşılaştırılması



Şekil 32. Termal plantar test tepki sürelerinin karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanması oldukça sık karşımıza çıkan, sebep olduğu fonksiyonel kısıtlılıklar nedeniyle hastanın günlük hayatını ve iş yaşamını ciddi ölçüde etkileyen yaralanmalardır.³⁰⁻³² Periferik sinir yaralanmasının tedavisi hem hasta hem de sağlık sisteminin ekonomik maddi kayıplarını engellemek için oldukça önemlidir.³³

7.yüzyıla kadar dayanan bir tarihi olan periferik sinir cerrahisi uzun tarihi geçmişine rağmen halen cerrahlar açısından tedavisi zor ve hasta için sonuçları yetersiz olarak karşımıza çıkmaktadır.³⁴ Periferik sinir yaralanması sonrası tedavi sonuçlarının daha iyiye gitmesi için steroid, anti-inflamatuvar ilaçlar ve pek çok vitamin hayvan deney modellerinde çalışılmıştır.³⁵⁻³⁷

Antioksidan maddelerin sinir fonksiyonunu koruyucu etkisi literatürdeki çalışmalar ile gösterilmiştir. Özellikle C vitamini, E vitamini ve metilkobalamin gibi antioksidanların sinir rejenerasyonuna etkileri araştırılmıştır. Ayrıca Koenzim Q10' un diğer antioksidanların yenilenmesindeki önemli rolü literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir. Fosfolipidlerin ve mitokondri membran proteinlerinin peroksidasyonunu engelleyen Koenzim Q10 DNA' yı da oksidatif hasara karşı korur.^{9, 38, 39}

Koenzim Q10' un sinir koruyucu etkisi, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde sinir kaybını azaltması ve hastalığın seyrinde sağladığı yavaşlama ile klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.⁴⁰ Bael ve ark.' ı Huntington ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilgili yaptıkları bir çalışmada Koenzim Q10 kullanımının doz bağımlı nöroprotektif etki sağladığını göstermiştir.⁴¹ Sano ve ark.' ı hayvan modellerinde E vitamini uygulamasının Alzheimer hastalığını iyileştirdiği göstermiştir.⁴²

Nakajima ve ark.' ı , Davis ve ark.' ı optik sinirde yaptıkları çalışmalarda E vitamininin nöroprotektif etkisinin tek başına yetersiz olduğunu, Koenzim Q10 ile birlikte kullanılması halinde etkisinin arttığını göstermiştir.^{43, 44}

Periferik sinir tamiri sonrası sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için ışık ve elektron mikroskopu ile Schwann hücreleri, inflamatuvar ödem, nörofibrillerin yapısı ve fibroblast aktivitesi değerlendirilerek histopatolojik inceleme yapılır.⁴⁵ Sinir

rejenerasyonunu değerlendirmek için yaralanma seviyesindeki akson sayısı ve çapları da kullanılabilir.⁴⁶ Periferik sinirlerin duyu fonksiyonu histomorfolojik yöntemlerle değerlendirilebilirken, motor fonksiyonun değerlendirilmesinde histomorfolojik yöntemler yetersiz kalmaktadır.⁴⁷⁻⁴⁹

Amplitüd, latans ve ileti hızı gibi ölçümleri içeren elektrofizyolojik değerlendirmeler periferik sinir yaralanması sonrası fonksiyonel durumu en iyi gösteren yöntemlerdir. Fakat erken dönemde yetersiz sonuç vermektedir.⁵⁰

Fonksiyonel, histomorfolojik ve elektrofizyolojik testlerin kısıtlılıkları ve bazı çalışmalarda gösterilmiş olan korelasyon uyumsuzlukları nedeniyle periferik sinir yaralanması sonrası rejenerasyonu değerlendirmek için hem histomorfolojik hem fonksiyonel hem de elektrofizyolojik testlerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.^{51, 52} çalışmamızda histomorfolojik, fonksiyonel ve elektrofizyolojik testlerin kısıtlılıklarını aşmak için çalışma gruplarına hem histomorfolojik hem de fonksiyonel ve elektrofizyolojik yöntemler uygulandı.

Moradi ve ark.'nın rat siyatik sinir crush modelinde intraperitoneal Koenzim Q10 kullanımının etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, tedavi alan ve almayan grupların 7. ve 14. gün histolojik karşılaştırmalarında her iki grupta da 14. gün miyelinli lif sayısı, akson çapı ve miyelin kılıf kalınlığı arasında anlamlı fark olduğunu; tedavi alan grupta iyileşme pikinin 14. günde başladığını ve 57. günde eşitlendiğini göstermişlerdir. Bizim alışmamızda ise 4. hafta ve 8. hafta elektron mikroskopisi ve ışık mikroskopisi karşılaştırmasında miyelin yapısı, miyelinli akson lif sayısı, organellerin morfolojik görüntüsü açısından tedavi grubunun deney grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak iyi olduğu görüldü ($p < 0,01$).⁵³

Yıldırım ve ark.'ı Koenzim Q10' un intraperitoneal kullanımı ile fasyal sinir crush modelinde histomorfolojik olarak özellikle miyelin yapısı ve kalınlıklarının değerlendirilmesinde Koenzim Q10 tedavisi alan grubunun normale yakın örneklerinin olduğunu göstermişlerdir.⁴⁵ Bizim alışmamızda özellikle tedavi grubunun 8.hafta elektron mikroskopisi incelemesinde miyelin yapısı ve miyelin kalınlıkları normale yakın olarak değerlendirildi.

Literatürde elektrofizyolojik ölçümlerin önemi vurgulanmış olup, aksiyon potansiyeli değerinin yükselmesi rejenere olmuş motor ünitelerin çokluğu ile ilişkilendirilmiştir. Latans sredeki azalma ise myelinizasyon ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁴⁻⁵⁶

Huang ve ark.' ı yaptıkları çalışmalarında elektrofizyolojik testlerin iyileşme ve rejenerasyonun durumunu göstermede önemli olduğunu, fonksiyonel sonuçların iyi olduğu gruplarda latans sürelerinin de istatistiksel olarak kısa olduğunu göstermiştir.⁵⁷ Bizim çalışmamızda tedavi-8 grubunun latans süre ortalaması kontrol-4 grubundan anlamlı olarak üstün görüldü. Tedavi gruplarının ve kontrol gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Fakat sham grubunun değerleri kontrol gruplarının her ikisinden istatistiksel olarak kısaydı; fakat tedavi gruplarına istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü yoktu.

Martins ve ark.' ı periferik sinir yaralanması sonrası tedavi sonuçlarının araştırılmasında histomorfolojik ve elektrofizyolojik testler arasında korelasyon saptayamamışlardır.⁵¹ Bizim çalışmamızda da tedavi-8 grubunun histomorfolojik incelemesinde miyelinli aksonların sayısı kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi olmasına rağmen ne elektrofizyolojik testlerde (latans süre hariç) ne de fonksiyonel testlerde (termal plantar test) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Fakat sham grubunun kontrol gruplarına karşı olan anlamlı üstünlüğü değerlendirilerek tedavi gruplarının sonuçlarının kontrol gruplarından üstün olduğu hem elektrofizyolojik testlerde hem de fonksiyonel testlerde görüldü. Latans sürelerin karşılaştırılmasında ise tedavi-8 grubunun kontrol-4 grubuna istatistiksel olarak anlamlı olarak üstün olduğu gösterildi.

Literatürde rat sinir çalışmaları crush yaralanma modellerinde Koenzim Q10' un parenteral kullanımı ile sınırlı, periferik sinirde lokal kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktu.^{45, 53, 58} Koenzim Q10' un ve E vitaminin lokal kullanımın nöroprotektif etkisi optik sinir çalışmalarında gösterilmiştir.^{43, 44} Literatürde kesi tamir modelinde Koenzim Q10' un etkinliği çalışılmamıştı. Bizim çalışmamızda Koenzim Q10' un lokal kullanımının rat siyatik siniri kesi tamir modelinde fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histomorfolojik sonuçlarıyla etkili bir tedavi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Literatürde Koenzim Q10 ve E vitamininin parenteral kullanımı ile sonuçları bildirilmiş fakat periferik sinirde lokal kullanımına dair herhangi bir çalışma yoktu. Lokal olarak uygulanacak doz hesaplaması optik sinir için kullanım dozu baz alınarak hesaplandı. Literatürde nörodejeneratif hastalıklarda doz bağımlı nöroprotektik etkisi klinik çalışmalar kanıtlandığı düşünüldüğünde farklı dozların etkinliklerinin de karşılaştırılması faydalı olabilirdi.

Literatürde en çok bahsi geçen Koenzim Q10' un parenteral kullanımı ile lokal kullanımının sonuçlarını karşılaştırabileceğimiz bir çalışma grubumuz yoktu.

Histomorfolojik inceleme yapılabilmesi için eksize edilen siyatik sinirlerden kesitlerin uygun değerlendirilebilmesi için sütür materyalinin çıkarılması gerekti, sütür materyali çıkarılırken tamir hattında sınırlı da olsa akut bir yaralanma meydana geldi. Bu yaralanma histomorfolojik incelemelerin sonuçlarına olumsuz etkilemiş olabilir.



6.SONUÇ

Periferik sinir yaralanması sonrası yaralanan sinirin rejenere olması ve fonksiyonel geri dönüş hastanın günlük ve iş hayatına dönüş için çok önemlidir. Periferik sinir yaralanması sonrası iyileşme sürecine olumlu katkı sağlayacak tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır ve literatürde de sinir yaralanmasında rejenerasyona pozitif etki yapabilecek pek çok tedavi modalitesi gösterilmiştir.

Nöroprotektif etkisi literatürde pek çok kaynak tarafından gösterilmiş olan Koenzim Q10 ve E vitamininin kesi tamir hattına lokal olarak uygulanmasının pozitif etkileri çalışmamızda gösterdik. Özellikle tedavi-8 grubunun hem histomorfolojik hem de fonksiyonel ve elektrofizyolojik testlerde kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak üstün olduğunu gördük. İstatistiksel analizlerin tümünde anlamlı sonuç elde edilemese dahi sham grubu ile kontrol ve tedavi gruplarının karşılaştırılmasında görülen fark uygulanan tedavinin sinir iyileşmesi ve rejenerasyon sürecine olumlu etkisi olduğunu gösterdi.

Koenzim Q10 ve E vitaminin lokal uygulaması hayvan modelinde çalışılmıştır fakat uygulanan model insanlarda da kullanıma uygundur ve gerçek klinik uygulamaya uyarlanabilecek bir çalışmadır. Klinik kullanımı durumunda periferik sinir yaralanması sonrası fonksiyonel ve iş gücü kaybını minimize edebilecek bir tedavi seçeneği sunabilir.

KAYNAKLAR

1. **Hart, AM, Terenghi, G, Kellerth, JO, and Wiberg, M**, Sensory neuroprotection, mitochondrial preservation, and therapeutic potential of N-acetyl-cysteine after nerve injury. *Neuroscience* **2004**; 125(1): p. 91-101.
2. **Akar, E, Tural Emon, S, Efendioglu, M, Erdogan, B, Engin, T, and Vardar Aker, F**, Effects of tamoxifen therapy on sciatic nerve crush injury: An experimental study in rats. *Acta Orthop Traumatol Turc* **2021**; 55(2): p. 87-93.
3. **Seddon, HJB**, Three types of nerve injury. **1943**; 66(4): p. 237-288.
4. **Sullivan, R, Dailey, T, Duncan, K, Abel, N, and Borlongan, CVJ**, Peripheral nerve injury: stem cell therapy and peripheral nerve transfer. **2016**; 17(12): p. 2101.
5. **Wilson, ADH, Hart, A, Brännström, T, Wiberg, M, and Terenghi, G**, Delayed acetyl-l-carnitine administration and its effect on sensory neuronal rescue after peripheral nerve injury. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* **2007**; 60(2): p. 114-118.
6. **Kalender, AM, Dogan, A, Bakan, V, Yildiz, H, Gokalp, MA, and Kalender, M**, Effect of Zofenopril on regeneration of sciatic nerve crush injury in a rat model. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* **2009**; 4: p. 6.
7. **Bagdatoglu, C, Saray, A, Surucu, HS, Ozturk, H, and Tamer, LJN**, Effect of trapidil in ischemia/reperfusion injury of peripheral nerves. **2002**; 51(1): p. 212-220.
8. **Kurtoglu, Z, Ozturk, AH, Bagdatoglu, C, Polat, G, Aktekin, M, Uzmanse, D, Camdeviren, H, Bagdatoglu, O, and Sargon, MJAMO**, Effects of trapidil after crush injury in peripheral nerve. **2005**; 59(2): p. 37-44.
9. **Crane, FL**, Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* **2001**; 20(6): p. 591-8.
10. **Ostrowski, RPJBrb**, Effect of coenzyme Q10 on biochemical and morphological changes in experimental ischemia in the rat brain. **2000**; 53(4): p. 399-407.
11. **Kaiser, JT and Lugo-Pico, JGJS**, Neuroanatomy, Spinal Nerves. **2020**.
12. **Catala, M and Kubis, NJHocn**, Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. **2013**; 115: p. 29-41.

13. **Gould, RM, Holshek, J, Silverman, W, and Spivack, WDJ**Jon, Localization of phospholipid synthesis to Schwann cells and axons. **1987**; 48(4): p. 1121-1131.
14. **Azar, FM, Canale, ST, and Beaty, JH**, *Campbell's Operative Orthopaedics, E-Book*. **2020**: Elsevier Health Sciences.
15. **Wolfe, SW, Pederson, WC, Kozin, SH, and Cohen, MS**, *Green's Operative Hand Surgery E-Book*. **2016**: Elsevier Health Sciences.
16. **Vargas, ME, Watanabe, J, Singh, SJ, Robinson, WH, and Barres, BAJ**PotNAoS, Endogenous antibodies promote rapid myelin clearance and effective axon regeneration after nerve injury. **2010**; 107(26): p. 11993-11998.
17. **Mackinnon, SEJ**Aops, New directions in peripheral nerve surgery. **1989**; 22(3): p. 257-273.
18. **Grinsell, D and Keating, CJB**ri, Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. **2014**; 2014.
19. **Burnett, MG and Zager, ELJ**Nf, Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. **2004**; 16(5): p. 1-7.
20. **Podhajsky, RJ and Myers, RRJ**Br, The vascular response to nerve crush: relationship to Wallerian degeneration and regeneration. **1993**; 623(1): p. 117-123.
21. **Podhajsky, RJ and Myers, RRJ**Br, The vascular response to nerve transection: neovascularization in the silicone nerve regeneration chamber. **1994**; 662(1-2): p. 88-94.
22. **Stoll, G, Griffin, J, Li, CY, and Trapp, BJ**Jon, Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: participation of both Schwann cells and macrophages in myelin degradation. **1989**; 18(5): p. 671-683.
23. **Lundborg, GJ**AOS, Nerve regeneration and repair: a review. **1987**; 58(2): p. 145-169.
24. **Hadley, GJJ**oA, Basic histology. **2007**; 211(3): p. 412.
25. **Spinner, RJ, Kline, DGJ**M, and **Medicine, NOJ**otAAoE, Surgery for peripheral nerve and brachial plexus injuries or other nerve lesions. **2000**; 23(5): p. 680-695.
26. **Fekrazad, R, Mortezaei, O, Pedram, M, Kalhori, KA, Joharchi, K, Mansoori, K, Ebrahimi, R, Mashhadiabbas, FJJ**oP, and **Biology, PB**, Transected sciatic nerve repair by diode laser protein soldering. **2017**; 173: p. 441-447.

27. **Itagaki, S, Ochiai, A, Kobayashi, M, Sugawara, M, Hirano, T, Iseki, KJJoa, and chemistry, f,** Interaction of coenzyme Q10 with the intestinal drug transporter P-glycoprotein. **2008**; 56(16): p. 6923-6927.
28. **Davis, S, Davis, BM, Richens, JL, Vere, K-A, Petrov, PG, Winlove, CP, and O'Shea, PJJolr,** α -Tocopherols modify the membrane dipole potential leading to modulation of ligand binding by P-glycoprotein. **2015**; 56(8): p. 1543-1550.
29. **Wu, JH, Ward, NC, Indrawan, AP, Almeida, C-A, Hodgson, JM, Proudfoot, JM, Puddey, IB, and Croft, KDJCC,** Effects of α -tocopherol and mixed tocopherol supplementation on markers of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. **2007**; 53(3): p. 511-519.
30. **Jaquet, J-B, Luijsterburg, AJ, Kalmijn, S, Kuypers, PD, Hofman, A, and Hovius, SE,** Median, ulnar, and combined median-ulnar nerve injuries: functional outcome and return to productivity. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* **2001**; 51(4): p. 687-692.
31. **Rosberg, H-E, Carlsson, KS, and Dahlin, LB,** Prospective study of patients with injuries to the hand and forearm: costs, function, and general health. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery* **2005**; 39(6): p. 360-369.
32. **Rodríguez, FJ, Valero-Cabré, A, and Navarro, X,** Regeneration and functional recovery following peripheral nerve injury. *Drug discovery today: disease models* **2004**; 1(2): p. 177-185.
33. **Zochodne, DW and Ho, LT,** Endoneurial microenvironment and acute nerve crush injury in the rat sciatic nerve. *Brain research* **1990**; 535(1): p. 43-48.
34. **Griffin, M, Malahias, M, Hindocha, S, and Khan, W,** Peripheral nerve injury: principles for repair and regeneration. *Open Orthop J.* **2014**; 8: 199–203. Pubmed KoreaMed.
35. **Al-Bishri, A, Dahlin, L, Sunzel, B, and Rosenquist, J,** Systemic betamethasone accelerates functional recovery after a crush injury to rat sciatic nerve. *Journal of oral and maxillofacial surgery* **2005**; 63(7): p. 973-977.
36. **Subbanna, PKT, Prasanna, C, Gunale, BK, and Tyagi, MG,** Acetyl salicylic acid augments functional recovery following sciatic nerve crush in mice. *Journal of brachial plexus and peripheral nerve injury* **2007**; 2(01): p. e91-e94.
37. **Le Prell, CG, Hughes, LF, and Miller, JM,** Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radical Biology and Medicine* **2007**; 42(9): p. 1454-1463.
38. **Lu, R, Kallenborn-Gerhardt, W, Geisslinger, G, and Schmidtke, A,** Additive antinociceptive effects of a combination of vitamin C and vitamin E after peripheral nerve injury. *Plos one* **2011**; 6(12): p. e29240.

39. **Tamaddonfard, E, Farshid, AA, Maroufi, S, Kazemi-Shojaei, S, Erfanparast, A, Asri-Rezaei, S, Taati, M, Dabbaghi, M, and Escort, M,** Effects of safranal, a constituent of saffron, and vitamin E on nerve functions and histopathology following crush injury of sciatic nerve in rats. *Phytomedicine* **2014**; 21(5): p. 717-723.
40. **Galpern, WR and Cudkowicz, ME,** Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging. *Mitochondrion* **2007**; 7: p. S146-S153.
41. **Flint Beal, M and Shults, CW,** Effects of Coenzyme Q10 in Huntington's disease and early Parkinson's disease. *Biofactors* **2003**; 18(1-4): p. 153-161.
42. **Sano, M, Ernesto, C, Thomas, RG, Klauber, MR, Schafer, K, Grundman, M, Woodbury, P, Growdon, J, Cotman, CW, and Pfeiffer, E,** A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* **1997**; 336(17): p. 1216-1222.
43. **Nakajima, Y, Inokuchi, Y, Nishi, M, Shimazawa, M, Otsubo, K, and Hara, H,** Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo. *Brain research* **2008**; 1226: p. 226-233.
44. **Davis, BM, Tian, K, Pahlitzsch, M, Brenton, J, Ravindran, N, Butt, G, Malaguarnera, G, Normando, EM, Guo, L, and Cordeiro, MF,** Topical Coenzyme Q10 demonstrates mitochondrial-mediated neuroprotection in a rodent model of ocular hypertension. *Mitochondrion* **2017**; 36: p. 114-123.
45. **Yildirim, G, Kumral, TL, Berkiten, G, Salturk, Z, Sunnetci, G, Ozturkcu, Y, Uyar, Y, and Kamali, G,** The effect of coenzyme Q10 on the regeneration of crushed facial nerve. *J Craniofac Surg* **2015**; 26(1): p. 277-80.
46. **Terenghi, G, Calder, J, Birch, R, and Hall, S,** A morphological study of Schwann cells and axonal regeneration in chronically transected human peripheral nerves. *The Journal of Hand Surgery: British & European Volume* **1998**; 23(5): p. 583-587.
47. **Wilson, AD, Hart, A, Brannstrom, T, Wiberg, M, and Terenghi, G,** Primary sensory neuronal rescue with systemic acetyl-L-carnitine following peripheral axotomy. A dose-response analysis. *British journal of plastic surgery* **2003**; 56(8): p. 732-739.
48. **Varejão, AS, Melo-Pinto, P, Meek, MF, Filipe, VM, and Bulas-Cruz, J,** Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurological research* **2004**; 26(2): p. 186-194.
49. **Hart, AM, Wiberg, M, and Terenghi, G,** Pharmacological enhancement of peripheral nerve regeneration in the rat by systemic acetyl-L-carnitine treatment. *Neuroscience letters* **2002**; 334(3): p. 181-185.

50. **Nichols, CM, Myckatyn, TM, Rickman, SR, Fox, IK, Hadlock, T, and Mackinnon, SE,** Choosing the correct functional assay: a comprehensive assessment of functional tests in the rat. *Behavioural brain research* **2005**; 163(2): p. 143-158.
51. **Martins, RS, Siqueira, MG, Silva, CFd, and Plese, JPP,** Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* **2006**; 64(3B): p. 750-756.
52. **Amado, S, Simoes, M, da Silva, PA, Luís, A, Shirosaki, Y, Lopes, M, Santos, J, Fregnan, F, Gambarotta, G, and Raimondo, S,** Use of hybrid chitosan membranes and N1E-115 cells for promoting nerve regeneration in an axonotmesis rat model. *Biomaterials* **2008**; 29(33): p. 4409-4419.
53. **Moradi, Z, Azizi, S, and Hobbenaghi, R,** The effect of ubiquinone on functional recovery and morphometric indices of sciatic nerve regeneration. *Iranian Journal of Veterinary Research* **2014**; 15(4): p. 392.
54. **Chung, MS, Baek, GH, Oh, JH, Lee, YH, Bin, SW, and Gong, HS,** The effect of muscle length and excursion on muscle contracture after tendon injury: a study in rabbit soleus muscles. *Injury* **2007**; 38(10): p. 1139-1145.
55. **Panseri, S, Cunha, C, Lowery, J, Del Carro, U, Taraballi, F, Amadio, S, Vescovi, A, and Gelain, F,** Electrospun micro-and nanofiber tubes for functional nervous regeneration in sciatic nerve transections. *BMC biotechnology* **2008**; 8(1): p. 1-12.
56. **Wolthers, M, Moldovan, M, Binderup, T, Schmalbruch, H, and Krarup, C,** Comparative electrophysiological, functional, and histological studies of nerve lesions in rats. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery* **2005**; 25(6): p. 508-519.
57. **Huang, J, Zhang, Y, Lu, L, Hu, X, and Luo, Z,** Electrical stimulation accelerates nerve regeneration and functional recovery in delayed peripheral nerve injury in rats. *European Journal of Neuroscience* **2013**; 38(12): p. 3691-3701.
58. **Kerimoğlu, A, Paşaoğlu, O, Kanbak, G, Hanci, V, Ozdemir, F, and Atasoy, MA,** Efficiency of coenzyme Q (10) at experimental spinal cord injury. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi= Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES* **2007**; 13(2): p. 85-93.