

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RATLARDA PERİFERİK SİNİR
ENJEKSİYON HASARI MODELİNDE
SİYATİK SİNİRİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mete ZEYNAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU

Erzurum – 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 06/04/2017 tarih ve 1700105977 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Mete ZEYNAL'ın "Ratlarda Periferik Sinir Enjeksiyon Hasarı Modelinde Siyatik Sinirin Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 17/04/2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.



Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU
Jüri Başkanı
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD



Prof. Dr. Gökşin ŞENGÜL
Jüri Üyesi
Atatürk Üniversitesi Tıp Fak
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD

Doç. Dr. Hilmi Önder OKAY
Jüri Üyesi
Erzurum BEAH
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD

TEŞEKKÜR

Öncelikle bana tababetim ve ihtisasım müddetince destek veren ve beni bu yolda yüreklendiren rahmetli kardeşim Dr. Melih ZEYNAL'a minnetlerimi sunarım.

Hem tıbbiye talebeliğim döneminde hem de ihtisas sürecim boyunca örnek aldığım ve sonsuz desteğini ve alakasını gördüğüm, neşterin sanat aleti olduğunu kendinden öğrendiğim muhterem hocam Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca her türlü ilgi ve alakayı esirgemeyen Ana Bilim Dalımızın kıymetli öğretim üyelerine teşekkür ederim. Eğitim süresi boyunca birlikte çalışma şansına eriştiğim asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tıbbi Patoloji AD. Öğretim üyesi Doç. Dr. Elif Demirci'ye, Tıbbi Farmakoloji AD. Öğretim üyesi Doç. Dr. Elif Çadircı'ya ve İktisadi İdari Bilimler Fakültesi öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Dilek Özdemir'e yardımlarından ötürü teşekkür ederim.

Nihayet olarak beni yetiştiren ve hala üzerime titreyen anne ve babama ve ilginç şekilde bana sabredip sevebilen eşime şükranlarımı sunarım.

Dr. Mete ZEYNAL

Nisan 2017

ÖZET

Ratlarda Periferik Sinir Enjeksiyon Hasarı Modelinde Siyatik Sinirin Değerlendirilmesi

METE ZEYNAL

ERZURUM 2017

Amaç: Bu çalışmada klinik pratikte sık karşılaşılan, intramusküler enjeksiyon sonrası siyatik siniri hasarını ratlarda oluşturulan deneysel periferik sinir hasarı modelinde değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 78 adet erkek Wistar cinsi Albino rat, 5 ana gruba ayrıldı. Grup 1 (kontrol), grup 2 (sham), grup 3 (benzatil penisilin g), grup 4 (diklofenak sodyum) ve grup 5 (deksametazon) olarak gruplar tanzim edildi. Kontrol grubu haricindeki tüm grupların siyatik siniri explore edilerek epinöral, endonöral ve intrafasiküler mesafelere farmakolojik ajanlar tatbik edildi. Denekler fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histopatolojik açılardan değerlendirildi.

Bulgular: Her üç değerlendirme kriterine göre en belirgin ve istatistiki olarak anlamlı yaralanma benzatil penisilin G ve diklofenak sodyum gruplarında görülürken endonöral ve fasikül içi enjeksiyonların epinöral enjeksiyonlara nazaran daha belirgin hasar bıraktığı gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışma ile periferik sinir trasesinde yapılacak herhangi bir ilaç enjeksiyonu fonksiyonel ve elektrofizyolojik kayıp ve/veya histolojik olarak periferik sinir mimarisinde bozulma etkileri olabileceğini gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Enjeksiyon nöropatisi, siyatik sinir, varyasyon, elektronöro monitörizasyon.

ABSTRACT

Evaluation of the Sciatic Nerve in Rat Peripheral Nerve Injection Injury Model

METE ZEYNAL

ERZURUM 2017

Objective: In this study we purposed to evaluate the sciatic nevre injury due to intramuscular injection which is frequently seen in medical practice on a rat experimental peripheral nevre injury model.

Material and Method: 78 male Wistar albino rats are divided into 5 major groups. We set the groups as group 1 (control), group 2 (sham), group 3 (benzetyl penicilline G), group 4 (diclofenac sodium) and group 5 (dexametasone). Pharmacological agents applied to all sciatic nerves of rats after exploration in epineural, endoneural and intrafascicular compartments except the control group. The subjects and their sciatic nerves evaluated with functional, electrophysiological and histopathological results.

Results: The injury which is evident and statistically significant is seen in benzetyl penicilline g and diclofenac sodium groups. On the other hand we have reached the result of the endoneural and intrafascicular injection may cause more harm than epineural injections.

Conclusion: We observed that any medicine injection which can be applied on epineural, endoneural or intrafascicular compartments of sciatic nerve may cause functional and electrophysiological loss with or without deterioration in peripheral nerve architecture.

Key Words: injection neuropathy, sciatic nerve, variation, electroneuro monitor

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLOLAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Periferik Sinir Anatomisi.....	5
2.3. Siyatik Sinir Anatomisi.....	10
2.3.1. Siyatik Sinirin Dalları.....	12
2.3.1.1. Nervus Tibialis.....	12
2.3.1.2. Nervus Peroneus Communis.....	12
2.3.2. Siyatik Sinir ve Gluteal Bölge Kaslarının İlişkisi.....	12
2.4. Periferik Sinir Yaralanmaları.....	14
2.4.1. Seddon Sınıflaması.....	15
2.4.2. Sunderland Sınıflaması.....	16
2.4.3. Periferik Sinir Hasarının Fizyopatolojisi.....	17
2.4.4. Enjeksiyon Nöropatisi ve Siyatik Sinirin Enjeksiyon Nöropatisi.....	20
2.5. Çalışmamızda Kullanılan Farmakolojik Ajanlar.....	22
2.5.1. Benzatil Penisilin G.....	22
2.5.2. Diklofenak Sodyum.....	23
2.5.3. Deksametazon.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Cerrahi Teknik.....	26
3.2. Değerlendirme Yöntemleri.....	28
3.2.1. Fonksiyonel Değerlendirme.....	29
3.2.1.1. Yürüme Testi ve Düşük Ayak.....	29
3.2.1.2. Basma Kuvveti.....	30
3.2.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	31

3.2.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	33
3.2.4. İstatistiki Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	36
4.1. Grupların Değerlendirilmesi.....	36
4.2. Fonksiyonel Değerlendirme Bulguları.....	49
4.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları.....	52
4.4. Histopatolojik İnceleme Bulguları.....	55
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	60
KAYNAKLAR.....	66



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Sinir Lifi Çeşitleri ve Özellikleri. 8

Tablo 2: Seddon ve Sunderland Sınıflamalarının Birlikte Gösterimi. 16

Tablo 3: Siyatik Sinir Enjeksiyon Hasarı İle İlişkili Ajanlar . 21

Tablo 4: Deneklerin Gruplarda Dağılımı. 25

Tablo 5: Modifiye Histopatolojik Skorum Kriterleri. 35

Tablo 6: SHAM Grubu EPT Sonuçları. 37

Tablo 7: SHAM Grubu Amplitüd Değerleri. 38

Tablo 8: Serum Fizyolojik Tatbiki Sonucu Histopatolojik Gradeleme. 39

Tablo 9: Penisilin Grubu EPT Sonuçları. 40

Tablo 10: Penisilin Grubu Amplitüd Değerleri. 41

Tablo 11: Benzatil Penisilin G Tatbiki Sonucu Histopatolojik Gradeleme. 42

Tablo 12: Diklofenak Sodyum Grubu EPT Sonuçları. 43

Tablo 13: Diklofenak Sodyum Grubu Amplitüd Değerleri. 44

Tablo 14: Diklofenak Sodyum Tatbiki Sonucu Histopatolojik Gradeleme. 45

Tablo 15: Dekametazon Grubu EPT Sonuçları. 46

Tablo 16: Dekametazon Grubu Amplitüd Değerleri. 47

Tablo 17: Dekametazon Tatbiki Sonucu Histopatolojik Gradeleme. 48

Tablo 18: Ayak Sürüleme ve Düşük Ayak – Wallerian dejenerasyon Korelasyonunun İstatistiksel Anlamlılığı. 51

Tablo 19: Ayak Sürüklemeye ve Düşük Ayak – Perinöral Fibrozis Korelasyonunun İstatistiksel Anlamlılığı. 51

Tablo 20: A; 1. ve 2. Ölçüm farkı, B; 1. ve 3. Ölçüm Farkları ‘nın ANOVA Testinde Anlamlılığı ve Ortalamalar. C: EPT Testinin 1. ve 3. Ölçüm Farkı. 51

Tablo 21: Tüm Deney Gruplarının Nörolojik Muayene ve Elektrofizyolojik İnceleme Sonuçlarının Ortalama Değerlerine Ait Mukayese Tablosu. 54

Tablo 22: Histopatolojik Derecelendirme Sonuçlarının ANOVA Testinde Anlamlılığı. 55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Medulla spinalis ön ve arka boynuzdan çıkan yapılar. 6

Şekil 2: Aksonu çevreleyen Schwann hücresi ve myelin kılıf. 7

Şekil 3: Bir periferik sinirin kesitsel yapısı. 9

Şekil 4: Nervus İschiadicus gross anatomisi. 11

Şekil 5: Siyatik sinir varyasyonlarının şematize görüntüsü. 13

Şekil 6: Periferik sinir dejenerasyonu çeşitleri. 17

Şekil 7: Retrograd dejenerasyon ve anterograd dejenerasyon. 19

Şekil 8: Penisilinin molekül formülü. 23

Şekil 9: Diklofenak molekül formülü. 24

Şekil 10 : Deksametazon molekül formülü. 23

Şekil 11: Deneğin operasyon için hazırlanması, pozisyonu ve kesi nirengi noktaları. 25

Şekil 12: Rat siyatik sinirini eksplorasyonu. 26

Şekil 13: Siyatik sinir için rat gluteal bölgesinde diseksiyon. 26

Şekil 14: Endonöral kompartmana ilaç enjeksiyonu. 27

Şekil 15: Karanlık oda ile biten yürüme parkuru. 29

Şekil 16: Ratların arka ekstremitelerinin boyanması ve sağlıklı ratın yürüme parkurunda bıraktığı iz. 30

Şekil 17: Ektansör Postural Thrust (EPT) testi için kullanılan hassas teraziler. 31

Şekil 18: Elektronöro - monitörizasyon cihazı. 32

Şekil 19: Serbest monopolar probe ile siyatik sinirde amplitüd ölçümü. 32

Şekil 20: Sinir elektriki uyarımı sonucu oluşan grafik. 33

Şekil 21: Kontrol grubu siyatik sinir kesiti. 34

Şekil 22: İntrafasiküler diklofenak sodyum tatbik edilen ratlarda gelişen düşük ayak. 49

Şekil 23: Endonöral ve fasikül içi benzatil penisilin G tatbik edilen ratlarda gelişen düşük ayak. 50

Şekil 24: Ayak sürüklemeye testinin müspet sonucu. 50

Şekil 25: Benzatil penisilin G'nin fasikül içi enjeksiyonları sonrası oluşan EMG değişim grafiği. 53

Şekil 26: Fasikül içi tatbik edilen benzatil penisilin G enjeksiyonu sonrasında inflamasyon ve ödem. 56

Şekil 27: Fasikül içi tatbik edilen benzatil penisilin G sonrası Wallerian dejenerasyon. 57

Şekil 28: Endonöral benzatil penisilin G sonrası fibrozis. 58

Şekil 29: Epinöral serum fizyolojik tatbiki sonrası yoğun PNL infiltrasyonu. 59



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi (MSS) ile nihai organlar arası her türlü duyuşal, motor, endokrin iletişimin ve koordinasyonun sağlandığı çok gelişmiş bir şebekedir. Bu sistemde meydana gelebilecek bir hasar canlı organizma için ciddi kayıplara yol açabilir.

Periferik sinir hasarı istatistiki olarak en çok 4. dekatta ve daha ziyade erkek cinsiyette görülür (1). Periferik sinir yaralanmalarının etyolojisinde; travma, ezilme, bası, laserasyon, cerrahi işlem (femur başı ve kalça protezi ameliyatları), gerilme ve kimyasal hasar vardır. Periferik sinir yaralanmaları tasnifinde enjeksiyon hasarı kimyasal hasar grubundadır (2). Çalışmamızda oluşturabileceği periferik sinir hasarı yönüyle inceleyeceğimiz intramusküler enjeksiyon tıbbi pratikte ilaç uygulamalarında vazgeçilemeyen bir yöntemdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre küresel olarak her yıl ortalama 12 milyar intramusküler enjeksiyon yapılmakta ve bunların % 50'si güvensizce ve % 75'i gereksizce uygulanmaktadır. İntramusküler enjeksiyona bağlı olarak çok sayıda insan sakat kalmaktadır. Bu da kişisel yaşam kalitesine ve iş gücü kaybına bağlı ülke ekonomisine olumsuz etki meydana getirmektedir (3, 4).

İntramuskuler enjeksiyonlar oral medikasyonun yetersiz kaldığı ve ilacın parenteral yolla verilmesi gerektiği pek çok tıbbi durumda gluteal bölge kaslarına (dorsogluteal, ventrogluteal), kuadriseps femoris kasına (rectus femoris, vastus lateralis) veya deltoid kasa uygulanır (3). İntramusküler enjeksiyon uygulamalarına bağlı abse, nekroz, kontraktür, periostit ve periferik sinir yaralanması gibi istenmeyen durumlar ile karşılaşılabilir. N. Radialis, n. femoralis ve n. ischiadicus intramusküler enjeksiyonlarda yaralanabilmektedir. Bunun nedeni kas periferik sinir ilişkisinin hastaya ait faktörler (obezite, kaşeksi, pediatrik grup) nedeniyle veya eğitim eksikliği nedeniyle dikkate alınmamasıdır. İntramusküler enjeksiyonda en sık tercih edilen ise gluteal bölge olduğundan siyatik sinir enjeksiyon yaralanmalarında en çok etkilenen sinirdir (3-5).

Kuralına uygun hasta seçimi ve doğru yapılan enjeksiyon uygulamalarında sinir hasarı beklenen bir sonuç değildir. İntramuskuler ilaç uygulamalarında enjeksiyona bağlı sinir hasarı bir kimyasal madde olan ilacın tabiatına ve ilacın enjekte edildiği bölge ile bu bölgede bulunan periferik sinirin anatomik ilişkisine bağlıdır. Nöral harabiyet, enjekte edilen kimyasal ajanın epinöral yahut endonöral (sinir kılıfı ile sinir arasına) veya intrafasiküler mesafeye ulaşması halinde meydana gelebilir (4,6).

İntramuskuler uygulanan ilaçların sinir ile doğrudan teması halinde hemen hepsi nörotoksik etki meydana getirebilir (4). Kimyasal bir ajanın sinire enjeksiyonundan sonra makroskopik olarak peteşiyel hemorajiler ve gri diskolorasyon şeklinde etkiler görülür. Mikroskopik olarak ise toksik etkiler aksonda, Schwann hücrelerinde ve myelin kılıfta meydana gelir. Zamanla aksonal dejenerasyon ve myelin bozulmasıyla seyreden Wallerian dejenerasyon gelişir (5-8).

Periferik sinir enjeksiyon hasarı, klinikte nörolojik kayıp olmaksızın alt düzeyde geçici bir ağrı tablosundan iyileşmenin zayıf olduğu ağır duyu ve motor kusurların var olduğu ciddi tabloya kadar değişebilen bir klinik seyir gösterebilir.

Günümüzde ülkemiz tıp pratiğinde yerli yersiz sık olarak intramusküler enjeksiyon uygulanmakta ve bu sık uygulamalar da beraberinde yöntemin olumsuz neticelerini beraber getirmektedir (4, 8). Periferik sinir özellikle siyatik sinir enjeksiyon yaralanmasının doğru anatomik bölgeye enjeksiyon yapılmamasına,

enjeksiyon bölgesinde siyatik sinire komşu kas ve bağ dokusunda oluşabilecek skar formasyonuna, enflamasyona ve enjekte edilen ilacın meydana getirdiği nörotoksik etkiye bağlı olabileceği bildirilmektedir (4, 5, 8). Gluteal bölge intramusküler enjeksiyonlar için kalça kaslarının iyi gelişmediği ya da edinsel nedenler ile zayıfladığı hallerde kullanılmamalıdır. Bu düşünce ile 5 yaşından küçüklerde, malnütrisyonlu, kaşektik, yaşlı hastalarda gluteal intramusküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Siyatik sinir yaralanması neticesinde kişinin günlük hayatı, yaşam konforu olumsuz yönde etkilenir. Bu durumun beklenen bir sonucu olarak ilaç uygulayan kişi, ilacın uygulama bölgesi ve ilaç uygulanan kişi arasında medikolegal sorunlar ortaya çıkar. Ülkemizde bu konuda önde gelen bilirkişi kurumları olan Adli Tıp Kurumu ve Yüksek Sağlık Şurası'nın kararları genel olarak gluteal intramusküler enjeksiyonda siyatik sinir yaralanmasını olabilecek bir durum olarak görmekte bunun siyatik sinir anatomik varyasyonlarına ve uygulanan ilacın doğal etki sürecine bağlamaktadırlar. Tartışmalı olan bu hususla alakalı olarak uygulama yeri sinir ilişkisi ve siyatik sinir varyasyonları çalışılmıştır (2 - 6). İlacın kimyasal etkisinin siyatik siniri yaralayabilmesi ve meydana getireceği nöronal hasara ilişkin çalışma az sayıdadır (4,5).

Yapacağımız bu çalışma ile siyatik sinir üzerinde, klinik pratikte sık kullanılan farklı kimyasal özelliklere sahip ilaçların (benzatil penisilin G, diklofenak sodyum, deksametazon ve serum fizyolojik), epinöral, endonöral ve intrafasiküler mesafelere yapılacak enjeksiyonlarda ortaya çıkaracakları etkileri fonksiyonel, elektromyografik ve histopatolojik yönleri ile değerlendirme planlandı. Böylece neticede ulaşacağımız bulgular ışığında enjeksiyon hasarında farmakolojik ajanın kimyasal hususiyetinin patolojiye etkisi, her üç anatomik kompartmanın yapılacak enjeksiyon yaralanmasına tepkileri ve tüm bunların kombinasyonlarında oluşabilecek sonucu araştırmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Hipokrat döneminde askerlerin omuz ve koltukaltı yaralanmalarında korunması bahsi mevcuttur. MÖ. 3. yy'da İstanbullu Herophilus sinirleri tarif etmiştir. Pergamonlu Galen MS 2. yy'da periferik sinirlerden bahsetmiştir. MS 7. yy'da Paulus Aegineta hasarlı sinir tamir denemeleri yapmış, 9 ve 10. yy'da İbni Sina hem sinirleri tarif etmeye hem de tamir etmeye çalışmıştır. İbn-i Sina periferik sinirlerin dikilebildiğinden bahsetmiştir (9-12).

1674 yılında Anthonie van Leeuwenhoek sinir lifini tarif etmiştir. Cmikshank 1776 yılında köpeklerde yaptığı denemelerden sonar rejenerasyondan bahsetmektedir. 1833 yılında Ehrenberg sinir hücrelerini tarif etmiştir, ancak nöron terimi ilk kez 1891 yılına Waldeyer Hartz tarafından kullanılacaktır. 1838 yılında Robert Remak myelinli lifleri fimbria primitiva olarak adlandırmış, 1839'da ise Purkinje bunlara axis silindirleri ismini vermiştir. 1839 yılında Theodore Schwann kendi adıyla anılan hücreyi bulmuş ancak sinirin bu hücre tarafından üretildiğini düşünmüştür. 1836'daki Valentinin çalışmalarına benzer şekilde 1839 yılında Purkinje hücre gövdesinin ve axis silindirlerinin alakalı ama ayrı yapılar olduğunu ileri sürmüştür. 1850 yılında August Waller kendi adıyla anılan dejenerasyonu tarif etmiştir. 1870 yılında Vulpian ve Philipeaux deneysel homolog sinir grefti çalışmaları yapmıştır. 1855'de Rawa kesik sinir uçlarını dikmeyi denemiş 1873 yılında ise Hueter ilk epinöral anastomozu gerçekleştirmiştir. 1882 yılında enjeksiyona bağlı nörit rapor edilmiştir.

I. ve II. Dünya Savaşları periferik sinirler hakkındaki bilgimize ve tamir yöntemlerindeki gelişmelere büyük bir kaynak olmuştur. 1919 yılında Elsberg travma sonrası oluşan nöromun cerrahi olarak çıkartılması gerektiğini söylemiştir. 1920 yılında kinin enjeksiyonu sonrası siyatik sinir hasarı bildirilmiştir. 1941 yılında Cohen ve 1943 yılında Seddon periferik sinir hasarlarıyla ilgili bir tasnif geliştirmiş daha sonra Sunderland bu tasnifi daha detaylandırmıştır. 1963 yılında operasyon mikroskopunun keşfi ile mikroskop periferik sinir tamirinde de kullanılmış 1967

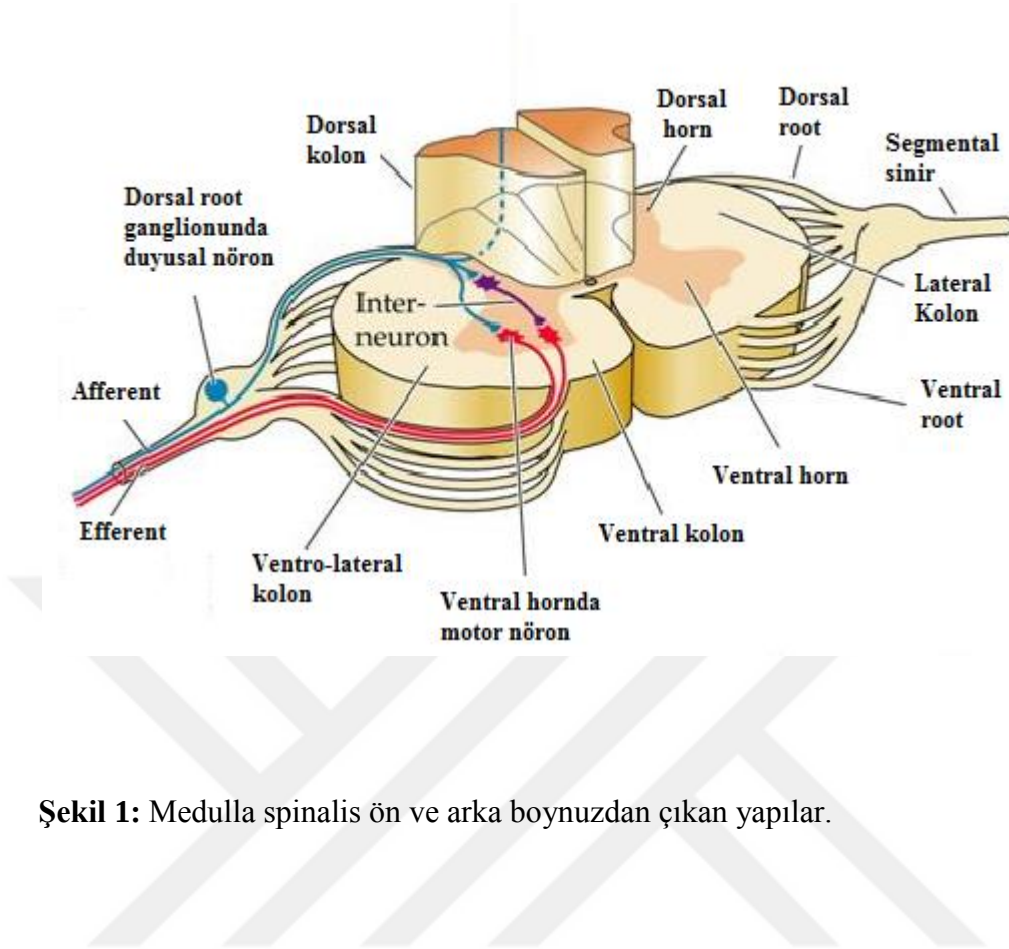
yılında ilk perinöral anastomoz gerçekleştirilmiştir (18). İnsanlık tarihi kadar eski bir sağlık sorunu olan periferik sinir yaralanmalarında henüz yoğun çalışmalara rağmen tatmin edici başarı sağlanamamıştır (10, 13 -16).

2.2. Periferik Sinir Anatomisi

Periferik sinir sistemi santral sinir sistemi ile end organlar arasında çift yönlü nöral iletişimi sağlayan bir networktür. Kraniyal ve spinal sinirler olarak ayrıldıkları gibi fonksiyonları açısından da motor, duyu ve otonom olarak ayrılırlar. Gerek kraniyal gerek spinal bütün periferik sinirler çift olarak santral sinir sisteminden ayrılırlar ve vücutta simetrik olarak vazife sahalarına dağılırlar.

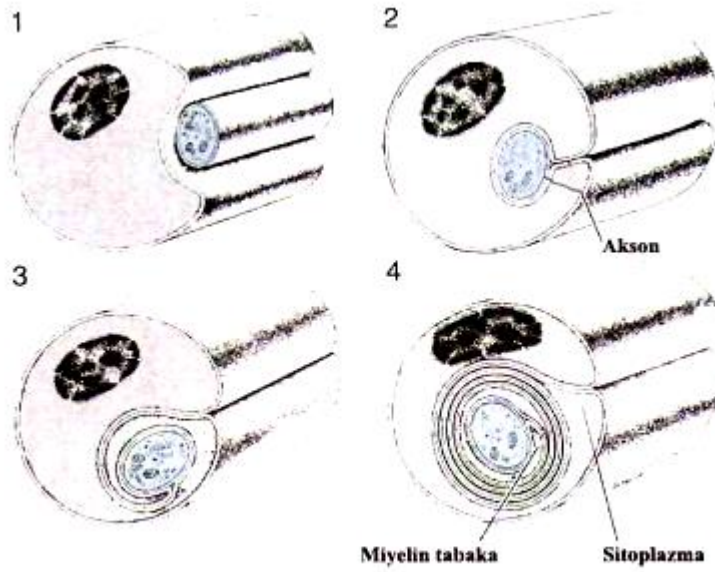
Motor nöronların gövdesi medulla spinalis ön boynuzunda, duyu nöronlarının gövdesi dorsal spinal arka kökte, otonom nöronların gövdesi santral sinir sistemi içinde veya dışında nucleus ve ganglionlarda bulunur. Bu şekilde afferent sinyaller arka boynuzdan efferent sinyaller ön boynuzdan taşınır. SSS haricindeki ve dışındaki otonom sinirlerin gövdeleri nucleus ve ganglionlarda bulunur (Şekil 1) (18, 19).

Nöron gövdesine perikaryon denir. Somatik hücrelerden farklı olarak perikaryonda bulunan ribozomlu endoplazmik retikuluma Nissle Cisimciği olarak adlandırılır. Yine bir diğer fark ise stoplazmik uzantılar olan akson ve dentritleri destekleyip transportu sağlamakla görevli nörotübüllerdir. Esas vazifesi nöral sinyali end organa aksiyon potansiyeli olarak taşımak olan aksonların ortalama çapları 1-24 µm arasında iken, uzunlukları 50µm'den birkaç metreye kadar uzayabilmektedir. Nöronlar akson ve dentritlerinin sayı, uzunluk ve şekline göre unipolar, bipolar ve multipolar olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.



Şekil 1: Medulla spinalis ön ve arka boynuzdan çıkan yapılar.

Sinir lifleri ektodermal orijinli, özel kılıflarla sarılmış aksonlardan ibarettir. Akson yarı geçirgen bir membran olan aksoplazma ve bir bazal membran ile çevrilidir. Myelinli liflerde myelin bu bazal membranın etrafını sarar. Bazal membranın varlığı sinir hasarlarında rejenerasyon için hayatidir. Schwann hücresi bazal membranı üretir ve ağırlıklı olarak tip 4 kollajen'den oluşur. Myelin de Schwann hücresi tarafından üretilir (Şekil 2). Endonöryum içindeki hücrelerin %90'ı Schwann hücresidir. İntrauterin dönemde fetüsün sinirleri 4-5. aydan sonra myelin oluşmasına bağlı olarak beyazlaşmaya başlar. Bunun nedeni myelin yapısındaki yoğun lipid miktarıdır. Myelin %75 lipid ve %25 proteinden oluşur. Lipid içeriğinin büyük kısmını kolesterol oluşturur. Kolesterol bu yapının stablizasyonunu sağlar. Myelinde bulunan diğer lipidler şunlardır; galaktoserebrosid, sülfatid ve gangliosid. Proteinler ise glikoprotein yapısındadır (10, 20, 21).



Şekil 2: Aksonu çevreleyen Schwann hücresi ve myelin kılıf.

Periferik sinir liflerinde myelin kılıf Schwann hücreleri, santral sinir liflerindeyse oligodendrositler tarafından oluşturulur. Periferik myelinde santral myelinden farklı olarak sfingomyelin, kolin ve gliserofosfolipid daha fazla galaktoserebrosid ise daha azdır.

Bir sinirin myelinli olması aksiyon potansiyelinin iletim hızının yüksek olmasını sağlar. Sinirin etrafını çevreleyen myelin kılıf myelin bulunmayan 1 μm 'lik Ranvier düğümü olarak adlandırılan myelinsiz doğrudan interselüler matrix ile iştirakli olduğu kısımlar ile 1 mm'lik myelin kaplı internod olarak adlandırılan bölümlere ayrılır. Ranvier düğümünde voltaj bağımlı Na kanalları ve iyonik kanallar bulunur. Bu yapı sayesinde aksiyon potansiyeli Ranvier düğümünü atlayarak iletilir ki buna saltatronik ileti denir. Saltatronik iletinin faydası uyarı iletimi için gereken enerji ihtiyacının az ileti akım hızının ise yüksek oluşudur. Myelinsiz liflerde ise tek bir Schwann hücresi birçok aksonu çevreler ve Ranvier düğümü yoktur. Sinir lifleri iletim hızları ve çaplarına göre 3'e ayrılır (Tablo 1) (22 - 29).

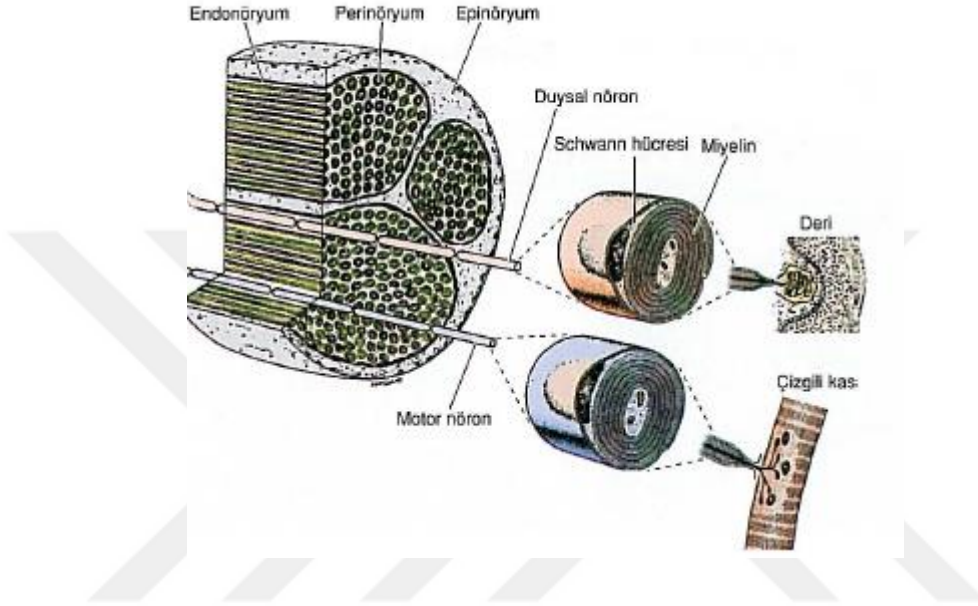
Periferik sinirde 3 farklı destek bağ dokusu yapısı vardır; endonöryum, perinöryum ve epinöryum (Şekil 3). Tek tek sinir lifleri myelinli olsun veya olmasın endonöryum ile çevrilidir. Endonöryumun santral sinir sistemindeki karşılığı pia materdir. Endonöryum ile kaplı lif grupları sinir boyunca uzar ve beraber fasikül adını alır. Bu fasiküller sinir boyunca uzarken birbirlerinin arasında interfasiküler bağlantılar oluştururlar. Her fasikül ince çok katlı yoğun bir konnektif doku ile kaplıdır. Buna perinöryum denir. Santral sinir sistemindeki karşılığı araknoiddir. Uzunlamasına gelen kuvvetlere karşı mukavemetlidir. Yoğun şekilde tight- junction içerir bu sayede makromolekülleri geçirmez (22-29).

Tablo 1: Sinir Lifi Çeşitleri ve Özellikleri.

Lif Tipi	İletim Hızı (m/sn)	Lif Çapı (µm)	Fonksiyon	Myelin
A lifleri				
Alfa	70 – 120	12 – 20	Motor	Var
Beta	40 – 70	5 – 12	Duyu, dokunma, basınç, vibrasyon	Var
Gama	10 – 50	3 – 6	Kas içciği	Var
Delta	6 – 30	2 – 5	Keskin bölgesel ağrı, ısı, temas	Var
B lifleri	3 – 15	< 3	Preganglionik otonom	Var
C lifleri	0,5 – 2	0,4 – 1,2	Yaygın ve derin ağrı, ısı, postganglionik otonom	Yok

Periferik sinirde 3 farklı destek bağ dokusu yapısı vardır; endonöryum, perinöryum ve epinöryum (Şekil 3). Tek tek sinir lifleri myelinli olsun veya olmasın endonöryum ile çevrilidir. Endonöryumun santral sinir sistemindeki karşılığı pia materdir. Endonöryum ile kaplı lif grupları sinir boyunca uzar ve beraber fasikül adını alır. Bu fasiküller sinir boyunca uzarken birbirlerinin arasında interfasiküler bağlantılar oluştururlar. Her fasikül ince çok katlı yoğun bir konnektif doku ile

kaplıdır. Buna perinöryum denir. Santral sinir sistemindeki karşılığı araknoiddir. Uzunlamasına gelen kuvvetlere karşı mukavemetlidir. Yoğun şekilde tight- junction içerir bu sayede makromolekülleri geçirmez (22-29).



Şekil 3: Bir periferik sinirin kesitsel yapısı.

Perinöryum ile kaplı kaplı fasikül gruplarını bir araya epinöryum getirir. Aynı zamanda fasiküllerin arasına girerek yastık vazifesi de görür. Epinöryum Tip I ve III kollajen içerir. Fibroblastlar ve yağ dokusu da bulunur. Ekstremitte proksimalinden distaline doğru kalınlığı azalır. Eklem bölgelerinde hareketlerden siniri muhafaza edebilmek için daha kalındır. Epinöryum sinirin kesit alanının yaklaşık % 25 – 75’ini kaplar. Epinöryum 2 tabakadır. Dış epinöryum (epifasiküler) tüm yapıyı çevreleyen kılıf ve iç epinöryum (interfasiküler) fasiküller arası mesafeyi dolduran gevşek bağ dokusundan ibaret olan tabaka. Dış epinöryum sinirin yapısal bütünlüğünü korurken, iç epinöryum basınca karşı koruyan bir yastık gibi vazife görür.

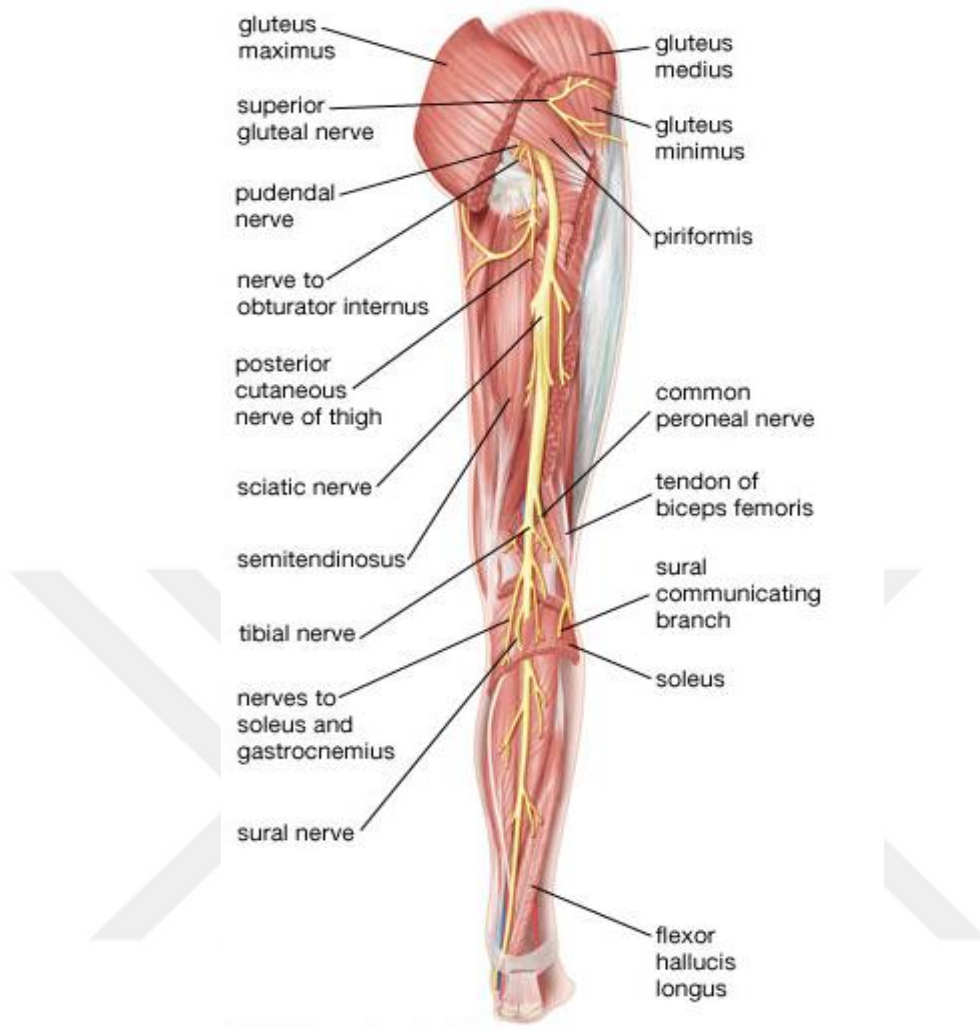
Periferik sinirin kendine ait bir dahili kan akımı mevcuttur. Bu siniri çevreleyen tüm tabakalar boyunca devam eder. Epinöryum ve perinöryum daha büyük damarlardan oluşan bir vasküler ağ barındırırken endonöryumda ise kapiller ağlar hakimdir. Endonöryumun endotel hücreleri ile perinöryumun iç tabakasındaki tight junction marifetiyle oluşmuş bir kan sinir bariyeri de mevcuttur (10, 25, 26).

2.3. Siyatik Sinir Anatomisi

Siyatik sinir (n. İschadicus) vücudun en kalın siniridir. Ayağın tümü ile bacak derisinin büyük kısmına sensitif dallar, uyluğun arka taraftaki kasları ile bacak ve ayağın tüm kaslarına somatomotor lifler gönderir. L4, 5 ve S1, 2 ve 3 spinal segmentlerinden kaynaklanan lifler tarafından oluşturulan lumbosakral pleksusun lifleri pelvis içinde birleşerek siyatik siniri oluşturur. Pelvisi foramen infrapiriformeden terk eder ve m. piriformis'in alt kenarından uyluğun distal 1/3'üne kadar uzanır.

Elle yoklayabileceğimiz tuber ischiadicum'dan trochanter major'e düz bir çizgiyle birleştirilirse ve bunun dış 2/3'ü ile iç 1/3'ünün birleştiği yeri 1. nokta olarak; gluteal bölge ile uyluk arasında deride oluşan sulcus glutealisin dış 3/5'i ile iç 2/5'inin birleştiği yeri 2. nokta ve regio poplitea'nın orta noktasını da 3. nokta olarak belirlenir. Bu üç noktayı birleştirdiğimizde siyatik sinirin ciltteki iz düşümünü elde ederiz.

Siyatik sinir gluteal bölgede m. gemellus superior, m. gemellus inferior, m. obturator internus ve quadratus femorisin arkasında, m. gluteus maximusun ise ön tarafında bulunur (Şekil 4). Burada n. cutaneus femoris posterior ve a. glutea inferior ile birlikte seyreder. Uylukta m. adductor magnusun arkasında ve m. biceps femoris'in önünde bulunur. M. biceps femoris'in uzun başı siniri yukarıdan aşağıya ve içten dışa doğru arkadan çaprazlar. Plexus sacralis'in arka bölüm liflerinden n. peroneus communis, ön bölüm liflerinden ise n. tibialis oluşur. Popliteal fossadan hemen önce dallanırlar. Siyatik sinir bu iki dalı vermeden önce m. semitendinosus, m. semimembranosus ve m. biceps femoris'e somatomotor dallar verir (18, 27, 30, 31).



Şekil 4: N. İschiadicus gross anatomisi.

2.3.1. Siyatik Sinirin Dalları

2.3.1.1. Nervus Tibialis

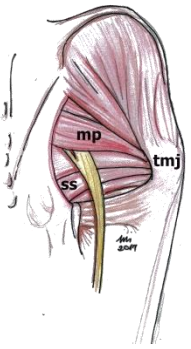
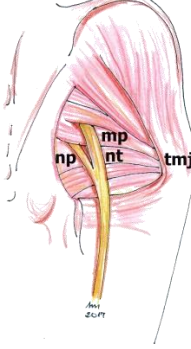
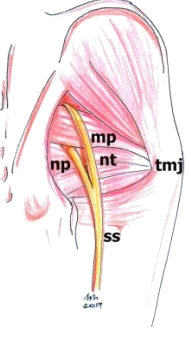
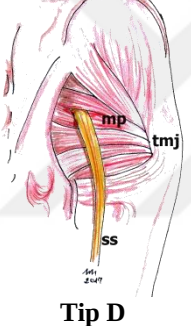
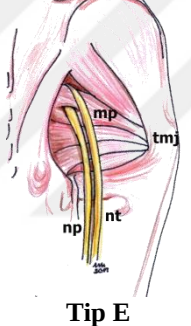
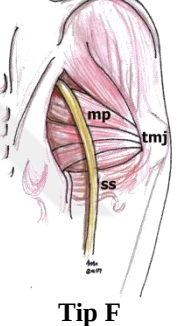
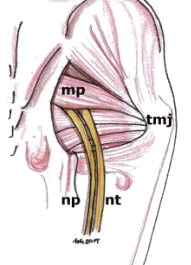
Nervus tibialis daha kalın olan daldır. Rr. musculares dalı ile bacak arkasındaki tüm fleksör kasları, m. popliteus, m. plantaris ve m. soleus'u innerve eder. Nervus cutaneus surae medialis, nervus suralis, nervus cutaneus dorsalis lateralis, rr. calcanei laterales, rr. calcanei mediales, nervus plantaris lateralis ve medialis dalları ile de bacak lateralinin ve ayağın duyularını taşır.

2.3.1.2. Nervus Peroneus Communis

Nervus peroneus (fibularis) communis daha ince ve lateraldir. Fibula başından sonra nervus peroneus, profundus ve superficialis dalına ayrılır. Süperfisyal dal peroneus longus, peroneus brevis ve parmak ekstansör kaslarını innerve eder, ayak sırtının derin ve yüzeyel duyusunu taşır. Profundus dalı tibialis anterior ve uzun parmak ekstansörlerini innerve eder.

2.3.2 Siyatik Sinir ve Gluteal Bölge Kaslarının İlişkisi

Siyatik sinirin gluteal bölgede varyasyonları da mevcuttur. Beaton ve Anson (28) m. piriformis ile siyatik sinir ilişkisine dayanan bir tasnif sistemi geliştirmiştir. Daha sonra mevcut varyasyonlar Tomazewski (29) , Smoll (30) ve Pokorny (32) tarafından da çalışılmıştır. Tablo 5'te siyatik sinir varyasyonları literatüre göre istatistikleri ile birlikte sunulmuştur.

		
Tip A Siyatik sinir m. priformis'in altından bölünmeden pelvisten çıkar. Tomazewski % 85,2 Pokorny % 79,1 Beaton ve Anson % 70 Smoll % 80,9	Tip B Siyatik sinir pelviste ikiye ayrılır. n. peroneus communis m. priformis'i deler n. tibialis ise m. priformis'in altında seyrederek. En sık görülen varyasyondur. Tomazewski % 9,8 Pokorny % 14,3 Beaton ve Anson % 19,6 Smoll % 7,6	Tip C Siyatik sinir pelviste ikiye ayrılır. n. peroneus communis m. priformis'in üstünden geçer n. tibialis m. priformis'in altında seyrederek. Tomazewski % 1,9 Pokorny % 4,4 Beaton ve Anson % 4,2 Smoll % 3,1
		
Tip D Siyatik sinir bölünmeksizin m. priformis'i delerek pelvisi terk eder. Tomazewski % < 1 Pokorny % 2,2 Beaton ve Anson % 1,8 Smoll % 0,5	Tip E Siyatik sinir pelviste ikiye ayrılır. n. peroneus communis, m. priformis'in üstünde seyrederek, n. tibialis m. priformis'i deler Tomazewski % < 1 Pokorny - Beaton ve Anson % 1,5 Smoll % 0,5	Tip F Siyatik sinir bölünmeden m. priformis üzerinden geçip pelvisi terk eder. Tomazewski % < 1 Pokorny - Beaton ve Anson % 2,2 Smoll -
	Tip G Siyatik sinir pelviste ikiye bölünür. n. peroneus communis ve n. tibialis ayrı ayrı m. priformis'in altından pelvisi terk eder. Tomazewski % < 1 Pokorny - Beaton ve Anson - Smoll -	

Şekil 5: Siyatik Sinir varyasyonlarının şematize görüntüsü. **ss:** siyatik sinir, **np:** n. peroneus communis, **nt:** n. tibialis, **pm:** m. priformis, **tmj:** trochanter major.

2.4. Periferik Sinir Yaralanmaları

Periferik sinir yaralanmalarının en sık nedeni travmalardır; trafik kazası, ateşli silah yaralanması, kesici cisim ile yaralanma gibi (2). Travma haricinde tuzak nöropatiler, elektrik çarpması, yanık, nörotoksik etkili ajanlar (vinkrisitn, penisilin, kinin, vs.), metabolik nedenler (diabetes mellitus), enfeksiyonlar, neoplasiler, intramusküler enjeksiyonlar ve iatrojenik (bilhassa kalça protezi ameliyatlarında ve uzun kemik kırıklarına yapılan müdahalelerde) sebepler de periferik sinir hasarına neden olabilir (4).

Periferik sinirde enjeksiyon yaralanması iğnenin sinirin içine veya sinire yakın bir yere tatbikinden kaynaklanır ve sinirde ortaya çıkan hasar büyük oranda enjekte edilen farmakolojik ajanın nörotoksik etkisine bağlıdır. Endojen veya eksojen toksik maddelerin sinir sisteminin normal aktivitesini olumsuz yönde değiştirmesi nörotoksisite olarak adlandırılır (25). Yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki; hasar kimyasal ajanın epinöryuma ve daha ciddi hasarlar için endonöryum veya fasikül içine nüfuzunu gerektirir (4, 14, 26). Enjeksiyon hasarı, enjeksiyon yapılan bölgeye ve enjekte edilen farmakolojik ajanın nörotoksik etkisine bağlıdır. Temel patolojik mekanizma nekrozdur. Periferik sinire yapılacak bir enjeksiyonda akut gelişen ödem, inflamatuvar değişiklikler ve nekroz birlikte ortaya çıkar ve bağ dokusunu, aksonları ve myelini etkiler. Bağ dokusunda gelişen proliferasyon (fibrozis) ve inflamatuvar reaksiyonlar (PNL ve lenfosit migrasyonu) skarlaşma ile neticelenir. Skarın varlığı ise periferik sinirin rejenerasyonuna engel olur (4, 34, 38).

Tedavi amacıyla yapılan enjeksiyonlara bağlı yaralanmalar bilhassa gelişmekte olan ülkelerde önemli bir yer tutar. Eğitimsiz ve yetersiz kişilerin yaptığı intramusküler enjeksiyonlar insanlarda önemli sakatlanmalara ve hayat kalitesini bozan tablolara yol açmaktadır (4, 30, 31). II. Dünya Savaşı periferik sinirler hakkında bilgimizin artmasına önemli bir kaynak teşkil etmiştir. 1941 yılında Cohen'in yaptığı periferik sinir hasarı sınıflandırmasını 1947 yılında Seddon popüler hale getirmiştir. 1951 yılında ise Sunderland 5 gruplu bir tasnif oluşturmuştur (Tablo 2) (13, 35 - 38).

2.4.1. Seddon Sınıflaması

1) Nöropraksi: Sinirin bütünlüğünün muhafaza edildiği ama iletimin yavaşladığı yahut kaybolduğu hasar tipidir. Wallerian dejenerasyon olmaz. Lezyon proksimalinde distalinde iletim vardır. Hasarlı bölgede iletim kaybolmuştur. Mekanik bası, iskemi, metabolik hadiseler, demyelinizan hastalıklar, tuzak nöropatiler bu duruma sebep olabilir. Düzelme rejenerasyon ile değil iletim tekrar sağlanması ile gerçekleşir.

2) Aksonotmezis: Sinir kılıflarını ve destek dokusunu oluşturan elemanlar intak iken aksonda kesinti olması halidir. Hasarlı saha distalinde iletim 24-48 saat içinde kaybolur. Wallerian dejenerasyon gerçekleşir ve komplet denervasyon olur. İntak konnektif doku rejenerasyonu kolaylaştırır.

3) Nörotmezis: Akson, myelin ve konnektif dokunun hasar gördüğü sinir lezyonudur. En ağır tiptir. Akson rejenerasyonuna kılavuzluk yapacak konnektif doku da hasarlı olduğu için ve gelişen fibrozis nedeniyle iyileşme olmaz.

2.4.2. Sunderland Sınıflaması

1. Derece: Sinirin bütünlüğü muhafaza edilmiştir. Akson ve sinir kılıfı elemanları intaktır. Travmatik segmentte ileti kaybı olur. Elektrofizyolojik olarak tesbit edilebilen bir bozukluktur.

2. Derece: Sinir kılıfı ve Schwann hücreleri intaktır. Akson bütünlüğü bozulmuştur. Distalinde Wallerian dejenerasyon gelişir.

3. Derece: Akson, Schwann bazal laminası ve endonörium hasarlıdır, perinörium ve fasiküler yapı korunmuştur. Lezyon distalinde Wallerian dejenerasyon proksimalinde ise retrograd dejenerasyon gelişir. Bu lezyonun beraberinde bulunabilecek hemoraji, ödem ve iskemi neticesinde intrafasiküler fibrozis olur. Tam iyileşme olmaz.

4. Derece: Perinörium hasarlıdır. Fasiküller de beraberinde tahrip olur. Katı bir skar dokusu (nörom) oluşur. Retrograd dejenerasyon daha belirgin ve şiddetlidir. Çok sınırlı fonksiyonel iyileşme görülebilir.

5. Derece: Epinöral bütünlük ve süreklilik bozulur. Lezyon sahasında sinir uçları ayrı kalabilirler veya oluşan boşluğu sinir dokusu doldurabilir.

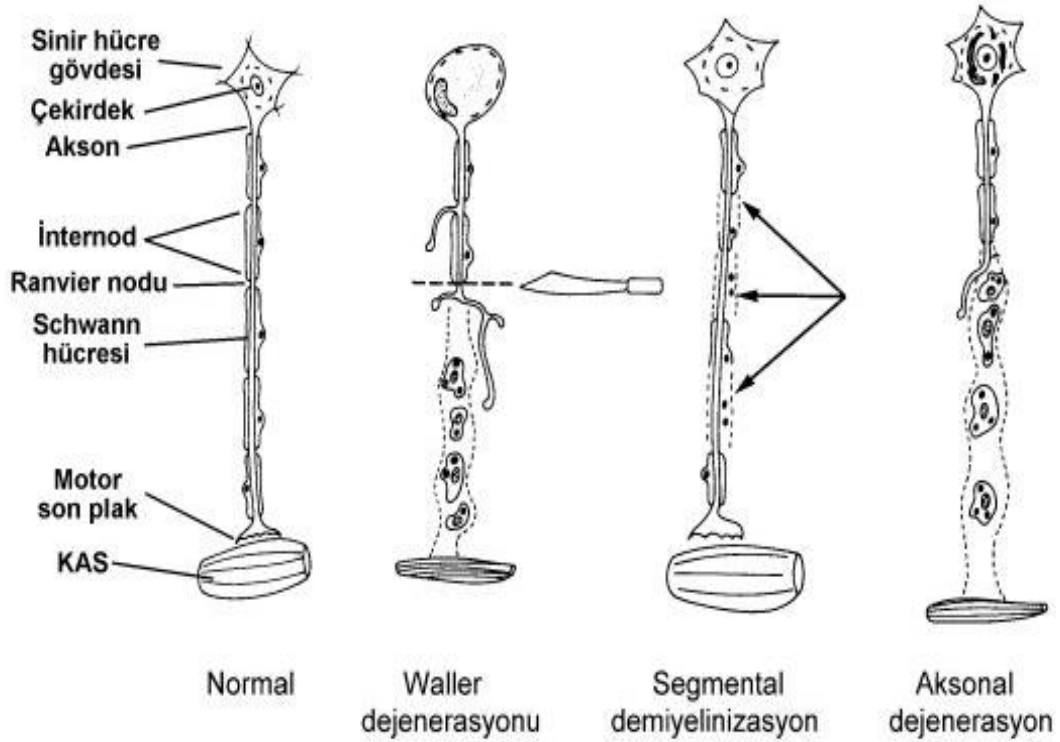
6. Derece: Mckinnon tarafından ileri sürülen pek çok farklı derecede lezyonun aynı anda bulunması halidir (39).

Tablo 2: Seddon ve Sunderland Sınıflamalarının Birlikte Gösterimi.

Seddon Sınıflaması	Sunderland	Patoloji	Prognoz
Nörapaksi	Birinci derece	Myelin hasarı	Haftalar, aylar içinde mükemmel düzelme
Aksonotmezis		Akson kaybı	Destek dokuların bütünlüğünün korunmasına ve kasa olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoz
	İkinci derece	Değişik derecede bağ doku hasarı	
		Akson kaybı	Kasa olan mesafeye bağlı olarak iyi prognoz
		Endonöral tüpler sağlam	
		Perinöryum sağlam	
		Epinöryum sağlam	
	Üçüncü derece	Akson kaybı	Kötü prognoz
		Endonöral tüpler hasarlı	Aksonlar hatalı yöne gidebilir
		Perinöryum sağlam	Cerrahi gerekebilir
		Epinöryum sağlam	
	Dördüncü derece	Akson kaybı	Kötü prognoz
		Endonöral tüpler hasarlı	Aksonlar hatalı yöne gidebilir
		Perinöryum hasarlı	Cerrahi sıklıkla gerekir
		Epinöryum sağlam	
Nörotmezis	Beşinci derece	Akson kaybı	Spontan iyilik olmaz
		Endonöral tüpler ağır hasarlı	Cerrahi gereklidir
		Perinöryum ağır hasarlı	Cerrahiden sonra prognoz belirlenir
		Epinöryum ağır hasarlı	

2.4.3. Periferik Sinir Hasarının Fizyopatolojisi

Periferik sinir sistemi santralin aksine rejenere olabilir. Hafif hasarlarda birkaç gün süren bir dejenerasyonun akabinde uzun süreli rejenerasyon başlar. Şiddetli hasarlarda ise dejenerasyon ve rejenerasyon eş zamanlı meydana gelir. Periferik sinirlerde tamir somatik hücrelerin aksine mitoz ile proliferasyon mekanizması ile değil hücresel düzeyde bir restorasyon ile olur (33, 34, 38, 40). Burada muhakkak ki en önemli görev Schwann hücrelerine düşer. Makrofajlar, fibroblastlar ve nörotropik faktörler de bu sürecin diğer bileşenleridir. Periferik sinirde yaralanmasında 3 tip dejenerasyon olur (Şekil 6).



Şekil 6: Periferik sinir dejenerasyonu çeşitleri.

1) Wallerien Dejenerasyon: Aksonun herhangi bir yerinde ve herhangi bir nedenle hasar olduğunda distal akson ve myelin kalsiyum bağımlı bir şekilde parçalanır. Schwann hücreleri ve makrofajlar dejenere aksonu ve myelinini temizler.

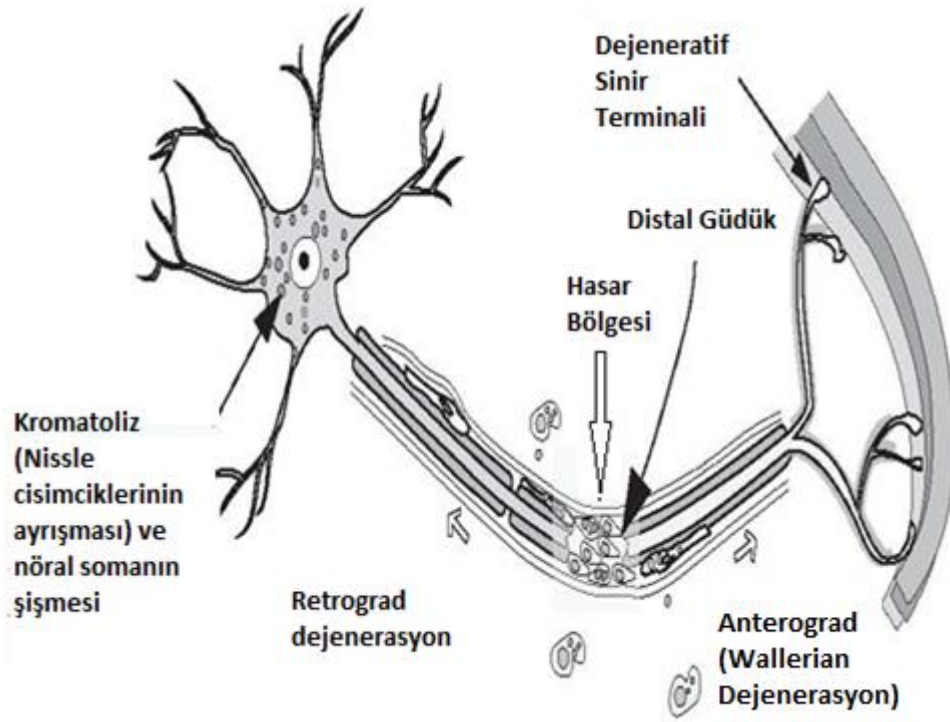
2) Aksonal Dejenerasyon: Perikaryonun veya aksonun hasarı mevcuttur. Metabolik veya toksik nedenler etkindir. Hücre canlılığını kaybederse irreversible olur. En ağır dejenerasyon tipidir.

3) Segmental Demyelinizasyon: Myelinli liflerde görülen aksonal hasar olmaksızın Schwann hücresi ve myelin kılıf tahribatıdır. 15 günde myelin rejenere olabilir.

Periferik sinir yaralanması akabinde oluşan aksiyon potansiyelleri ile perikaryon nucleusuna giden sinyaller tamirden sorumlu genleri aktiveleştirir. Göç eden makrofajlar ve Schwann hücreleri aksonal yıkım ve Wallerian dejenerasyondan mesuldür. Wallerian dejenerasyonda hem yapısal hem de fonksiyonel kayıp vardır. Normal şartlarda akson ve endonöral kompartmalar arasındaki kalsiyum konsantrasyonu aktif kalsiyum pompalarıyla dengede tutulur. Aksonal hasar meydana gelince Schwann hücresindeki kalsiyum bağımlı proteazlar aktive olur ve proteolitik reaksiyonlar başlar. Wallerian dejenerasyon sürecinde hasarlı bölgeye gelen mast hücrelerinin salgıladığı histamin ve serotonin vasküler permabilitiyi artırır ve makrofajlar daha fazla migre olur. Schwann hücreleri makrofajları indükler ve dejenere akson ve myelin debrisleri fagosit edilir

Aksonun proksimalde kalan açık ucu kalsiyum bağımlı bir mekanizma ile kapatılır ve rejenerasyon başlayıp büyüme konisi oluşurken yine kalsiyum bağımlı bir şekilde güdük açılır. Endonöral tüpün bazal membranı sağlam ise iki ayrı akson ucu arasında proliferen olan Schwann hücreleri Büngner bandını oluşturur. Distal sinir segmentindeki bazı maddelerin proksimal aksonda rejenere olan sinir liflerini kendilerine yöneltmesine nörotropizm denir. Bundan sorumlu olan faktörler hasar sonrası proliferen olan Schwann hücrelerinin sentezlediği hücresel adhezyon molekülleridir (CAM). N-CAM, Po ve N – Cadherin rejenere olan akson ile bazal membran arasındaki bağlantıyı sağlar. N – Cadherin ayrıca rejenere olan aksonun büyümesini hızlandırır. .

Proksimalde perikaryon şişer, nucleus perifere göç eder. Nissle cisimcikleri ve endoplazmik retikulum parçalanır (kromatoliz). Nöronun dentritleriyle oluşturduğu sinapslar çözülür. Nörotransmitter sentezi azalır. Şayet bu değişiklikler fazla olursa apoptozis ihtimali artar. Mitokondri bozulması sonrası ortaya çıkan preapoptotik medyatörler caspase 3 ve 9'u tetikler ve bu da apoptozisi indükler. Proksimal akson parçasında da retrograd bir dejenerasyon başlar yaklaşık 1cm boyunca devam eder ve bir Ranvier boğumunda durur (Şekil 7). Ancak retrograd dejenerasyon perikaryona çok yakınsa nöronu öldürebilir.



Şekil 7: Retrograd dejenerasyon ve anterograd dejenerasyon.

Proksimal aksondaki Wallerian dejenerasyondan sonra rejenerasyon başlar. Histolojik olarak rejenerasyonun ilk işareti kromatolizin geri dönmesidir. Proksimal aksunun ucundan tomurcuklanma ile yeni aksonun filizlenmesi başlar. Bügner bandındaki Schwann hücreleri nöral growth faktör reseptörü eksprese ederler. Bu reseptöre bağlanan medyatörler rejenerasyon sinyalleri taşırlar. Schwann hücreleri tip IV kollajenden ve lamininden zengin bir bazal membran sentezler. Flipodlar

içindeki aktin molekülleri distale doğru 1 mm / gün hızında uzanır. Bu süreçte mühim olan proksimal fasikülün doğru distal fasiküle bağlanmasıdır. Farklı nöron tiplerinin rejenerasyon kapasiteleri de farklıdır. Sensöriyel nöronlarda bu kapasite motor nöronlara göre daha düşüktür (10, 18, 41 -48).

2.4.4. Enjeksiyon Nöropatisi ve Siyatik Sinir Enjeksiyon Nöropatisi

Siyatik sinir insan vücudundaki en büyük (ortalama çap: 15,55 mm, ortalama boy: 65,43 mm) periferik sinirdir (29). L4 - S3'ün ventral köklerinin pelvis içinde birleşmesiyle oluşur (39). 1920 yılında Quinine enjeksiyonu sonrası siyatik sinir nöropatisi sonrası bildirilmiştir (4). Tam insidansı bilinmemektedir. Literatürde tahmini insidans % 2 olarak bildirilmektedir (49 - 51). İntramusküler enjeksiyona bağlı en sık nedenleri düşük sosyo - ekonomik düzeyin beraberinde gelen yeterince eğitimi olmayan sağlık personellerinin ve yetkisiz kişilerin enjeksiyon yapmasıdır (4 - 6, 52 - 56)

Gluteal intramusküler enjeksiyona bağlı siyatik sinir hasarında; orta düzeyde parestezi ve ağrıdan ciddi nörolojik komplikasyonlara kadar değişen bir yelpazede klinik meydana gelir. En sık yakınma kalçanın posterolateraline yansıyan nöropatik ağrı ile duyu ve motor defisitlerdir (56 – 58). Kakati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siyatik sinir enjeksiyon hasarı olan hastaların % 90'ında bulgular enjeksiyon yapılır yapılmaz ani başlangıçlı % 10'unda ise başlangıç yavaş olarak rapor edilmiştir (51).

Enjeksiyonda ilacın verildiği yerin siyatik sinire anatomik yakınlığı hasarın akıbetinde tek ve en kritik faktördür. Elbetteki direk sinire yapılan enjeksiyon en çok hasar verendir (56). Dorsogluteal bölge özellikle risklidir. Lateralde yerleşik olan peroneal trunkus hasara daha çok açıktır. Hem anatomik yerleşimi, hem varyasyonlardaki M. priformisin üstünde seyretme sıklığının fazla olması, hem de koruyucu bağ ve kas dokusunun daha ince olması peroneal trunkusu savunmasız bırakır (4, 59, 60).

Nörotoksisite kimyasal bir maddenin fonksiyonel veya anatomik olarak nöral yapıyı bozması tahrip etmesi durumudur. Nörotoksik madde sistemik yol ile metabolize olarak veya olmaksızın yahut direkt temasla diğer bir ifade ile nöron hücre membranına direkt etki etmek suretiyle etkisini gösterir. Günümüzde kullanımında olan birçok ilacın nörotoksik etkisi vardır. Bu etki kar zarar oranı dikkate alınarak ilacın hastaya verilmesini icap ettirir. Geçmişte kullanılan arsenik gibi ilaçlar yüksek toksisiteleri nedeniyle kullanımda kalkmıştır. Siyatik sinir ile nörotoksik bir ajan (Tablo 3) temas ederse sinir soluklaşır, gri diskolorasyon olur, Schwann hücrelerinde düzensizleşme ve myelinde bozulma olur, mitokondri şişer. Komplet demyelinizasyon başladığında nükleoplasma erir ve nükleer membran kaybolur. Nihayetinde Wallerian dejenerasyon başlar (8). Siyatik sinir enjeksiyon hasarı ile ilişkili ajanlar tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3: Siyatik Sinir Enjeksiyon Hasarı İle İlişkili Ajanlar (3, 5, 8, 53 - 64, 67, 72, 76) .

Grup	Kimyasal
Analjezikler	Diklofenak, Tramadol, Metamizol, Naloksan
Antibiyotikler	Penisilin ve türevleri, Gentamisin, Kloramfenikol, Sefuroksim, Sefalotin
Antiemetikler	Hidroksizin, Meperidin
Antimalaryaller	Kinin, Klorokin, Primetamin- Sülfadioksin
Lokal Anestezikler	Lidokain, Prokain, Ropivakain, Bupivakain, Mepivakain
Antiepileptikler/ Antikonvülzanlar	Diazepam, Fenobarbital
Diğerleri	K Vitamini, Aşılar (bilhassa Tetanoz Toksoidi), Steroidler, Paraldehit, Hidroksibenzoat, Alkol, Gliserol Diasetat, Glikokolik Asit, Fe-Dekstran, Dimenhidrinat, Serum fizyolojik

Siyatik sinir enjeksiyon yaralanması olan hastaların % 90'ında semptomlar ani başlangıçlıdır. % 10 hastada ise semptomlar geç (dakikalardan saatlere kadar değişen) başlangıçlıdır. Bu durum ani başlangıçlı hastalarda enjeksiyonun doğrudan endonöral veya intrafasiküler kompartmana yapıldığının işareti olabilir (4). Hastalar ağrı parestezi ve kozalji ile prezente olurlar. Enjeksiyon yaralanmasındaki ağrıyı hastalar silahla vurulma veya yanma hissi gibi tarif ederler. Peroneal sinir sıklıkla etkilendiğinden ötürü düşük ayak gelişebilir ve ayağın eversiyonu bozulur. İlerleyen dönemlerde kalçada soğuk hissi, eritem, ödem ve deride incelme gibi vazomotor semptomlar ortaya çıkabilir (4, 5, 7).

Pediyatrik dönemde siyatik sinir enjeksiyon hasarı meydana gelen hastalarda etkilenen tarafta ayağın büyüyüp şekillenmesi bozulabilir. Bu hastalarda bacakta kısıklık, cavovarus, ekinovarus ve calcaneovarus gibi deformiteler gelişebilir (77).

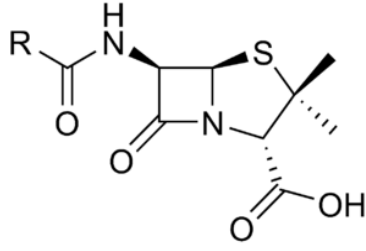
Elektrofizyolojik çalışmalar tanı maksadıyla yapılabilir. Siyatik sinir enjeksiyon hasarı varlığında hasarın şiddetine göre birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü düşer ve sinir iletim hızı yavaşlar (4, 75).

Sinir enjeksiyon hasarının tedavisinde Sunderland tasnifine göre yaklaşım belirlenir. 1. Derece hasarda konservatif tedavi yeterlidir. 2. derece hasarda nöroliz endikasyonu mevcuttur. 3. Derece hasarda ise toksik etkiyi sınırlandırabilmek için irrigasyon gerekir.

2.5. Çalışmamızda Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

2.5.1. Benzatil Penisilin G

Penisilinler alanin dipeptid analogudur. Bir β - Laktam halkasına yapışmış bir tiazolidin halkası içerirler ve bu yapı antibakteriyel etkinlik için şarttır (Şekil 8). Bakteriyel transpeptidazları inaktive eder ve bakteri duvar entegrasyonu için gerekli olan peptidoglikan polimerinin çapraz bağlanmasını engeller. Bu da rijidite kaybı ve rüptüre olmaya yatkınlık ile neticelenir. Hücre duvarı sentezinde görev alan penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak inaktive eder ve hücre duvarının zayıflamasına neden olur.

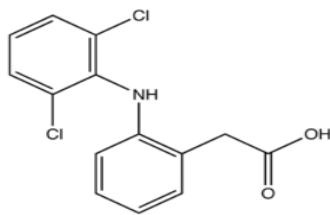


Şekil 8: Penisilinin molekül formülü.

Benzatıl penisilin G'nin sadece parenteral formu bulunur. İki molekül penisilin G ile dibazik bir madde olan benzatilin amid biçiminde bağlanmasından müteşekkildir. Suda çok az çözünür. Yan etki olarak en çok tip I allerjik reaksiyon görülür. Penisilinler beyin korteksi üzerine direkt tatbik edilir ise nöral eksitasyon ve konvülsiyonlara yol açabilir. Çalışmamızda İ.E. Ulagay firmasının ürettiği Deposilin 1.2 milyon Ü. 3 ml kristalize toz formu kullanılmış olup %0,09 NaCl ile dilüe edilmiştir. Prokainli penisilin G yerine bu ajanı tercih etmemizin sebebi prokainin vazokonstrüktör etkisinden kaçınmak ve depo formu bir ilaç kullanmamaktır. Nitekim vazokonstrüktör bir ajan oluşturacağı iskemi ile zaten nöral hasar bırakabilir ve depo formundaki bir ilaç da hasarını uzun dönemde ortaya çıkarabilir.

2.5.2. Diklofenak Sodyum

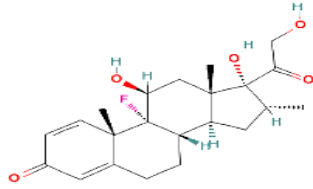
Orta derecede güçlü analjezik ve antiinflamatuvar bir ajandır, bu grup ortak olarak araşidonik asitten prostoglandinlerin ve diğer eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX- 1 ve 2) enzimlerini inhibe antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerini gösterir. Antiinflamatuvar etkileri glukokortikoidlerden daha zayıftır (65). Kısmen COX- 2 selektiftir. Diklofenak Sodyum bir fenilasetik asid türevidir (Şekil 9). Çalışmamızda Abdi İbrahim İlaç Sanayii ve Ticaret AŞ.'nin ürettiği Diclomec 3 ml 75 mg ampul formu kullanılmıştır.



Şekil 9: Diklofenak molekül formülü.

2.5.3. Deksametazon

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunları sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Deksametazon glukokortikoid grubundandır. Antiinflamatuvar, antialerjik ve immünsüpresif etkileri vardır. Parenteral olarak kullanılan glukokortikoidler hidroksilli steroidlerdir (Şekil 10). Dokuda hidrolizle steroidin serbest hale geçmesi ve absorpsiyonu yavaş olduğundan bir enjeksiyon sonrası etkileri günlerce hatta haftalarca sürebilir. Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir. SSS üzerine hafif eksitator etki yaparlar. Çalışmamızda Deva holding AŞ'nin ürettiği Dekort 8 mg/ 2 ml ampul formu kullanılmıştır.



Şekil 10 : Deksametazon molekül formülü.

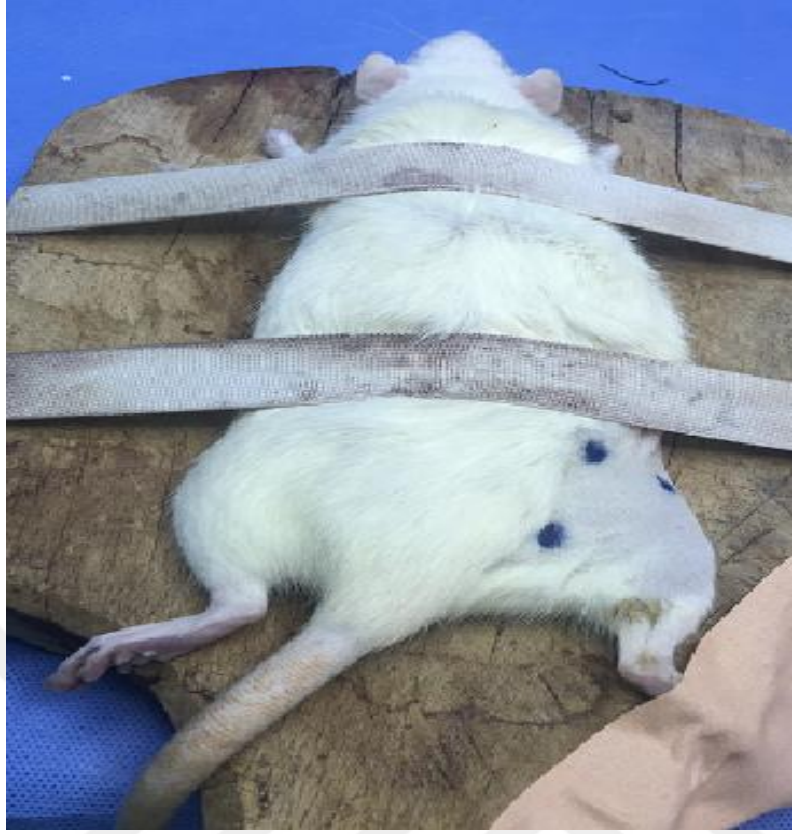
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız ağırlıkları 200 - 250 gr olan 78 adet Wistar Albino erkek rat üzerinde yapıldı. Denekler kontrol, SHAM ve ilaç uygulananlar olarak üç ana gruba ayrıldı. İlaç grubunda denekler tatbik edilecek farmakolojik ajana (Benzatil Penisilin G, Diklofenak sodyum ve Deksametazon) göre 3 alt gruba ayrıldı. Kontrol grubu dışında kalan denek gruplarının hepsinde işlem yapılan kompartmana göre (epinöral, endonöral, fasikül içi) gruplar oluşturuldu. Bu grup teşkiline göre taksima Tablo 4'te gösterilmektedir.

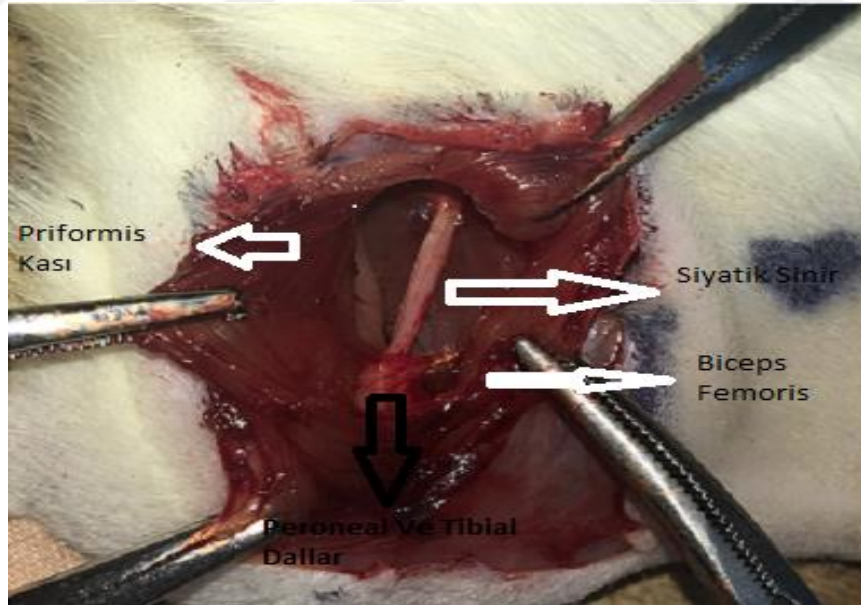
Tablo 4: Deneklerin Gruplarda Dağılımı.

Gruplar	n	Enjeksiyon / Sinir İlişkisi		
		Epinöral	Endonöral	Fasikül İçi
I - Kontrol	6	Sadece anatomik yapı değerlendirilmiştir.		
II - SHAM	18	II Epi, n:6	II Endo, n:6	II Fas, n:6
III - Kimyasal Ajan	54			
IIIA- Benzatil Penisilin		IIIA Epi, n:6	IIIA Epi, n:6	IIIA Epi,n:6
IIIB-Diklofenak Sodyum		IIIB Epi, n:6	IIIB Epi, n:6	IIIB Epi, n:6
IIIC - Deksametazon		IIIC Epi, n:6	IIIC Epi, n:6	IIIC Epi, n:6

Denekler cerrahi işleme alınmadan 12 saat önce aç bırakıldı. Deneklere Ketamin Hidroklorür (Ketalar flakon, Parke-Davis lisansı ile Eczacıbaşı İlaç Sanayi İstanbul) 50mg/kg ve Xylazin (Rhompun enjektabl flakon, Bayer Türk Kimya Sanayi İstanbul) 10mg/kg intraperitoneal olarak uygulanarak genel anestezi sağlandı. Deney esnasında tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından standart cerrahi teknikler kullanılarak uygulandı. Cerrahi işlemler tatbik edilirken deneklere standart pozisyonun temini için denekler deney tahtası üzerinde prone pozisyonunda sabitlendi (Şekil 11). Tüm cerrahi işlemler sağ siyatik sinir üzerinde gerçekleştirildi (Şekil 12).



Şekil 11: Deneğin operasyon için hazırlanması, pozisyonu ve kesi nirengi noktaları



Şekil 12: Rat siyatik sinirini eksplorasyonu.

3.1. Cerrahi Teknik

Deneğe operasyon tahtası üstünde prone pozisyon verilerek tespit edildi ve sol gluteal bölgesi ve uyluk lateral bölgesi traş edildi. Povidon iodine ile cerrahi saha temizliği yapıldı. Operasyon sahası steril örtü ile örtüldü. Sağ alt ekstremitede kalça eklemi katlantısını izleyecek şekilde oblik gluteal insizyon yapıldı. Cilt sıyrılarak biceps femoris kasına ulaşıldı. Biceps femoris kası laterale priformis kası ise superior mediale ekarte edildi. Siyatik sinir ortaya çıkarıldı (Şekil 13)



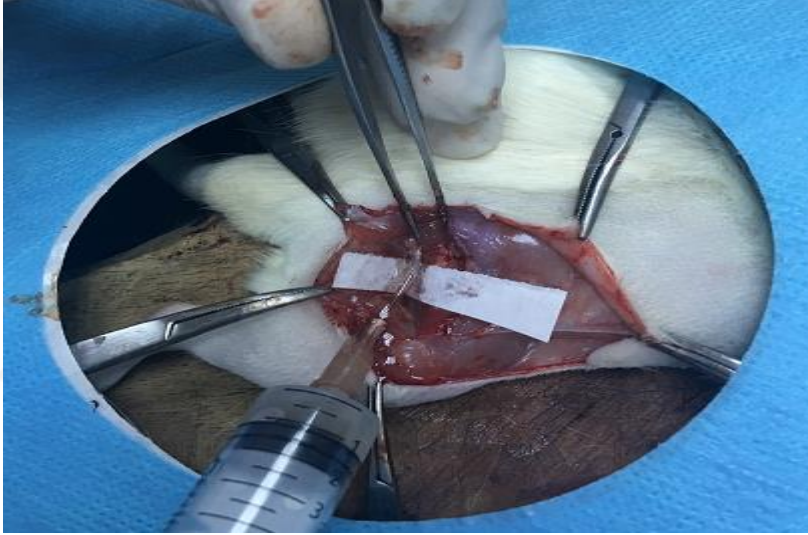
Şekil 13: Siyatik sinir için rat gluteal bölgesinde disseksiyon.

Siyatik sinir, siyatik sinir çentiğinden popliteal fossaya kadar çevresindeki dokulardan sıyrıldı. Bu esnada siyatik sinir üzerinde elektronöromonitörizasyon ile EMG kaydı yapıldı ve başlangıç amplitüd değeri kaydedildi. Akabinde siyatik sinir üzerine tatbik edilecek ajana (benzatil penisilin G, diklofenak sodyum ve deksametazon) ve anatomik kompartmana (epinöral saha, endonöral saha ve fasikül içi) göre işlemler başlatıldı. Tatbik edilen kimyasal ajan siyatik sinir üzerine 30 G uçlu enjektör kullanılarak 5 dz, sinir kılıfı altına 5 dz ve sinir fasikülü içine 5 dz hacminde enjekte edildi (Şekil 14).

Siyatik sinir üzerinde yapılan ikinci EMG kaydı farmakolojik ajanın tatbikinden sonraki akut dönem amplitüd değişikliği kaydedildi. Siyatik sinir hasarı oluşturulan bölgeye denk gelecek şekilde kas dokusuna ipek sütür ile işaret kondu ve bu sayede ikinci eksplorasyonda hasarlı sahanın kolaylıkla tespiti temin edildi.

Ayrıca siyatik sinir eksize edilirken bu işaretli bölgeye dikkat edildi ve hazırlanan histopatolojik preparatlarda iğnenin hasar bırakıp bırakmadığını daha kolay incelenmesi temin edildi. Dokular kapatılarak operasyon sonlandırıldı. Tüm cerrahi işlemler uygulanırken rat anatomisi atlası kullanıldı (66).

Denekler post-operatif dönemde tek tek muhafaza edildikleri kafeslerde, normal oda sıcaklığında, günlük povidon iyot ile pansumanları yapılarak veteriner hekim kontrolünde tutuldular. Proflaktik antibiyotik olarak yeme karıştırılmış vaziyette amoksisilin klavulonik asid verildi. Günlük beslenmeleri ve su ihtiyaçları karşılandı.



Şekil 14: Endonöral kompartmana ilaç enjeksiyonu.

İlk operasyondan 14 gün sonra denekler reeksplere edildi. Ortaya çıkartılan siyatik sinirde EMG kaydı ile üçüncü amplitüd değerleri tespit edildi.

3.2. Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen denekler nörolojik muayene (lokomotor muayene), elektrofizyolojik inceleme ve histopatolojik inceleme ile değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiki olarak analiz edildi.

Nörolojik değerlendirme operasyon öncesi tüm deneklerin nörolojik olarak intak olduğunun tespitinden sonra walking track analizi, düşük ayak gelişimi, ekstansör postural thrust (EPT)'a göre yapıldı. Elektrofizyolojik olarak deneklerin birinci ve ikinci siyatik sinir eksplorasyonlarında amplitüd ölçümleri yapıldı. Histopatolojik olarak deneklerden elde edilen siyatik sinir numunelerinden hazırlanan preparatlarında sağlıklı sinir morfolojisi, inflamasyon, ödem ve konjesyonu göstermek maksadıyla hematoksilin – eozin (H & E) ile boyama, perinöral fibrozisi göstermek maksadıyla masson trichrome ile boyama ve Wallerian dejenerasyonu göstermek maksadıyla toluidine blue ile boyama yapıldı ve ışık mikroskopunda preparatlar bağımsız 2 patolog tarafından değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiki değerlendirmesi için IBM – SPSS for Windows 19.0 programı kullanıldı.

2 haftalık deney süresince deney gruplarında toplam 12 rat (3 adet SHAM grubu, 3 adet penisilim grubu, 3 adet diklofenak grubu ve 3 adet deksametazon) grubu anestezi ajana bağlı gelişen respiratuar arrest nedeni ile öldü. Ölen deneklerin çalışmamızı istatistiki olarak etkilemeyeceğinden yerlerine yeni denek konulmadı. 2 hafta sonunda sağ olup tüm deney aşamalarından geçen denekler karbonmonoksit kutusu kullanılarak uyutuldu. Karbon monoksit kutusu ilk kez 1920 yılında ABD'de idam maksadıyla kullanılmaya başlanmış, 3. Reich döneminde toplu katliamlar için kullanılmış akabinde peyderpey kullanım kolaylığı nedeniyle deneysel uygulamalarda yer bulmuştur.

3.2.1. Fonksiyonel Değerlendirme

Deneklerin fonksiyonel değerlendirmelerinde operasyon öncesinde nörolojik olarak intakt oldukları teyit edildi. İlk cerrahi işlem sonrasında ve ikinci cerrahi işlem öncesinde deneklerde ve ekstansör postural thrust ölçümü yapıldı ve sonuçlar kaydedildi. İkinci cerrahi işlem öncesinde düşük ayak varlığı bakıldı ve walking track analizi yapıldı.

3.2.1.1 Yürüme Testi ve Düşük Ayak

Ratların yürüme değerlendirmesi için karanlık bir kutu ile son bulan 42 cm boyunda, 8,2 cm eninde bir parkur oluşturuldu. Deneklerin arka ekstremitelerinin plantar yüzeyleri mürekkep ile boyandı ve enjeksiyon hasarı yapılan ekstremitenin bıraktığı iz incelendi (Şekil 15, 16). 2 haftalık süre sonunda ikinci siyatik sinir eksplorasyonundan önce deneklerde düşük ayak gelişimi değerlendirildi. Bacak sürüklemenin ve düşük ayağın varlığı istatistiki olarak incelendi ve elektronörofizyolojik değerlendirmeyle korelasyonuna bakıldı.



Şekil 15: Karanlık oda ile biten yürüme parkuru.

3.2.1.2. Basma Kuvveti

Deneklerin motor performansları 1995 yılında Thalhammer ve ark. Tarafından geliştirilen Extensor Postural Thrust (EPT) testi ile değerlendirildi. Arka bacaklar hariç ratın tüm vücudu cerrahi bir havlu ile sarıldı. Dijital hassas bir terazi kullanılarak deneklerin arka bacaklarındaki basma kuvveti gram olarak preoperatif ve postoperatif 15. günde ölçüldü (Şekil 17). Postoperatif erken dönemde EPT

ölçümü operasyon ağrısı nedeniyle doğru netice veremeyeceği için uygulanmadı. Neticede çıkan farklar istatistiki olarak incelendi ve elektromyografi neticeleri arasında istatistiki korelasyon bakıldı (67, 68).



Şekil 16: Ratların arka ekstremitelerinin boyanması ve sağlıklı ratın yürüme parkurunda bıraktığı iz.



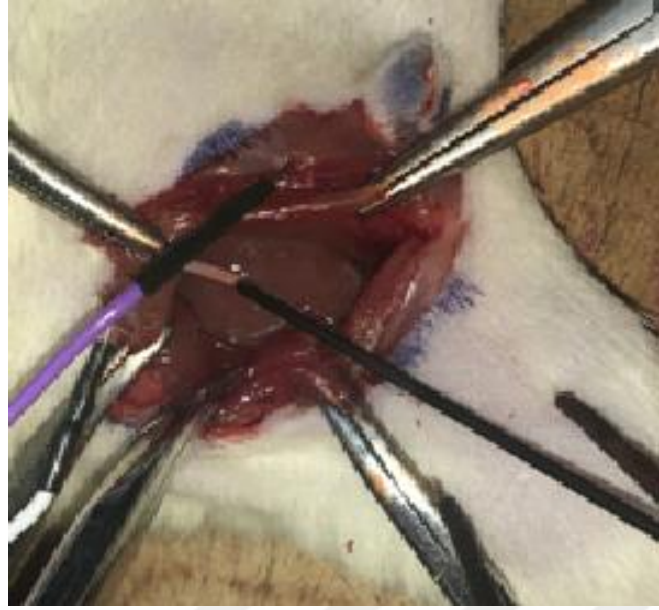
Şekil 17: Ektansör Postural Thrust (EPT) testi için kullanılan hassas teraziler.

3.2.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

İlk cerrahi işlemde ilaç enjeksiyonu öncesinde ve hemen sonrasında ve de 2 hafta sonra denekler sakrifiye edilmeden önce EMG kaydı yapıldı. Elektrofizyolojik değerlendirme için Cadwell Cascade Elite marka 32 kanallı elektronöromonitörizasyon cihazı kullanıldı (Şekil 18). EMG kaydının olumsuz etkilenmesinin önüne geçmek için anestezi ajan intraperitoneal olarak tatbik edildi. Gastrocnemius kasının üzerine ve Aşil tendonu üzerine aktif iğne elektrodlar yerleştirildi. Topraklama elektrodu priformis kasına yerleştirildi. Elektrodlar bakır kablo ile bağlanan paslanmaz çelikten 13 mm'lik uçlara sahipti. Serbest monopolar elektrot ile siyatik sinire direkt temas edilerek uyarı verildi ve EMG kaydı alındı (Şekil 19). Ekstremitelerin soğuyup yanlış nöromonitör kaydı alınmasını önlemek maksadı ile 60W ampul ile ısıtıldı.

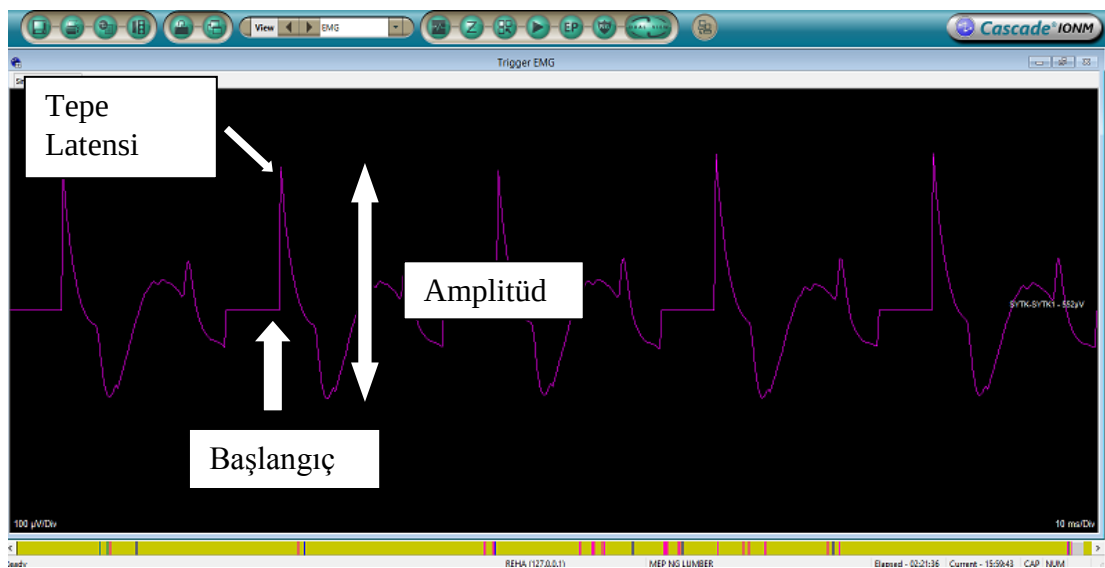


Şekil 18: Elektronöromonitörizasyon cihazı.



Şekil 19: Serbest monopolar probe ile siyatik sinirde amplitüd ölçümü.

Aktif serbest elektrod ile referans ve topraklama elektrotlarının mesafesi 1 cm olarak her denekte sabit tutuldu. EMG cihazının filtre ayarı 20 Hz ile 2000 Hz aralığında tutuldu. Süpürme hızı 10 msn olarak yarlandı. Uyarı sonrası izoelektrik noktadan ilk sapma başlangıç latensi (msn), aksiyon potansiyelinin maksimum noktası tepe latensi (msn) ve maksimum latensteki tepeler arasındaki fark amplitüd (μV) olarak tespit edildi (Şekil 20).

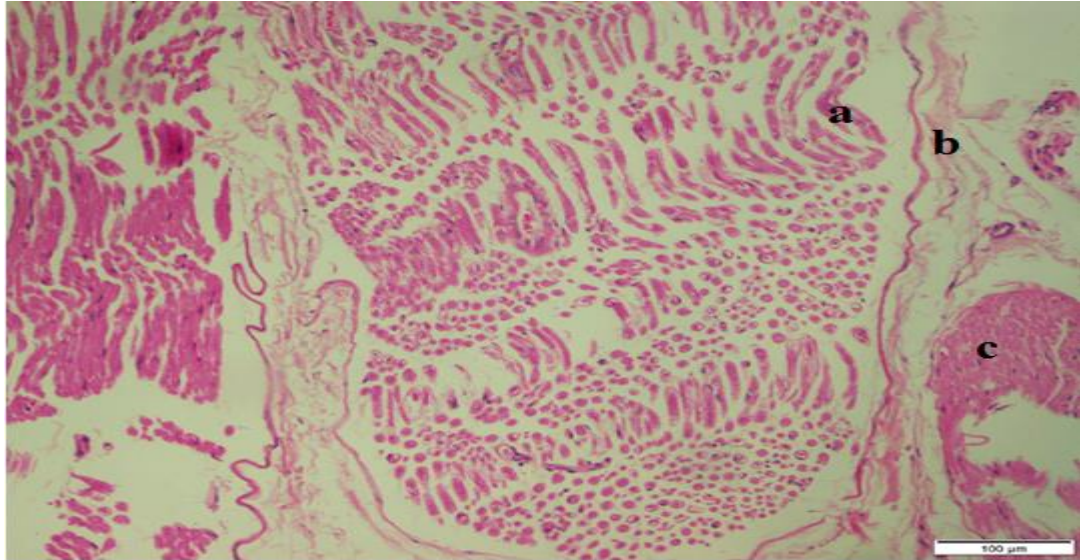


Şekil 20: Sinir elektriki uyarımı sonucu oluşan grafik.

Pre operatif, postoperatif ve 2 hafta sonraki EMG kayıtları amplitüd değerleri bakımından istatistiki olarak değerlendirildi. EMG ölçümünü yapan teknisyene hangi deneğin hangi gruptan olduğunu bilgisi verilmedi.

3.2.3. Histopatolojik Değerlendirme

15 günün sonunda nihai elektrofizyolojik değerlendirmeye müteakip tüm grupların denekleri reeksplere edildi. Siyatik sinirler bilhassa enjeksiyon yapılan orta kısma hasar vermeksizin eksize edildi. Her deneğe ait sinir dokuları, %10'luk formalin solüsyonu bulunduran ayrı ayrı kaplara konuldu. Solüsyon içinde bir gün bekletilen sinir dokuları, transvers olarak alınan kesitlerle örneklendirildi. Her deneğe ait sinir dokusunun tamamı ardışık kesitlerle örneklendirildi. Örneklemeler her denek için ayrı parafin bloklar haline getirildi. Takip cihazında (Thermo Fisher Scientific marka, Shandon Excelsior ET model takip cihazı) 14 saat süren takip işlemleri ardından dokular parafin blok haline getirilerek; her bir hayvana ait parafin bloktan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Preparatlar lam üzerine alınan kesitler hematoxilen - eozin boyası ile boyandı (Şekil 21).



Şekil 21: Kontrol grubuna ait siyatik sinir kesiti. Endonöral kompartmanda gruplanmış fasiküller (a), etrafını çevreleyen perinörium (b) ve besleyici vasküler yapı (c) görülmektedir. (H&E boyama x40 büyütme)

Hazırlık aşamaları ardından elde edilen preparatlar birbirinden habersiz iki patolog tarafından ışık mikroskopunda (Zeiss Scope A1, Almanya) değerlendirildi. Hazırlanan preparatlarda perinöral / intranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu, perinöral ödem, fibrozis ve Wallerian dejenerasyon incelendi. Elde edilen verileri değerlendirirken Yarar ve Faroni'nin belirlemiş oldukları kriterler doğrultusunda modifiye edilmiş bir histopatolojik gradeleme sakalası kullandık (Tablo 5) (69, 70).

Tablo 5: Modifiye Histopatolojik Skorlama Kriterleri

Skor	Kriter (Kesit alanda, x40 büyütmede)
<i>Fibrozis</i>	
Grade 1	< 150 fibroblast
Grade 2	100 – 150 fibroblast
Grade 3	> 150 fibroblast
<i>Wallerian dejenerasyon</i>	
Grade 1	< % 25 dejenerasyon
Grade 2	% 25 - % 75 dejenerasyon
Grade 3	> % 75 dejenerasyon
<i>Ödem</i>	
Grade 1	< % 25 ödem
Grade 2	% 25 - % 75 ödem
Grade 3	> % 75 ödem
<i>İnflamatuvar hücre infiltrasyonu</i>	
Grade 1	0 – 10 nötrofil
Grade 2	10 – 50 nötrofil
Grade 3	> 50 nötrofil

Perinöral fibrozis Masson Trichrome boyası ile değerlendirildi. Masson Trichom histokimyasal boya uygulama basamakları şu şekilde gerçekleştirilir. 5 mikron kalınlığında kesitler alınıp deparafinizasyon işlemi uygulanır. Örneklerle

Hematoksilen damlatılır, 3 dk bekletilir ve su ile yıkanır. Önceden hazırlanmış çalışma solusyonu damlatılır (Çalışma solusyonu: -% 1 lik asetik asit içinde % 0,5 Panceau 2R ile -% 1 lik asetik asit içinde % 0,5 acidfuchsin eşit olarak karıştırılarak elde edilmiştir.), 3 dk beklenir ve su ile yıkanır. Devamında % 1 lik fosfomolibdik asit damlatılıp 5 dk bekletilir, su ile yıkanır. % 2'lik Light green damlatılır, 1dk beklenir ve su ile yıkanır. Alkol ve ksilol işlemlerinden sonra lam lamel ile kapatılır. Bu uygulama ardından elde edilen kesitler, aynı derecelendirme (grade) sistemi uygulanarak sonuçlar not edildi.

Sinirlerdeki Wallerian Dejenerasyon Toluidine Blue ile boyanan prepatlarda incelendi. Aynı derecelendirme sistemi ile skala oluşturuldu. 5 mikron kalınlığında kesitler alınır ve mütabiken deparafinizasyon işlemi yapılır. %2'lik toluidin blue çözeltisi damlatılır, 2-3 dk beklenip su ile yıkanır. Alkol ve ksilol işlemlerinden sonra lam lamel ile kapatılır. Hazırlanan preparatlar Carl Zeiss marka Axio Scope.A1 model polarize ışık mikroskopunda 40X ve 60X büyütmelemlerde incelendi ve modifiye derecelendire istemine tabi tutuldu.

3.2.4. İstatistiki Analiz

Tüm istatistiki analizler IBM – SPSS for Windows 19.0 ile yapıldı. Tüm parametrelerin değerdendirilmesinde One Way Anova değerdendirme yönteminin Tukey HSD testi tatbik edildi. P değerdinin 0,05'ten küçük olduğu sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon incelemelerinde Pearson Ki – kare ve ANOVA testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Değerdendirilmesi

Kontrol Grubu: Deneklerin siyatik sinirleri makroskopik olarak ortalama 1,3 cm uzunluğunda ve ortalama 1 mm kalınlığında idi. Rengi beyaz ve perinöryum ince ve longitudinal istikamette hafif esnek idi. Mikroskopik olarak 2 ayrı membranla ayrılan n. tibialis ve n. fibularise ait fasikül demetlerini içeren lifler mevcut idi. İki lif arasında gevşek bir bağ dokusu mevcut idi. Kontrol grubundan 2 deneğe sakrifiye

edilmeden önce siyatik sinirlerine 30G iğne sadece batırıldı. Mikroskopik inceleme için özellikle bu bölgeden ince kesitler alındı ancak herhangi bir hasar gözlenmedi.

Epinöral SHAM Grubu: Epinöral bölgeye serum fizyolojik tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ortalama EPT farkı 2 gr olarak tespit edildi (Tablo 6). Düşük ayak gelişmedi ayak sürüklenme testi neticesi menfi idi. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında belirgin bir amplitüd düşüşü saptanmadı. Histopatolojik incelemede makroskopik olarak kontrol grubuna göre tek fark sinir etrafında izlenen konjesyondur. Mikroskopik açıdan ise epinöral mesafeye serum fizyolojik enjekte edilen tüm deneklerde Grade 1 ve 2 perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perinöral konjesyon izlendi, perinöral fibrozis gözlenmedi. İntranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 0 ve 1 düzeyinde kaldı.

Tablo 6: SHAM Grubu EPT Sonuçları.

	Preop (gr.)	Postop 1. Saat (gr.)	Postop 2. Hafta (gr.)
Epinöral	30	30	25
	30	30	29
	27	25	27
	34	33	30
	28	28	28
Endonöral	24	23	21
	30	30	29
	27	26	26
	25	25	25
	31	31	31
İntrafasiküler	28	26	24
	25	24	22
	33	32	33
	24	22	22
	28	27	25
	27	27	25

Endonöral SHAM Grubu: Endonöral bölgeye serum fizyolojik tatbik edilen deneklerde deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ortalama EPT farkı 1 gr olarak tespit edildi (Tablo 6). Düşük ayak gelişmedi ve ayak sürükleme testi menfi idi. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında belirgin bir amplitüd düşüşü saptanmadı ve istatistiki olarak da anlamlı değildi ($p>0,05$). Histopatolojik incelemede makroskopik olarak kontrol grubuna göre fark gözlenmedi. Mikroskopik olarak ise endonöral mesafeye serum fizyolojik enjekte edilen tüm deneklerde Grade 0, 1 ve 2 perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem izlendi. Perinöral fibrozis, intranöral konjesyon ve intranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon da Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde izlendi.

Tablo 7: SHAM Grubu Amplitüd Değerleri.

	1. Ölçüm (mV.)	2. Ölçüm (mV.)	3. Ölçüm (mV.)
Epinöral	721	552	529
	878	783	736
	649	578	597
	717	611	600
	816	747	741
Endonöral	529	290	311
	748	700	690
	616	600	597
	362	280	279
	641	616	606
İntrafasiküler	200	176	160
	864	716	690
	552	547	546
	369	303	297
	581	497	466
	716	608	567

İntrafasiküler SHAM Grubu: Fasikül içine serum fizyolojik tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ortalama EPT farkı 2,3 gr olarak tespit edildi. Düşük ayak gelişmedi ve ayak sürüklenme testi menfi idi. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7). Histopatolojik incelemede makroskobik olarak kontrol grubuna göre farz gözlenmedi. Mikroskobik olarak ise fasikül içine serum fizyolojik enjekte edilen tüm deneklerde Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde perinöral ve intranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu, perinöral ödem, perinöral fibrozis, intranöral konjesyon ve Wallerian dejenerasyon gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 8: Serum Fizyolojik Tatbiki Sonucu Histopatolojik Gradeleme.

	Perinöral inf. Hücre	Perinöral Ödem	Perinöral Fibrozis	İntranöral İnf. hücre	Wallerian Dejenerasyon
Epinöral	1	1	0	1	2
	2	1	0	0	2
	1	1	0	0	1
	1	2	0	0	2
	2	1	0	0	1
Endonöral	0	1	1	1	1
	1	1	1	1	1
	1	1	1	0	1
	1	1	2	0	1
	1	1	1	0	1
İntrafasiküler	1	1	0	1	1
	0	1	0	2	1
	0	0	0	1	1
	1	0	0	2	0
	1	0	0	1	0
	1	1	0	1	0

Epinöral Penisilin Grubu: Epinöral mesafeye Benzatil Penisilin G tatbik edilen deneklerde EPT testinde de istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ortalama EPT farkı 0,5 gr olarak tespit edildi (Tablo 9). Düşük ayak gelişmedi ve ayak sürüklenme testi menfi idi. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10). Histopatolojik incelemede makroskopik olarak sinirin etrafı hemorajik görünümde ve ödemli idi. Mikroskopik olarak ise epinöral mesafeye Benzatil Penisilin G enjekte edilen tüm deneklerde Grade 2 ve 3 düzeyinde perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu, perinöral ödem ve perinöral konjesyon gözlemlendi. Perinöral fibrozis tespit edilmedi. İntranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 0 ve 1 düzeyinde tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 9: Penisilin Grubu EPT Sonuçları.

	Preop (gr.)	Postop 1.saat (gr.)	Postop 2. Hafta (gr.)
Epinöral	23	22	22
	29	28	28
	24	24	23
	27	27	27
	29	29	29
	31	31	31
Endonöral	33	28	26
	28	25	24
	27	25	25
	31	30	27
İntrafasiküler	25	17	17
	32	19	15
	28	19	16
	28	17	15
	33	20	17

Endonöral Penisilin Grubu: Endonöral mesafeye Benzatil Penisilin G tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Ortalama EPT farkı 4,2 gr olarak tespit edildi. Deneklerde düşük ayak ve ayak sürüklenme gelişti. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 1. ve 3. ölçümler arasında istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü saptandı ($p<0,05$). Histopatolojik incelemede makroskopik olarak sinir etrafı hemorajik, sinirin kendisi soluk, kalınlaşmış ve ödemli görünümde idi. Mikroskopik olarak ise endonöral mesafeye Benzatil Penisilin G enjekte edilen tüm deneklerde Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem gözlemlendi. Perinöral fibrozis Grade 3 düzeyinde idi. İntranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 0 ve 1 düzeyinde tespit edildi.

Tablo 10: Penisilin Grubu Amplitüd Değerleri.

	1. Ölçüm (mV.)	2. Ölçüm (mV.)	3. Ölçüm (mV.)
Epinöral	276	254	246
	426	417	401
	513	500	481
	687	651	642
	700	690	681
	603	597	587
Endonöral	705	515	414
	661	307	281
	749	357	271
	717	403	350
İntrafasiküler	950	835	600
	711	598	403
	685	501	265
	701	500	294
	605	419	254

İntrafasiküler Penisilin Grubu: Fasikül içine Benzatil Penisilin G tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). Ortalama EPT farkı 13,2 gr olarak tespit edildi. Deneklerde düşük ayak ve ayak sürüklenme gelişti. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü tespit edildi ($p<0,05$). Histopatolojik incelemede makroskopik olarak sinir etrafı hemorajik sinirin kendisi soluk ve ödemli görünümde idi. Mikroskopik olarak ise fasikül içine Benzatil Penisilin G enjekte edilen tüm deneklerde Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem gözlemlendi. Perinöral fibrozis tespit edilemedi. İntranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 3 düzeyinde tespit edildi.

Tablo 11: Benzatil Penisilin G Tatbiki Sonucu Histopatolojik Gradeleme.

	Perinöral inf. Hücre	Perinöral Ödem	Perinöral Fibrozis	İntranöral İnf. hücre	Wallerian Dejenerasyon
Epinöral	2	2	0	1	1
	2	2	0	1	1
	3	2	0	1	1
	3	2	0	0	1
	2	3	0	0	1
	3	2	0	1	1
Endonöral	0	1	3	2	2
	1	0	3	3	2
	1	0	3	3	2
	2	2	3	2	1
İntrafasiküler	1	1	0	3	3
	1	1	0	3	2
	1	1	0	2	3
	1	1	0	3	3
	1	0	0	3	3

Epinöral Diklofenak Grubu: Epinöral mesafeye Diklofenak sodyum tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ortalama EPT farkı 1 gr olarak tespit edildi (Tablo 12). Deneklerde düşük ayak gelişimi izlenmedi ve ayak sürüklenme testi sonucu menfi idi. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 13). Histopatolojik incelemede makroskopik olarak kontrol grubuna göre fark gözlenmedi. Mikroskopik olarak ise epinöral mesafeye Diklofenak sodyum enjekte edilen tüm deneklerde Grade 1 ve 2 düzeyinde perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu perinöral ödem gözlemlendi. Perinöral fibrozis tespit edilemedi. İntranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 12: Diklofenak Sodyum Grubu EPT Sonuçları.

	Preop (gr.)	Postop 1. Saat (gr.)	Postop 2. Hafta (gr.)
Epinöral	29	29	29
	24	24	24
	25	24	24
	30	29	28
	29	28	27
Endonöral	31	30	29
	32	30	28
	25	24	23
	23	23	23
	27	26	26
İntrafasiküler	29	26	19
	29	24	22
	23	17	16
	27	27	29
	27	20	17

Endonöral Diklofenak Grubu: Endonöral mesafeye Diklofenak sodyum tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ortalama EPT farkı 1,8 gr olarak tespit edildi. Düşük ayak gelişmedi ve ayak sürüklenme testi sonucu menfi idi. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü tespit edilmedi ($p>0,05$). Histopatolojik incelemede makroskopik olarak kontrol grubuna göre fark gözlenmedi. Mikroskopik olarak ise endonöral mesafeye Diklofenak sodyum enjekte edilen tüm deneklerde Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem gözlemlendi. Perinöral fibrozis, intranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde tespit edildi.

Tablo 13: Diklofenak Sodyum Grubu Amplitüd Değerleri.

	1. Ölçüm (mV.)	2. Ölçüm (mV.)	3. Ölçüm (mV.)
Epinöral	603	599	600
	597	590	685
	601	554	513
	399	360	355
	416	399	375
Endonöral	986	749	689
	702	455	451
	700	632	597
	455	439	430
	551	511	489
İntrafasiküler	900	818	696
	608	571	415
	737	681	600
	467	311	303
	881	600	583

İntrafasiküler Diklofenak Grubu: Fasikül içine Diklofenak sodyum tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). Ortalama EPT farkı 6,4 gr olarak tespit edildi. Deneklerde düşük ayak ve ayak sürüklenme gelişti. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü tespit edildi ($p<0,05$). Histopatolojik incelemede makroskopik kontrol grubuna göre fark gözlenmedi. Mikroskopik olarak ise fasikül içine Diklofenak sodyum enjekte edilen tüm deneklerde Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem gözlemlendi. Perinöral fibrozis tespit edilemedi. İntranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 1, 2 ve 3 düzeyinde tespit edildi.

Tablo 14: Diklofenak Sodyum Tatbiki Sonucu Histopatolojik Gradeleme.

	Perinöral İnf. Hücre	Perinöral Ödem	Perinöral Fibrozis	İntranöral İnf. hücre	Wallerian Dejenerasyon
Epinöral	2	1	0	1	1
	2	1	0	1	1
	1	1	0	0	2
	1	1	0	0	1
	1	1	0	1	0
Endonöral	0	1	2	2	1
	2	0	2	2	0
	1	0	1	1	1
	0	1	1	1	2
	0	1	2	2	1
İntrafasiküler	0	1	0	2	2
	0	1	0	2	2
	1	1	0	2	1
	0	1	0	2	3
	1	2	0	3	3

Epinöral Deksametazon Grubu: Epinöral mesafeye Dekzametazon tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ortalama EPT farkı 1 gr olarak tespit edildi (Tablo 15). Düşük ayak gelişmedi ve ayak sürüklenme testi sonucu menfi idi. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 16). Histopatolojik incelemede makroskopik olarak kontrol grubuna göre fark izlenmedi. Mikroskopik olarak ise epinöral mesafeye Deksametazon enjekte edilen tüm deneklerde Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem gözlemlendi. Perinöral fibrozis tespit edilmedi. İntranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 0 ve 1 düzeyinde tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 15: Deksametazon Grubu EPT Sonuçları.

	Preop (gr.)	Postop 1. Saat (gr.)	Postop 2. Hafta (gr.)
Epinöral	23	23	23
	29	29	29
	29	28	27
	25	24	24
	28	27	26
Endonöral	29	27	27
	22	22	22
	23	23	23
	30	28	26
	30	29	27
İntrafasiküler	33	30	29
	28	28	27
	31	25	22
	29	25	20
	28	22	20

Endonöral Deksametazon Grubu: Endonöral mesafeye Dekzametazon tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ortalama EPT farkı 2,1 gr olarak tespit edildi. Düşük ayak gelişmedi ve

ayak sürüklenme testi sonucu menfi idi. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü tespit edilmedi ($p>0,05$). Histopatolojik incelemede makroskopik olarak kontrol grubuna göre fark gözlenmedi. Mikroskopik olarak ise endonöral mesafeye Deksametazon enjekte edilen tüm deneklerde Grade 0 ve 1 düzeyinde perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem gözlemlendi. Perinöral fibrozis, intranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 0 ve 1 düzeyinde tespit edildi.

Tablo 16: Deksametazon Grubu Amplitüd Değerleri.

	1. Ölçüm (mV.)	2. Ölçüm (mV.)	3. Ölçüm (mV.)
Epinöral	336	314	310
	621	600	595
	514	498	404
	619	607	600
	701	675	651
Endonöral	991	874	800
	283	254	250
	441	411	411
	681	581	543
	505	455	432
İntrafasiküler	637	399	381
	507	436	431
	600	400	387
	387	303	287
	524	231	222

İntrafasiküler Deksametazon Grubu: Fasikül içine Dekzametazon tatbik edilen deneklerde EPT testinde istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ortalama EPT farkı 4 gr olarak tespit edildi. Düşük ayak gelişmedi ve ayak sürüklenme testi sonucu menfi idi. Siyatik sinirde elektrofizyolojik çalışma sonucunda 1. ve 2. ölçümler ve 2. ve 3. ölçümler arasında rakamsal farklar görülse dahi istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü tespit edilmedi ($p>0,05$). Histopatolojik incelemede makroskopik olarak kontrol grubuna göre fark gözlenmedi. Mikroskopik olarak ise endonöral mesafeye Deksametazon enjekte edilen tüm deneklerde Grade 0 ve 1 düzeyinde perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem gözlemlendi. Perinöral fibrozis görülmedi. İntranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve Wallerian dejenerasyon Grade 0, 1 ve 2 düzeyinde tespit edildi. Tablo 15, 16 ve 17’de Deksametazon grubu deney sonuçları sunulmuştur.

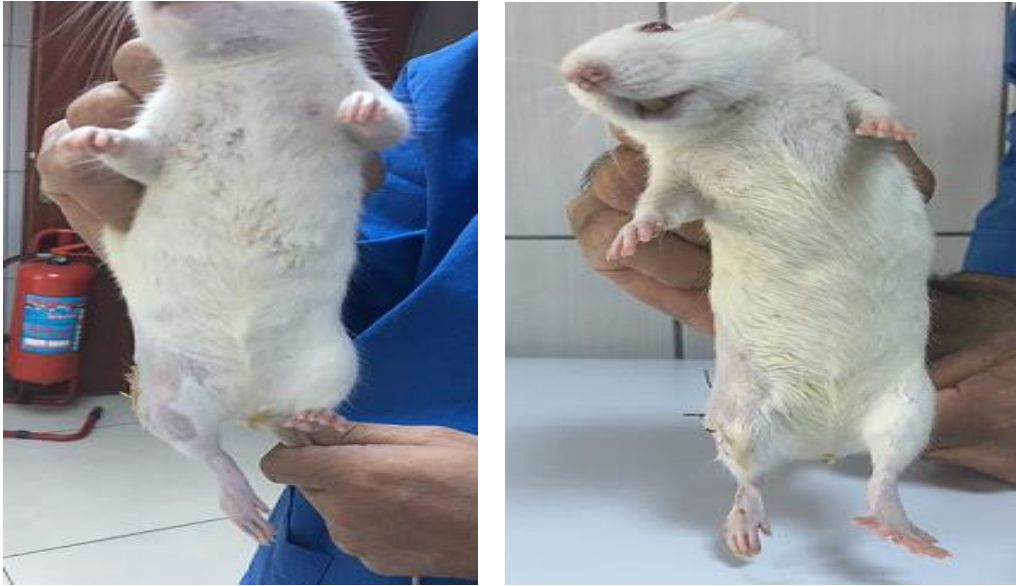
Tablo 17: Deksametazon Tatbiki Sonucu Histopatolojik Gradeleme.

	Perinöral inf. Hücre	Perinöral Ödem	Perinöral Fibrozis	İntranöral İnf. hücre	Wallerian Dejenerasyon
Epinöral	1	1	0	0	0
	0	1	0	0	1
	0	0	0	0	1
	0	1	0	1	1
	1	0	0	1	1
Endonöral	0	1	1	1	1
	0	1	0	1	1
	1	0	0	1	1
	1	0	0	1	0
	1	1	1	0	0
İntrafasiküler	1	1	0	1	1
	0	1	0	0	2
	0	0	0	0	1
	0	0	0	1	1

4.2. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME BULGULARI

Endonöral ve fasikül içi Benzatil Penisilin ve Diklofenak Sodyum enjeksiyonu yapılan tüm deneklerde 2 hafta sonunda düşük ayak gelişti (Şekil 22 ve 23) ve ayak sürüklenme testi müspetti (Şekil 24) ve istatistiki olarak da anlamlı idi ($p<0,05$).

Epinöral mesafeye enjekte edilen tüm farmakolojik ajanların değerlendirmesinde preoperatif ve post – operatif EPT ölçümlerinde istatistiki bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Endonöral enjeksiyon sonrası yapılan EPT mukayesesinde ise özellikle Benzatil Penisilin G grubunda matematiksel bir fark olsa dahi istatistiki önem arz etmemiştir ($p>0,005$). Fasikül içi enjeksiyon sonrasında Benzatil Penisilin G'nin hem endonöral enjeksiyon grubunda hem de her üç mesafeye yapılan enjeksiyonlar içinde yapılan değerlendirmesi istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Öte yandan Benzatil Pensilin G kadar olmasa dahi Diklofenak Sodyumun da EPT değerleri istatistiki ehemmiyet arz etmektedir ($p<0,005$). Ayrıca fasikül içi enjekte edilen Dekzametazon'un 2. EPT ölçümleri ile diğer ajanların epinöral ve endonöral mesafelere tatbiki neticesinde elde edilen EPT değerleri ile mukayesesinde de istatistiki olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır ($p<0,05$).



Şekil 22: İntrafasiküler diklofenak sodyum tatbik edilen ratlarda gelişen düşük ayak.



Şekil 23: Endonöral ve fasikül içi benzatil penisilin G tatbik edilen ratlarda gelişen düşük ayak.



Şekil 24: Ayak sürüklemeye testinin müspet sonucu.

Easas nöral hasar ve ortaya çıkan klinik bozukluklar ile ilikili olan Wallerian dejenerasyon ve perinöral fibrozise en çok fasikül içi ve endonöral tatbik edilen Benzatil Penisilin G ve fasikül içi tatbik edilen Diklofenak sodyumun eden olduğu neticesi istatistiki olarak ayak sürüklemeye ve düşük ayak varlığı testleriyle korole idi (Tablo 18, 19, 20).

Tablo 18: Ayak Sürüleme ve Düşük Ayak – Wallerian dejenerasyon Korelasyonunun İstatistiki Anlamlılığı.

Uygulanan Koreleasyon Testi	Value	df	Asymp. Sig.
Pearson Chi-Square	23,076	3	,000
Likelihood Ratio	22,629	3	,000
Linear-by-Linear	19,830	1	,000

Tablo 19: Ayak Sürüklenme ve Düşük Ayak – Perinöral Fibrozis Korelasyonunun İstatistiki Anlamlılığı

Uygulanan Koreleasyon Testi	Value	df	Asymp. Sig.
Pearson Chi-Square	17,509	3	,001
Likelihood Ratio	18,562	3	,000
Linear-by-Linear	3,526	1	,060

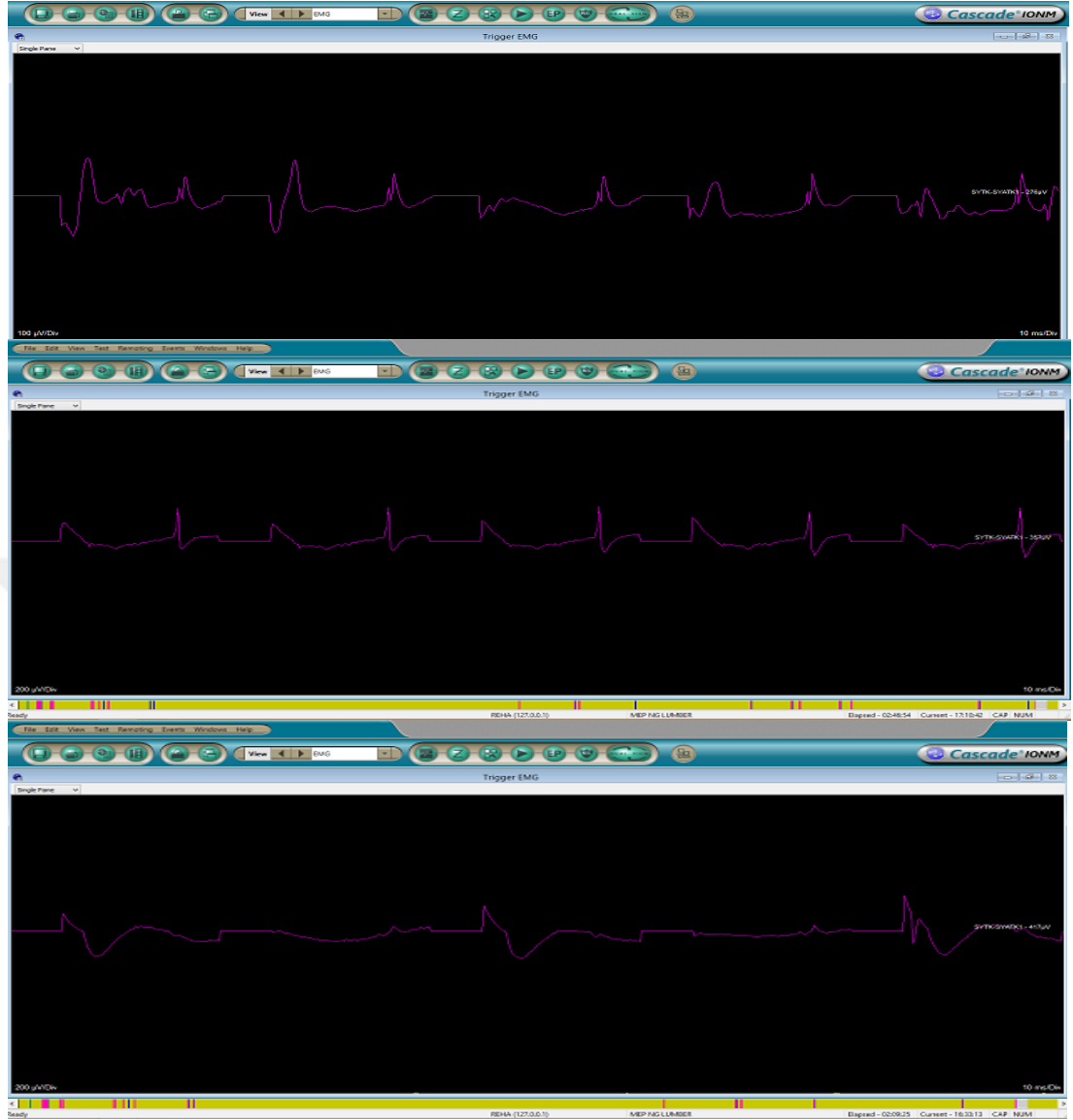
Tablo 20: A; 1. ve 2. Ölçüm farkı, B; 1. ve 3. Ölçüm Farkları ‘nın ANOVA Testinde Anlamlılığı ve Ortalamalar. C: EPT Testinin 1. ve 3. Ölçüm Farkı.

Gruplar	df	Mean Square	F	Sig.
Gruplar arası	11	30008,677	6,115	,000
A Grup içi	49	4907,341		
Toplam	60			
Gruplar arası	11	83039,634	12,625	,000
B Grup içi	49	6577,341		
Toplam	60			
Gruplar arası	11	68,033	11,993	,000
C Grup içi	49	5,673		
Toplam	60			

4.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları

Elektrofizyolojik incelemede elde edilen motor aksiyon potansiyeli değerleri milivolt (mV) cinsinden amplitüdler halinde iğne elektrot ölçüm sonuçları olarak tasnif edildi. Herhangi bir farmakolojik ajan tatbik edilmeksizin, siyatik sinir eksplore edildiğinde elde edilen ilk amplitüd değeri 1. ölçüm olarak adlandırıldı ve farmakolojik ajanın perinöral, endonöral ve fasikül içi tatbiklerini mütabiken yapılan erken dönem ölçümü 2. ölçüm olarak kaydedildi. Deneyin son aşamasında 2 hafta sonra re – eksplorasyon yapıldığında akabinde alınan amplitüd değerleri 3. ölçüm olarak kaydedildi. Her 3 ölçümden elde edilen bütün veriler istatistiki olarak incelendi ve fonksiyonel değerlendirme ile korelasyonuna bakıldı.

Epinöral mesafeye tatbik edilen farmakolojik ajandan sonra deneklerin ölçülen amplitüd değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Endonöral mesafeye tatbik edilen farmakolojik ajanlar değerlendirildiğinde istatistiki olarak en belirgin farkın Bentzatil Penisilin grubunda olduğu görüldü ($p<0,05$). Fasikül içi tatbik edilen ajanlarda istatistiki olarak anlamlı amplitüd düşüşü Benzatil Penisilin ve Diklofenak Sodyum'da görüldü ($p<0,05$) (Şekil 25). Tüm mesafeler ve farmakolojik ajanlar dikkate alındığında istatistiki olarak en belirgin amplitüd düşüşleri Benzatil Penisilin ve Diklofenak Sodyum gruplarında görüldü ($p<0,05$). Tüm grupların fonksiyonel ve elektrofizyolojik değerlendirmelerine ait ortalama değerlerinin mukayesesi Tablo 21 sunulmaktadır.



Şekil 25: Benzatil penisilin G'nin fasikül içi enjeksiyonları sonrası oluşan EMG değişim grafiği.

Tablo 21: Tüm Deney Gruplarının Nörolojik Muayene ve Elektrofizyolojik İnceleme Sonuçlarının Ortalama Değerlerine Ait Mukayese Tablosu.

Ana Grup	Muayene / Test		Epinöral I	Epinöral II	Endonöral I	Endonöral II	Fas. içi I	Fas. içi II
SHAM	EPT (gr)		0,6	2	0,4	1	1,1	1,3
	Düşük Ayak, Ayak Sürüklenme		Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Amplitüd (mV)	Farkları	102	115	80	80,6	72,5	92,6
Benzatil Penisilin G	EPT (gr)		0,3	0,5	2,5	4,2	10,8	13,2
	Düşük Ayak, Ayak Sürüklenme		Yok	Yok	Var	Var	Var	Var
	Amplitüd (mV)	Farkları	16	27,8	312,5	457,7	159,8	367,2
Diklofeanak Sodyum	EPT (gr)		0,6	1	1	1,8	4,2	6,4
	Düşük Ayak, Ayak Sürüklenme		Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var
	Amplitüd (mV)	Farkları	22,8	17,6	121,6	147,6	122,4	199,2
Deksametazon	EPT (gr)		0,6	1	1	2,1	3,8	6,7
	Düşük Ayak, Ayak Sürüklenme		Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Amplitüd (mV)	Farkları	19,4	46,2	94	120,1	162	172,7

4.4. Histopatolojik İnceleme Bulguları

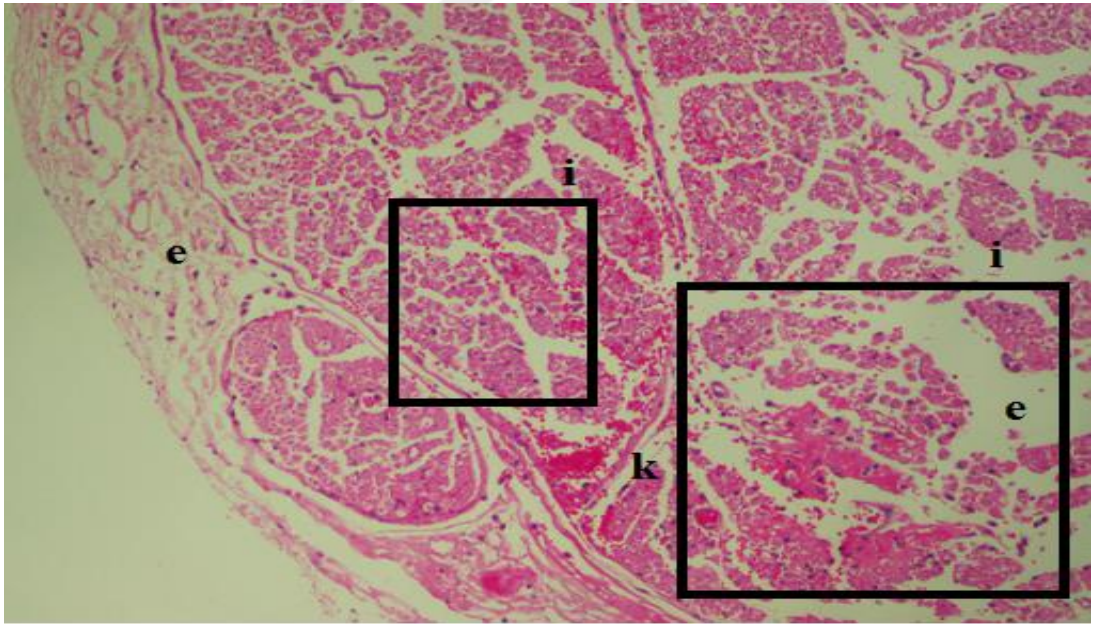
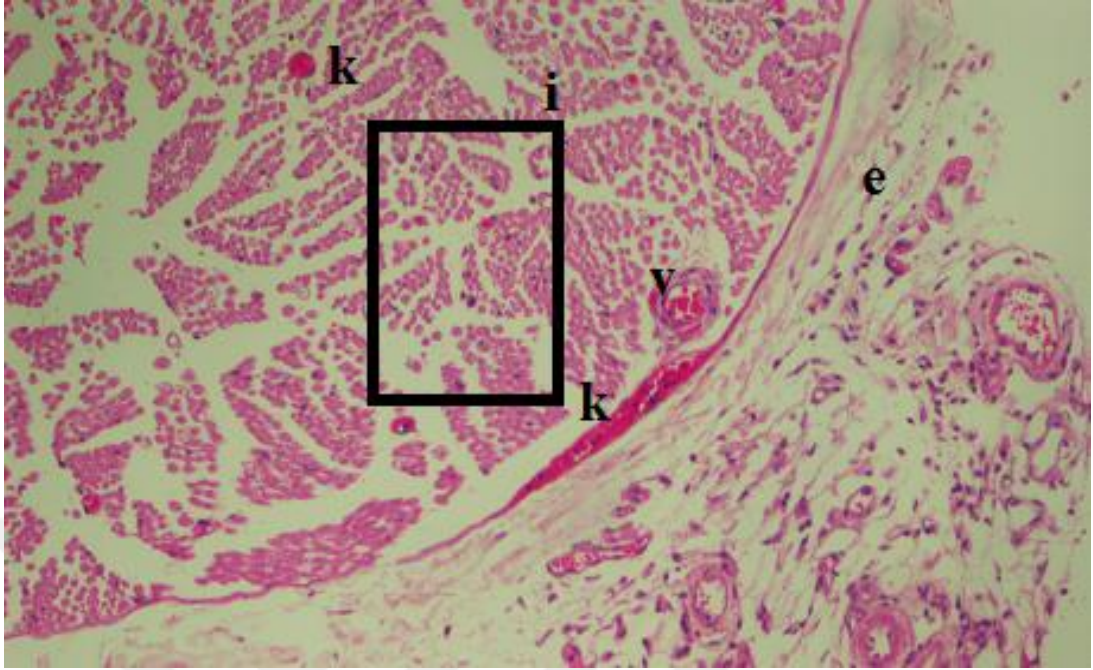
Yapılan histopatolojik incelemede en belirgin perinöral inflamasyon PNL ve lenfosit migrasyonu da dahil olmak üzere epinöral mesafeye tatbik edilen Benzatil Penisilin G deneklerinde görüldü ($p<0,05$). En az inflamasyon ise Deksametazon'un her üç kompartmana yapılan enjeksiyonları sonrası ortaya çıktı ($p<0,05$). Perinöral ödem yine en çok epinöral Benzatil Penisilin G grubunda görülürken en az Dekzametazon'un tüm gruplarında görüldü (Şekil 26).

İntranöral inflamasyon en çok endonöral ve fasikül içi enjekte edilen Benzatil Penisilin G ve diklofenak sodyum gruplarında görüldü. Değerler istatistiki olarak da anlamlı idi ($p<0,05$).

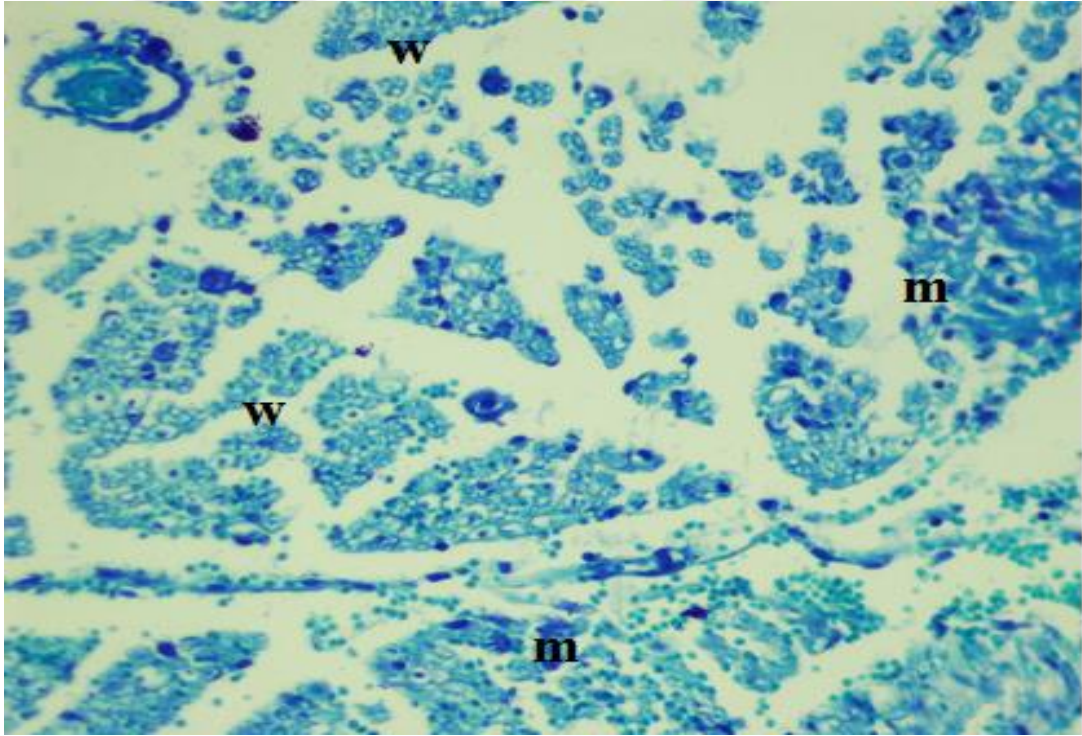
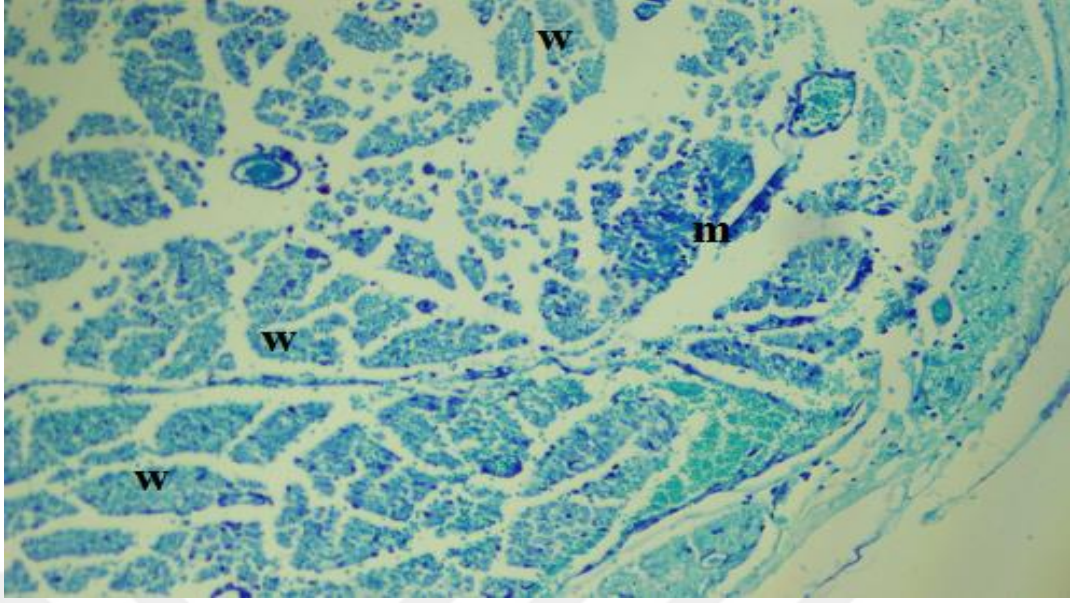
Perinöral fibrozis en yoğun endonöral enjekte edilen Benzatil Penisilin G grubunda görüldü. En az görüldüğü gruplar ise Deksametazon gruplarında ve serum fizyolojik gruplarıydı ($p<0,05$). Wallerian dejenerasyon intrafasiküler tatbik edilen Benzatil Pensilin G'de en fazla idi ($p<0,05$) Ve yine en az deksametazon grubunda Wallerian dejenerasyon gözlemlendi (Şekil 27 – 29, Tablo 22).

Tablo 22: Histopatolojik Derecelendirme Sonuçlarının ANOVA Testinde Anlamlılığı.

	F	Sig.
PNL	8,022	,000
Lenfosit	4,289	,000
Perinöral ödem	6,816	,000
İntranöral iflamasyon	14,808	,000
Perinöral fibrozis	57,059	,000
Wallerian dejenerasyon	7,474	,000



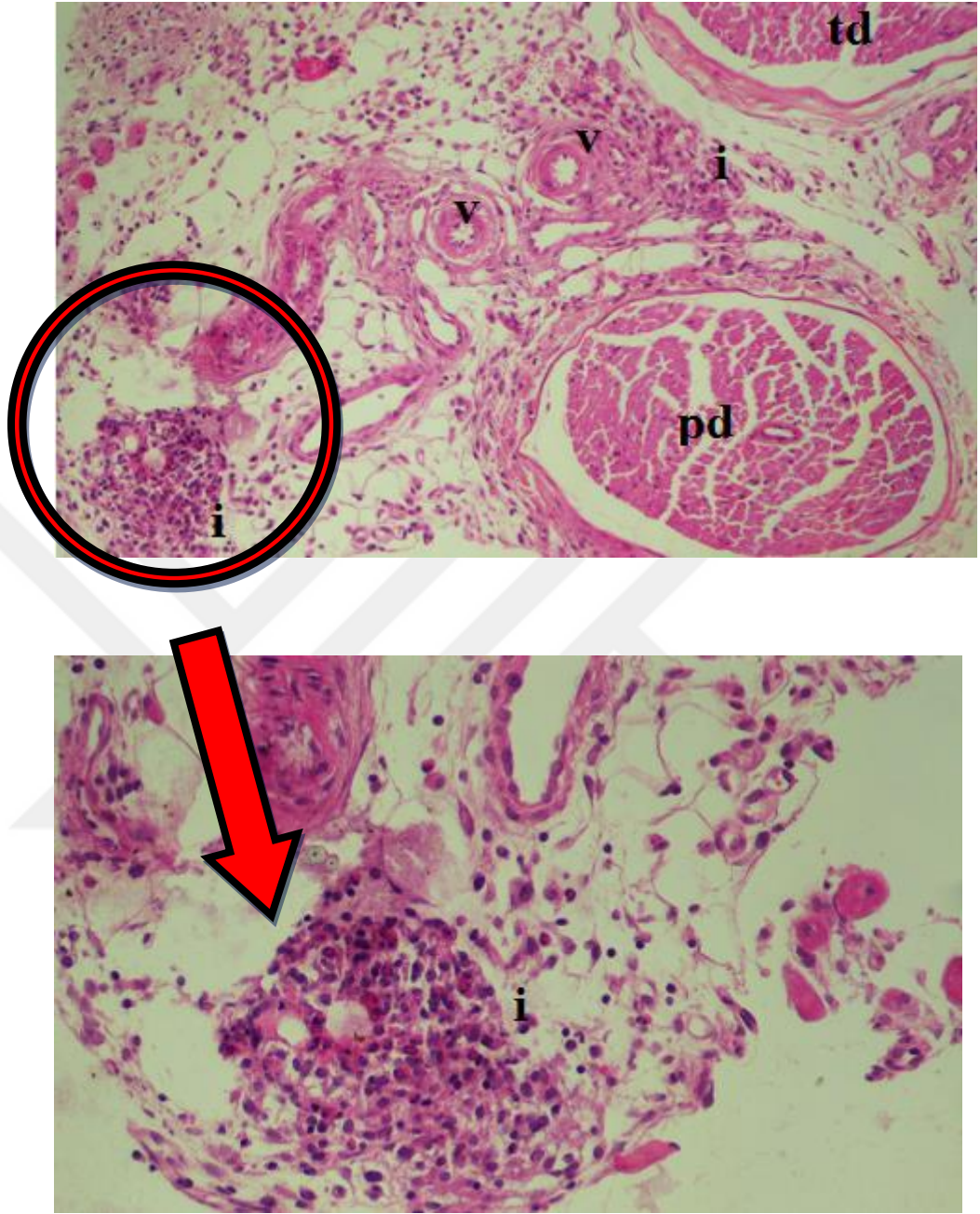
Şekil 26: Fasikül içi tatbik edilen Benzatil Penisilin G enjeksiyonu sonrasında inflamasyon ve ödem. Benzatil Penisilin G enjeksiyonu sonrası sahaya göç eden PNL'lerden oluşan intrnöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu (i), inflamatuvar yanıt sonucu meydana gelen perinöral ödem (e) ve konjesyon (k) kılıf içi vasküler yapı (v) görülmektedir. (H&E boyamada, 40x büyütme)



Şekil 27: Fasikül içi tatbik edilen Benzatil Penisilin G sonrası Wallerian dejenerasyon. Benzatil Penisilin G ile oluşan akson tahribatı, myelin kaybı (m) ile seyreden Wallerian dejenerasyon (w) görülmektedir. (Toluidin Blue boyama, x40 büyütme)



Şekil 28: Endonöral Benzatil Penisilin G sonrası fibrozis. Peroneal dalı (pd) ve tibial dalı (td) çevreleyen yoğun fibroblast proliferasyonu ile seyreden fibrozis (f) görülmektedir. (MTC boyamada, x40 büyütme)



Şekil 29: Epinöral serum fizyolojik tatbiki sonrası PNL infiltrasyonu. PNL infiltrasyonu ile seyreden perinöral bölgede inflamasyon (i) görülmektedir. (pd: peroneal dal, td: tibial dal, v: vasküler yapı) (H&E boyamada, x40 büyütme)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periferik sinir yaralanmaları nöroşirürji pratiğinde seyrek görülmeyen olgulardır. Periferik sinir yaralanmalarının en sık nedenleri travma, ezilme, basıya maruziyet, laserasyon, cerrahi işlem (femur başı ve kalça protezi ameliyatları), gerilme ve kimyasal hasardır. Kimyasal yaralanmalar içerisinde bulunan enjeksiyona bağlı nöropatilerin kesin olmamakla birlikte yıllık insidansın % 2 oranında görüldüğü bildirilmektedir (50, 51). Kline ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 230 siyatik sinir hasarı olan hastanın 136'sında etyolojik faktör gluteal intramusküler enjeksiyon olarak rapor edilmiştir (5). Enjeksiyon yaralanmalarının gerçek insidansının daha yüksek olması muhtemeldir. Enjeksiyon ve özellikle enjeksiyona bağlı sinir yaralanmalarının kayda geçirilmemesi, muhtemel legal süreçten meslektaşlarını koruma çabası ve benzer sosyo-kültürel gerçekler siyatik sinir enjeksiyon yaralanmalarının gerçek oranını maskeliyor olabilir.

Enjeksiyon nöropatileri ile en sık olarak siyatik sinir (% 55), femoral sinir (% 1) ve radyal sinirde (% 24) karşılaşılmaktadır (49). Bunun nedeni intramusküler medikasyonlardaki kas grubu tercihidir. Doğal olarak kas veya kas grubunun içinde ya da yakınında vasküler ve nöral yapılar bulunmaktadır. Bunların yer ya da traselerine dikkat edilmemesi yaralanmalara yol açabilmektedir. Nöral yaralanmaların dışında intramusküler enjeksiyonlara bağlı olarak abse, nekroz, enfeksiyon, doku tahrişi, kontraktür, hematoma, kronik ağrı, periyostit, damar ve kemik yaralanması gelişebilecek komplikasyonlardandır. Bir periferik sinirin enjeksiyona ve enjekte edilen kimyasal ajanın nörotoksik etkisine bağlı tahribatı bu komplikasyonlar arasında yüksek morbidite oranına sahip olanlardan birisidir (3, 4, 55, 56, 75).

Intramusküler enjeksiyonlar başlıca üç kas grubuna yapılmaktadır; gluteal kaslar (dorsogluteal bölge, ventrogluteal bölge), m. quadratus femoris (rektus femoris, vastus lateralis) ve m. deltoideus. Dorsogluteal bölge ve rektus femoris kasları içine yapılacak enjeksiyonların dezavantajı konforlu enjeksiyon yapılamayışı ve major nöral ve vasküler yapılara yakınlıktır (3, 79, 81). Ventrogluteal bölge ve vastus lateralis femoris, önemli anatomik yapılara uzaklığı, uygulama kolaylığı ve daha fazla hacimde ilaç alabilmeleri açısından sık tercih edilirler. Ventrogluteal

bölgedeki anatomik nirengi noktalarının (trochanter major, crista iliaca, spina iliaca anterior superior) tespiti ve palpasyonu enjeksiyon yerinin belirlenmesi intramusküler enjeksiyonun güvenilirliğini artırmaktadır. Ventrogluteal bölgenin başka bir avantajı da hastanın pozisyonuna göre yer değiştirmemesi; supine, prone, lateral pozisyonlarda uygulanabilmesiir. Fakat bunlar içinde en emniyetli enjeksiyon prone pozisyonunda yapılmalıdır (3, 81, 82).

İntramusküler enjeksiyonda kullanılan ilacın yapı ve terkihi de nöropatiye neden olabilmektedir. İntramusküler yolla tatbik edilecek ilaçlar solüsyon, süspansiyon veya emülsiyon şeklinde imal edilmektedir. Yağda eriyen vitaminler, demir preparatları ve prokainli penisilin gibi bir kısım ilaçlar kas dokusu içinde birikir, yavaş olarak emilir ve sistemik dolaşıma katılırlar (78). Bu özellikteki ilaçlar kas içerisine yapıldıklarında bile sızarak yakında bulunan nöral yapıların etrafına ulaşmak suretiyle zarar verebilmektedir (83). Enjeksiyon nöropatisine yol açabilen nedenlerden bir diğeri de enjekte edilen ilacın miktarıdır. Bu hem emilimin daha yavaş olmasına, hem etrafa bası ve muhtemelen sızmaya zemin hazırlamaktadır. Enjekte edilecek ilaç miktarının gluteal bölgede 3-5, deltoid kasda ise 2 ml ile sınırlanması önerilmektedir (3, 80, 81). Enjeksiyonun yerinin palpasyonla tespitinin güç olduğu obez hastalarda dikkatli olunmalı, anatomik nirengi noktalarından emin olunarak enjeksiyon yapılmalıdır. Bunun yanında gluteal bölge kaslarının yeterince gelişmediği pediatrik grupta ve atrofik olduğu kaşektik kişilerde intramusküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Villarejo ve Pascual, siyatik sinir enjeksiyon hasarı olan 370 olguda yaptıkları çalışmaya göre gluteal dokuların daha zayıf ve narin olmasından ötürü pediatrik popülasyonun siyatik sinir yaralanması açısından daha yüksek risk altında olduğunu bildirmektedir (74). Yaremeyeva ise benzer predispozisyonun kaşektik hastalarda da olduğunu vurgulamaktadır (75).

Gluteal intramusküler enjeksiyonlardan sonra siyatik sinirin yaralanmasını siyatik sinirin pelvisten çıkışında görülebilen anatomik varyasyonlara bağlayanların olduğu görülmektedir (76). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda siyatik sinirin yedi farklı varyasyonu tanımlanmıştır (29). Bu varyasyonların hepsi dorsogluteal bölgeye sınırlıdır. Bu nedenle kuralına uygun olarak ventrogluteal bölgeye yapılacak enjeksiyonlarda siyatik sinir tamamen güvende olmaktadır. Bu bilgilerle tedbirlerin

alınması şartıyla siyatik sinirin gluteal intramusküler enjeksiyonlarda yaralanmasının önüne geçilebileceği anlaşılmaktadır (3, 29, 78 - 82).

Enjeksiyon nöropatilerinde sinirde meydana gelen hasar ilacın sinirin çevresine, kılıfı içine ya da lifleri arasına yapılması sonucunda meydana gelmektedir. Siyatik sinir enjeksiyon nöropatisi daha çok pratikte sık kullanılan ilaçların uygulanmasından sonra görülmektedir. Sunulan çalışma bu düşüncelerle planlanmıştır.

Çalışmamızda nörotoksik etkisi ön planda olan intramusküler uygulanabilen ve klinik pratikte sık kullanılan serum fizyolojik, benzatil penisilin G, diklofenak sodyum ve deksametazon seçildi. Bu ajanların perinöral, endonöral ve fasikül içi enjeksiyonları halinde ortaya çıkabilecek sonuçları nörolojik, elektromyografik ve histopatolojik yönlerden değerlendirildi. Bu biçimi ile çalışmamız, üç anatomik kompartmana farklı ajanların tatbikiyle değerlendirmesi itibarıyla oldukça kapsamlıdır. Bu yol sayesinde epinöral, endonöral ve fasikül içi mesafelerin farklı kimyasal ajanlara karşı verdiği tepki ayrı ayrı araştırıldı.

Bir sinire tatbik edilen her kimyasal ajan türü ne olursa olsun perinöral, endonöral ve fasikül içi kompartmanlarda inflamatuvar bir yanıt oluşturarak, ödeme ve fibrozise eden olabilir. Bu durum oluşturabileceği mikrosirkülatuar değişiklikler ve iskemi ile periferik sinir hasarı yapabilir (7, 8, 62).

Epinöral bölge intramusküler enjeksiyon sonrası inflamatuvar reaksiyonlara bağlı fibrozis ve skar oluşumunun, neticede sinirin bası altında kalmasına neden olacak patolojik değişikliklerin meydana geldiği yer olması açısından önemlidir (4, 8, 55, 61, 67, 73).

Çalışmamızda sadece sinir penetrasyonunun histopatolojik olarak bir yaralanmaya neden olmadığı gözlemlendi. Endonöral kompartman sinir fasikülleri için yastık görevi yapar ve sadece uzunlamasına esneyebilir. Bu kompartmana yapılacak ilaç enjeksiyonları sinir hasarını basıncı artırarak ve kimyasal toksik etkileri ile yapmaktadırlar. Endonöral kompartmanda ilaç enjeksiyonuna bağlı basınç artışı sinirin mikrovasküler dolaşımını bozarak kompresyona hassas olan nöral dokuda iskemi ve harabiyete yol açar. Bazal membranın fasikül içine doğru tahrir

olup olmaması da ayrıca önem gösterir. Yapılan enjeksiyondan gelişen intramusküler fibroblast proliferasyonu fibrozise, bu da çevre dokuların konstrüksiyonuna neden olmaktadır. Fibrozisin sıkıştırması sinirin perfüzyonunu azaltmaktadır (72, 73). Endonöral enjeksiyonlarda sinir fasikülünün kendisi de direkt olarak nörotoksik maddeye maruz kalacağı için başlı başına tehlikeye açıktır. Ekstrafasiküler enjeksiyonlar her zaman sinir hasarı yapmamakla birlikte benzatil penisilin, diazepam, klorpromazin gibi yüksek nörotoksisiteye sahip ajanların hasara yol açtığı bildirilmektedir (61). Bu sahaya yapılan enjeksiyonlarda ilacın türü kadar miktarı da mühim ve sonuç belirleyici olmaktadır. Zira nörotoksik etkisi hiç olmayan serum fizyolojik dahi bizim çalışmalarımızda ve bazı hayvan deneylerinde fasikül içi tatbik edilince ödeme neden olmuştur. Bu da fasikül içi basıncın artmasına ve iskemiye yol açmaktadır. Nörotoksisitesi daha yüksek olan ajanlar ise ödemin ötesinde aksanal destrüksiyon ve Wallerian dejenerasyona sebep olmaktadır (7, 8, 61, 64). Çalışmamızda da benzatil penisilin G ve diklofenak sodyum gruplarında benzer sonuçlar gözlemlendi.

Siyatik sinirin ilaç olarak kullanılan kimyasallar ile teması sonucu klinik ve elektrofizyolojik olarak nörodefisit oluşmaktadır. Bu defisitlerin kimyasal ajanın sininire tatbik yerine göre şiddet ve süresinde farklılıklar olmaktadır. Perinöral bölgeye ilaç tatbiklerinde klinik bozulma ve elektrofizyolojik defisit daha alt düzeyde olduğu ve var olanın da geçici olma ihtimalinin yüksek olduğu gözlemlenmektedir. Bu tür yaralanmalarda sinirdeki tahribat histolojik olarak da diğer gruplara kıyasla daha hafif olmaktadır.

Deneklere uygulanan EPT’de en belirgin kuvvet düşüşleri öncelikle intrafasiküler ve endonöral tatbik edilen benzatil penisilin G gruplarında ve akabinde fasikül içi tatbik edilen diklofenak sodyum grubunda kaydedildi. Bu gruplarda EPT testi sonuçları istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Yine benzer şekilde ayak sürüklenme testinde ve düşük ayak varlığında da aynı sırayla müspet muayene neticesini gösterdiler ve bu sonuçlar EPT testi ile istatistiki olarak koreleydi. Bu bulgu sinir hasarının kliniğe motor kuvvet kaybı olarak yansıdığını teyid etmektedir.

Tüm deney gruplarının elektrofizyolojik değerlendirilmesinde istatistiki olarak en anlamlı amplitüd kayıpları endonöral ve fasikül içi tatbik edilen Benzatil

penisilin G ve fasikül içi tatbik edilen diklofenak sodyum gruplarında görüldü. Bu her iki ajanda da henüz cerrahi işlem sürerken alınan EMG kayıtlarında amplitüd düşüşü izlendi. Nörolojik muayene ve elektrofizyolojik incelemenin paralel sonuçlara ulaştığı saptandı.

Deneklerden elde edilen siyatik sinir örneklerinin histopatolojik incelemesinde ise perinöral patolojik değişimlerin (perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu, perinöral ödem) en belirgin ve istatistiki olarak anlamlı bulunduğu grup benzatil penisilin G grubu idi. Nitekim penisilin grubu ilaçların yüksek derecede nörotoksik etkisi mevcuttur (3, 4, 78). Bunu serum fizyolojik ve diklofenak sodyum grupları takip etmekte idi. İntranöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ise en çok fasikül içi tatbik edilen benzatil penisilin G ve diklofenak sodyum gruplarında görüldü.

Histopatolojik olarak deksametazonun serum fizyolojikden de daha az hasar verdiğini gözlemledik. Bu muhtemelen deksametazonun antiinflamatuvar tabiatının inflamatuvar hücre migrasyonunu ve inflamatuvar yanıtı bağlı aksonal dejenerasyonu engellemesinden hâsıl olmaktadır. Bir diğer ilginç netice ise endonöral tatbik edilen serum fizyolojinin Wallerian dejenerasyona yol açmasıdır. Buna el ile yapılan uygulama hızındaki değişimler doğrultusunda dar bir kompartman olan ve bazal membran ile sadece uzunlamasına esneme imkânı olan fasikül içi sahada ani oluşan basınç artışı ve sinirin endojen kan akımının bozulmasıyla ortaya çıkan iskemi neden olabilir. (4, 7, 8, 76). İntrafasiküler basıncın artışı da oluşacak hasarı belirler. Düşük basınçlı bir enjeksiyon geçici hasar bırakabilecek iken yüksek basınçlı ve hızlı enjeksiyon hem fonksiyonel hem de yapısal olarak belirgin kayıplara yol açabilir (7, 75, 78). Hadzic köpekler üzerinde yaptıkları deneyler ile fasikül içi enjeksiyonlarda basınç artışını göstermiş ve bu bağlamda ortaya çıkan hasarı ve nörolojik tabloyu incelemişlerdir. Enjeksiyonda uygulanan yüksek basıncın ciddi fasiküler yaralanmaya ve kalıcı olabilen nörolojik arazlara yol açtığını tespit etmiştir (78). Kokhan 22 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada siyatik sinire tatbik ettikleri 1ml lokal anesteziğin intranöral basıncı 40 mmHg artırdığını göstermiştir (84). Bundan ötürü enjekte edilen ajanın hacmi de önemlidir, zira basınç ve bağlı olarak miktar arttıkça hasar artacaktır (7, 61). Nöral tahribat uygulama bölgelerine göre değişmektedir; intrafasiküler enjeksiyonlarda hasar belirgin düzeyde yüksek derecededir. Nitekim

bizim sonucumuz daha önce yapılan bazı hayvan deneyleri ile paralellik göstermektedir. Benzatil penisilin G ve diklofenak sodyumun neden olduğu inflamatuvar yanıt ile neticesinde oluşan nöral tahribat sonuçları istatistiki olarak anlamlıdır.

Netice itibariyle çalışmamız göstermiştir ki siyatik sinir bölgesine intramusküler yolla yapılan her enjeksiyon farmakolojik ajanın kimyasal özelliklerine ve nörotoksik etkisine göre histopatolojik hasar bırakmaktadır. Enjeksiyonun uygulandığı kompartmana bağlı olarak kalıcı veya geçici nörodefisitler ortaya çıkabilmektedir. Buna ek olarak ilacın miktarı, veriliş hızı ve nörotoksitesisi de klinik tabloyu etkilemektedir. Çalışmamızdan ve literatür bilgisinden hareketle, bir gluteal intramuskuler enjeksiyon sonrası ortaya çıkan geçici veya kalıcı siyatik sinir hasarının ancak ilacın sinirin bulunduğu piriform fossaya, sinir kılıfının ve/veya sinirin içine enjeksiyonu sonucunda meydana gelebileceği; kuralına uygun enjeksiyonlarda yaralanmaya açık hale getiremeyeceğinden siyatik sinirin anatomik varyasyonlarına atfedilemeyeceği; bu durumun hasta seçimi, ilaç uygulama alanı, ilacın veriliş hızı gibi intramuskuler enjeksiyon kurallarına uyulmamasından kaynaklanacağını ifade edebiliriz.

7. KAYNAKLAR

1. Daneyemez M, Solmaz I, Izci Y. Prognostic factors for surgical management of peripheral nerve lesions. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 269-275.
2. Seçer Hİ, Daneyemez MK. Periferik sinir yaralanmaları ve cerrahisi. İçinde: *Temel Nöroşirürji*. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları; 2010. p1763-1764.
3. Kadioğlu HH. Injection induced sciatic nerve injury: is it a complication? *Atatürk University Journal of Medicine* 2004; 36: 65-70.
4. Jung Kim H, Hyun Park S. Sciatic nerve injection injury. *J Int Med Res* 2014; 42: 887-897.
5. Kline DG, Kim D, Midha R, et al. Management and results of sciatic nerve injuries: a 24-year experience. *J Neurosurg* 1998; 89: 13-23.
6. Tak SR, Dar GN, Halwai MA, et al. Postinjection nerve injuries in Kashmir: a menace overlooked. *J Res Med Sci* 2008; 13: 244-247.
7. Selander D, Brattsand R, Lundborg G, et al. Local anesthetics: importance of mode of application, concentration and adrenaline for the appearance of nerve lesions. An experimental study of axonal degeneration and barrier damage after intrafascicular injection or topical application of bupivacaine (Marcain). *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23: 127-136.
8. Gentili F, Hudson AR, Kline D, et al. Early changes following injection injury of peripheral nerves. *Can J Surg* 1980; 23: 177-182.
9. Tubbs RS. Herophilus of Chalcedon. A Pioneer in neuroscience. *Neurosurgery* 2005; 56: 861- 867.
10. İmer M. Travmatik periferik sinir yaralanmaları. İçinde: Aksoy K, editör. *Temel Nöroşirürji*. 1. Baskı. Ankara: TND Yayınları; 2005, p1251-1261.
11. Haris ME, Tindall SC. Techniques of peripheral nerve repair. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 93-104.
12. Kahya E. Introduction, in Ibn Sina The Canon of Medicine. Ankara: Atatürk Kültür Merkezi Press, 1995; p501-512
13. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 1 -20.
14. Davis L, Cleveland DA. Experimental studies in nerve transplants. *Ann Surg* 1934; 99: 271 -283.
15. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain* 1943; 66: 237-288.

16. Sunderland S. Anatomical features of nerve trunks in relation to nerve injury and nerve repair. Clin Neurosurg 1970; 17: 38-62.
17. Bora FW. Peripheral nerve repair in cats, the fascicular stitch. J Bone joint Surg 1967; 49A: 659.
18. Fitzgerald MJT, Folan-Curran J (eds.). Peripheral nerves. In: Clinical Neuroanatomy and Related Neuroscience. 4th ed. Edinburgh: Saunders Press, 2002; p 65-72.
19. Arinci K, Elhan A (eds.). Periferik sinir sistemi. İçinde: Anatomi. 4. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. p129-210.
20. Lloyd DPC. Neuro patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. J Neurophysiol 1943; 6: 293- 315.
21. Dahlin LB: The biology of nerve injury and repair. J Am Soc Surg Hand 2004; 3: 143-155.
22. Snell RS (ed.). Organization of the nervous system. In: Clinical Neuroanatomy. 7th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p171- 181.
23. Erdoğan D. Sinir dokusu. İçinde: Erdoğan D (ed). Temel Histoloji. İstanbul Barış Kitabevi; 1993. p196-198.
24. Lawrence HB. Cells and tissue. In: Williams PL (Ed). Gray's Anatomy. 38th edition. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1995. p17-90.
25. Flores AJ, Lavernia CJ, Owens PW. Anatomy and physiology of peripheral nerve injury and repair. Am J Orthop 2000; 29: 167–173.
26. Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J. Microscopic Anatomy of The Peripheral nervous System. In: Dyck P (ed.). Peripheral Neuropathy. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p28-80.
27. Doğan T (ed). Ekstremiteler ve sırt bölgesi. İçinde: Fonksiyonel Anatomi 3. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2003. p145-151.
28. Beaton LE, Anson BJ. The relation of the sciatic nerve and of its subdivisions to the piriformis muscle. Anat Rec 1937; 70: 1–5.
29. Tomaszewski KA, Graves MJ, Henry BM, et al. Surgical anatomy of the sciatic nerve: A meta-analysis. J Orthop Res 2016; 34: 1820-1827.
30. Smoll NR. Variations of the piriformis and sciatic nerve with clinical consequence: a review. Clinical Anatomy 2010; 23: 8–17.
31. Özbek A, Kopuz C, Güneç A. Nervus ischiadicus varyasyonu. OMU Tıp Dergisi 1991; 8: 275-277.
32. Pokorny D, Johada D, Veigl D et al. Topographic variations of the relationship of the sciatic nerve and the piriformis muscle and its relevance to palsy after total hip arthroplasty. Surg Radiol Anat. 2005; 28: 88-91.

33. Ertekin C (ed.). Santral ve Periferik EMG Kitabı, 1. Baskı. İzmir: Meta Basım; 2006. p73-154.
34. Ertaş M. Periferik sinirlerin anatomi fizyoloji ve patolojik süreçleri. İçinde: Öge AE (ed). İstanbul Tıp Nöroloji Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. p555- 562.
35. Seddon HJ. A classification of nerve injuries. BMJ 1942; 2: 237-239.
36. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. Brain 1951; 74: 491-516.
37. Mackinnon SE, Dellon AL. Surgery of the Peripheral Nerve. New York: Thieme; 1988. p903-916.
38. Daneyemez MK, Seçer Hİ, Zileli M. Periferik sinir yaralanmaları ve fizyopatolojisi. İçinde: Zileli M, editör. Periferik Sinir Cerrahisi. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık; 2008. p99-108.
39. Mackinnon SE. New directions in peripheral nerve surgery. Ann Plast Surg 1989; 22: 257-73.
40. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. Neurosurg Focus 2004; 16: 1-4.
41. Zhang P, Xue F, Zhao F, et al. The immunohistological observation of proliferation rule of Schwann cell after sciatic nerve injury in rats. Artif Cells Blood Substit Biotechnol 2008; 36: 150-155.
42. Jabaley ME, Slutsky DJ, Hentz VR (eds). Primary nerve repair. In: Peripheral Nerve Surgery. Practical Applications in the Upper Extremity; 2006. p23-38.
43. Campell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. Clinical Neurophysiology. 2008; 119: 1951-1965.
44. Wang Q, Wang Y, Zhou Z, et al. Expressions of forkhead class box O 3a on crushed rat sciatic nerves and differentiated primary schwann cells. Cell Mol Neurobiol 2011; 31: 509-518.
45. Camara-Lemarroy CR, de la Garza FJG, Fernandez-Garza NE. Molecular inflammatory mediators in peripheral nerve degeneration and regeneration. Neuroimmunomodulation 2010; 17: 314-324.
46. Lundborg G (ed). Nerve Injury and Repair. New York: Churchill Livingstone; 1988. p149-195.
47. Carlstedt T, Birch R. Management of acute peripheral nerve injuries. In: Winn HR (ed.). Youmans Neurological Surgery. 5th ed. Pennsylvania: Saunders Pres; 2004. p3967-3988.
48. Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE: Pathophysiology of the nerve injury. Clin Plast Surg 2003; 30: 109-126.

49. Pandian JD et al. Nerve injuries following intramuscular injections: a clinical and neurophysiological study from Northwest India. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 165- 71.
50. Yuen EC, So YT, Olney RK. The electrophysiologic features of sciatic neuropathy in 100 patients. *Muscle Nerve* 1995; 18: 414- 20.
51. Kakati A, Bhat D, Devi BI, Shukla D. Injection nerve palsy. *J Neurosci Rural Pract.* 2013; 4 :13-8.
52. Mansoor F, Hamid S, Mir T, et al. Incidence of traumatic injection neuropathy among children in Pakistan. *East Mediterr Health J* 2005; 11: 798–804.
53. Fatunde OJ, Familusi JB. Injection induced sciatic nerve injury in Nigerian children. *Cent Afr J Med* 2001; 47: 35–38.
54. Altıntaş A, Gündüz A, Kantarcı F, et al. Sciatic neuropathy developed after injection during curettage. *Ağrı* 2016; 28: 46-8.
55. Bramhall RJ, Deveraj VS. Traumatic sciatic nerve palsy after gluteal injection. *Eur J Plastic Surg* 2011; 34: 137-8.
56. Srinivasan J, Ryan MM, Escolar DM, Darras B, Jones HR. Pediatric sciatic neuropathies: A 30-year prospective study. *Neurology* 2011; 76: 976-80.
57. Eker HE, Cok OY, Aribogan A. A treatment option for post-injection sciatic neuropathy: transsacral block with sciatic nerve injection palsy in children, electrophysiologic pattern and outcome: a case series study methylprednisolone. *Pain Physician* 2010; 13: 451-6.
58. Pandian JD, Bose S, Daniel V, Singh Y, Abraham AP. Nerve injuries following intramuscular injections: a clinical and neurophysiological study from Northwest India. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 165-71.
59. Kim DH, Murovic JA, Tiel R, et al. Management and outcomes in 353 surgically treated sciatic nerve lesions. *J Neurosurg* 2004; 101: 8–17.
60. Yuen EC, So YT. Sciatic neuropathy. *Neurol Clin* 1999; 17: 617-31.
61. Gentili F, Hudson AR, Hunter D. Clinical and experimental aspects of injection injuries of peripheral nerves. *Can J Neurol Sci* 1980; 7: 143–151.
62. Whitlock EL, Brenner MJ, Fox IK, et al. Ropivacaine-induced peripheral nerve injection injury in the rodent model. *Anesth Analg* 2010; 111: 214–220.
63. Holbrook TJ and Pilcher C. The effects of injection of penicillin; peanut oil and beeswax, separately and in combination, upon nerve and muscle; an experimental study. *Surg Gynecol Obstet* 1950; 90: 39–44.
64. Darby CP, Bradham G and Waller CE. Ischemia following an intragluteal injection of benzathine-procaine penicillin G mixture in a one-year-old boy. *Clin Pediatr (Phila)* 1973; 12: 485–487.

65. Şentürk T(ed). Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar, içinde: Romatoloji Kitabı. 2011, Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara. s:490 - 495.
66. Greene EC. Anatomy of The Rat. Hafner Publishing CO. New York, 1955. p:162-170
67. Yaffe B, Pri-Chen S, Lin E, et al. Peripheral nerve injection injury: an experimental pilot study of treatment modalities. J Reconstr Microsurg 1986; 3: 33–37.
68. Varejão AS, Melo-Pinto P, Meek MF, et al. Methods for the experimental functional assesment of rat sciatic nerve regeneration. Neurol Res 2004; 26: 186-194.
69. Thalhammer JG, Vladimirova M, Bershadsky B, et al. Neurologic evaluation of the rat during sciatic nerve block with lidocaine. Anesthesiology. 1995; 82: 1013-1025.
70. Faroni A, Mobasser SA, Kingham PJ, et al. Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives. AJ Adv Drug Deliv Rev 2015; 82: 160-167.
71. Yarar E et al. Electrophysiological and histopathological effects of mesenchymal stem cells in treatment of experimental rat model of sciatic nerve injury. Int J Clin Exp Med. 2015; 8: 8776 – 8784.
72. Carriel V, Garzón I, Alaminos M, et al. Histological assessment in peripheral nerve tissue engineering. Neural Regeneration Research 2014; 9: 1657 – 1660.
73. Mishara P, Stringer MD. Sciatic nerve injury from intramuscular injection. Int J Clin Pract 2010; 64: 1573 – 1579.
74. Villarejo FJ, Pascual AM, Injection injury of the sciatic nerve (370 cases). Childs Nerv Syst 1993; 9: 229 – 232.
75. Yaremeyeva E, Kline DG, Kim DH. Iatrogenic sciatic nerve injuries at buttock and thigh levels: the Louisiana State University experience review. Neurosurgery. 2009; 65: A63 – A66.
76. Senes FM, Campus R, Becchetti F et al. Sciatic nerve injection palsy in the child: early microsurgical treatment and long term results. Microsurgery 2009; 29: 443 – 448.
77. Bigos SJ, Coleman SS. Foot deformities secondary to gluteal injection in infancy. J Pediatr Orthop 1984; 4: 560-563.
78. Hadzic A, Dilberovic F, Shah S et al. Combination of intraneural injection and high injection pressure leads to fascicular injury and neurologic deficits in dogs. Reg Anesth Pain Med 2004; 29: 417 – 423.
79. Kayaalp SO (ed.). İlaç Uygulama Yolları. İçinde: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş Kitapevi; 2000. p15-31.

80. Hopkins U, Arias CY. Large-volume im injections: a review of best practices. *Oncology Nurse Advisor*. 2013; 1: 32-37.
81. Tosun H. İlaç Yönetimi. İçinde: Atabek Aştı A, Karadağ A (eds.) *Hemşirelik Esasları, Hemşirelik Bilimi ve Sanatı*. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık; 2012. p721-761.
82. Emre Yavuz D, Karabacak Ü. İntramüsküler enjeksiyonda neden ventrogluteal bölgeyi tercih etmeliyiz? *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi* 2011; 2: 81-88.
83. Gentili F, Hudson A, Kline D, et al. Nerve injection injury with local anesthetic agents: a light and electron microscopic fluorescent and horseradish peroxidase study. *Neurosurgery* 1980; 6: 34-37.
84. Kokhan Z, Brukhnou A, Marochkov, Piacherski A. Pressure of local anesthetic solution while performing sciatic nerve blockade in human subgluteal area. *Open Journal of Anesthesiology*, 2014; 4, 276-280.