

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İmdat ELMAS

DİKLOFENAK VE METAMİZOL SODYUM'UN SİYATİK SİNİR
ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıp Bilimleri Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Dr. Habib BOSTAN

İstanbul – 2016

**İ.Ü. ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
TIP BİLİMLERİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA**

Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin 50.maddesi uyarınca Enstitünüz Tıp Bilimleri Anabilim Dalı'nın Doktora öğrencisi Habib BOSTAN'ın,

“Diklofenak Sodyum ve Metazimol Sodyumun Siyatik Sinir Üzerine Etkisinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi”

Adlı tezi jürimizce tetkik edilmiş ve kendisine tez savunması yaptırılmıştır.

Yukarıda adı geçen tezin ve tez savunmasının kabul edilmesine oy birliğiyle karar verilmiştir.


Prof. Dr. Dursun KIRBAŞ
Jüri Başkanı

Prof. Dr. İmdat ELMAS
Danışman



Doç. Dr. Işıl PAKIŞ
Üye



Doç. Dr. Gökhan ERSOY
Üye




Doç. Dr. Ümit Naci GÜNDOĞMUŞ
Üye

TEŞEKKÜR

Danışmanım Prof. Dr. İmdat ELMAS'a tez boyunca yaptığı katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Çalışma boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Doç. Dr. Gökhan ERSOY ve Doç Dr. Işıl PAKIŞ'e müteşekkirim.

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkân sağlayan Doç. Dr. Yıldıray KALKAN'a teşekkür ederim.

Gösterdikleri sabır ve verdikleri her türlü destek için eşim ve aileme desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Habib BOSTAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
RESİMLER LİSTESİ	IV
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İntramüsküler Enjeksiyon	3
2.2. Siyatik Sinir Anatomisi, Seyri ve Varyasyonu	4
2.3. Periferik Sinirler	4
2.3.1. Epinöriyum	4
2.3.2. Perinöriyum	5
2.3.3. Endonöriyum	5
2.4. Sinir Hasarı ve Sınıflandırılması	5
2.4.1. Waller Dejenerasyonu	5
2.4.2. Aksonal Dejenerasyon	5
2.4.3. Segmental Demiyelinizasyon	6
2.5. Periferik sinir hasarı sınıflaması	6
2.5.1. Seddon Sınıflaması:	6
2.5.1.1. Nöropraksi	6
2.5.1.2. Aksonotmezis	6
2.5.1.3. Nörotmezis	6

2.5.2. Sunderland Sınıflaması-----	6
2.5.2.1. Birinci derece hasarlaşma -----	7
2.5.2.2. İkinci derece hasarlaşma-----	7
2.5.2.3. Üçüncü derece hasarlaşma -----	7
2.5.2.4. Dördüncü derece hasarlaşma -----	7
2.5.2.5. Beşinci derece hasarlaşma-----	7
2.6. Periferik Nöropati ve Nörotoksisite-----	8
2.7. Metamizol sodyum'un özellikleri -----	8
2.8. Diklofenak sodyum'un özellikleri-----	8
2.9. Sıçan Siyatik Siniri -----	9
2.10. Tıbbi Uygulama Hatası-----	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM -----	12
3.1. Histopatolojik İnceleme: -----	15
3.2. İstatistiksel İncelemeler-----	16
4. BULGULAR -----	17
4.1. Histopatolojik Bulgular -----	17
4.2. İstatistiksel Bulgular: -----	38
5. TARTIŞMA -----	57
6. SONUÇ -----	62
7. ÖZET -----	63
8. SUMMARY -----	64
9. KAYNAKLAR-----	65

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Dorsoglüteal bölgede enjeksiyon için tercih edilen bölge

Resim 2: Sıçan siyatik siniri ve dalları

Resim 2: Eksplorasyon için yapılan cilt insizyonu

Resim 3: Siyatik sinir içine ilaç uygulaması

Resim 4: Siyatik sinir komşuluğuna kas içine enjeksiyon

Resim 5: Kaslar ve cilt sütürasyonu

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Gruplara Göre Aksonal Dejenerasyonunun Değerlendirilmesi

Tablo 2: Gruplara Göre Kaslarda Lenfosit İnfiltasyonunun Değerlendirilmesi

Tablo 3: Gruplara Göre Ödemin Değerlendirilmesi

Tablo 4: Gruplara Göre Vakuolizasyonunun Değerlendirilmesi

Tablo 5: Gruplara Göre Miyelin Dejenerasyonunun Değerlendirilmesi

Tablo 6: Gruplara Göre Ayrışmanın Değerlendirilmesi

Tablo 7: Gruplara Göre S-100 Pozitifliğinin Değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Siyatik sinir içine metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen Eosin Boyama).

Şekil 2: Siyatik sinir içine metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Toludine Blue Boyama).

Şekil 3: Siyatik sinir içine metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki kas dokusunun histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen-Eosin boyaması).

Şekil 4: Siyatik sinir içine metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (S100 antibody ile immunperoksidaz boyaması).

Şekil 5: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol sodyum'un uygulanan Grup 2'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen Eosin Boyama).

Şekil 6: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol sodyum uygulanan Grup 2'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Toludine Blue Boyama).

Şekil 7: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol sodyum uygulanan Grup 2'deki kas dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen-Eosin boyaması).

Şekil 8: Siyatik sinir komşuluğunda kas metamizol sodyum uygulanan Grup 2'deki siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (S100 antibody ile immunperoksidaz boyaması).

Şekil 9: Siyatik içine diclofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen Eosin Boyama).

Şekil 10: Siyatik içine diclofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Toludine Blue Boyama).

Şekil 11: Siyatik içine diclofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen-Eosin boyaması).

Şekil 12: Siyatik içine diclofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (S-100 antibody ile immunperoksidaz boyaması).

Şekil 13: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen-Eosin boyaması).

Şekil 14: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Toludine Blue Boyama).

Şekil 15; Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki kas dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen-Eosin boyaması).

Şekil 16: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diclofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (S100 antibody ile immunperoksidaz boyaması).

Şekil 17: Siyatik sinir içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen Eosin Boyama).

Şekil 18: Siyatik sinir içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Toludine Blue Boyama).

Şekil 19: Siyatik sinir içine serum fizyolojik enjeksiyonunun kas dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen-Eosin boyaması).

Şekil 20: Siyatik sinir içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (S-100 antibody ile immunperoksidaz boyaması).

Şekil 21: Siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen Eosin Boyama).

Şekil 22: Siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Toludine Blue Boyama).

Şekil 23: Siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik enjeksiyonunun kas dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen-Eosin boyaması).

Şekil 24: Siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (S-100 antibody ile immunperoksidaz boyaması).

Şekil 25: Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen Eosin Boyama).

Şekil 26: Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen Eosin Boyama).

Şekil 27: Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Hematoksilen-Eosin boyaması).

Şekil 28: Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (S-100 antibody ile immunperoksidaz boyaması).

Şekil 29: Gruplara göre aksonal dejenerasyon dağılımı

Şekil 30: Gruplara göre kaslarda lenfosit infiltrasyon dağılımı

Şekil 31: : Gruplara göre ödem dağılımı

Şekil 32: Gruplara göre vakuolizasyon dağılımı

Şekil 33: Gruplara göre miyelin dejenerasyon dağılımı

Şekil 34: Gruplara göre ayrışma dağılımı

Şekil 35: Gruplara göre s-100 pozitifliği dağılımı

KISALTMALAR

ATK	: Adli Tıp Kurumu
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
SF	: Serum Fizyolojik (% 0.9)
H-E	: Hemotoksilen Eosin
İm	: İntramusküler
v	: Vakuolizasyon
vo	: Volüm
d	: Ayrışma
e	: Ödem

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Latince Mala Praxis kelimelerinden köken alan malpraktis, makul olmayan beceri veya özen eksikliğinin olduğu mesleki hata olarak tanımlanırken eğer söz konusu hata tıp alanında ise “tıbbi uygulama hatası” ya da “tıbbi malpraktis” ten söz edilmektedir. Tıbbi malpraktis, tıbbi işlemlerin tüm aşamalarında meydana gelebilecek ve hastaya zararı dokunan tüm tıbbi kusur ya da hataları içine almaktadır. Tedaviyi yapan hekim, hemşire ve ilgili yasaya göre hastaya müdahale yetkisi bulunan fizyoterapist, psikolog veya diyetisyen gibi sağlık personelinin hastaya yaptıkları ve tavsiye ettikleri uygulamalar nedeniyle hastanın zarar görmesi de tıbbi uygulama hatası olarak değerlendirilmektedir (1, 2).

İlaçlar hastalara uygulanırken oral, topikal veya paranteral kullanılmaktadır. İntramüsküler (im) enjeksiyonlar ise akut veya kronik hastalıkların tedavisinde ve aşı uygulamaları sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak im uygulama sırasında birçok istenmeyen durumlar oluşabilmektedir. Abse, nekroz, enfeksiyon, doku tahrişi, kontraktür, hematoma, kronik ağrı, periostit, damar, kemik ve sinir yaralanmaları bu istenmeyen durumlardandır. Bunların arasında en önemlisi ise siyatik sinir yaralanmasıdır (3-6). Siyatik sinir hasarına en fazla (% 86) im enjeksiyonların neden olduğunu bildiren yayınlar vardır (7). Enjeksiyon ile oluşan siyatik sinir hasarı oluşan vakalar dava (ceza ve tazminat) konusu olabilmektedir.

Literatürde enjeksiyon esnasında iğnenin direkt etkisi ile olabileceği gibi enjeksiyon doğru yere yapılmış olsa dahi, yapılan yerde oluşacak ödem ve/veya hematoma sinire mekanik baskı yapabileceği, ayrıca yapılan ilacın “difüzyon” yolu ile sinir içine nüfuz edip toksik etki ile sinire hasar verebileceğinden bahsedilmektedir (8, 9). En sık etken ilaçlar ise antibiyotik ve ağrı kesicilerdir (10).

İnsanlarda akut ağrı tedavisi için glüteal bölgeye uygulanan intramüsküler enjeksiyon sonrasında oluşan siyatik sinir hasarının histopatolojik olarak ortaya konulması sinir dokusu çıkarılıp incelenemeyeceğinden mümkün gözükmemektedir. Enjeksiyon sonrasında siyatik sinir dokusunda oluşan hasarın gösterilmesi rat modeli ile mümkün olabilir. Bu çalışmada tıp pratiğinde im ağrı kesici olarak sıklıkla kullanılan ilaçların diklofenak ve metamizol sodyum rat siyatik siniri üzerine patolojik etkileri araştırıldı. Bu tez çalışmasında; oluşturulan bu hayvan deney modeli ile siyatik sinir hasarının uygulan ilaç ve ilacın uygulandığı yere göre histopatolojik etkileri karşılaştırılması amaçlandı.

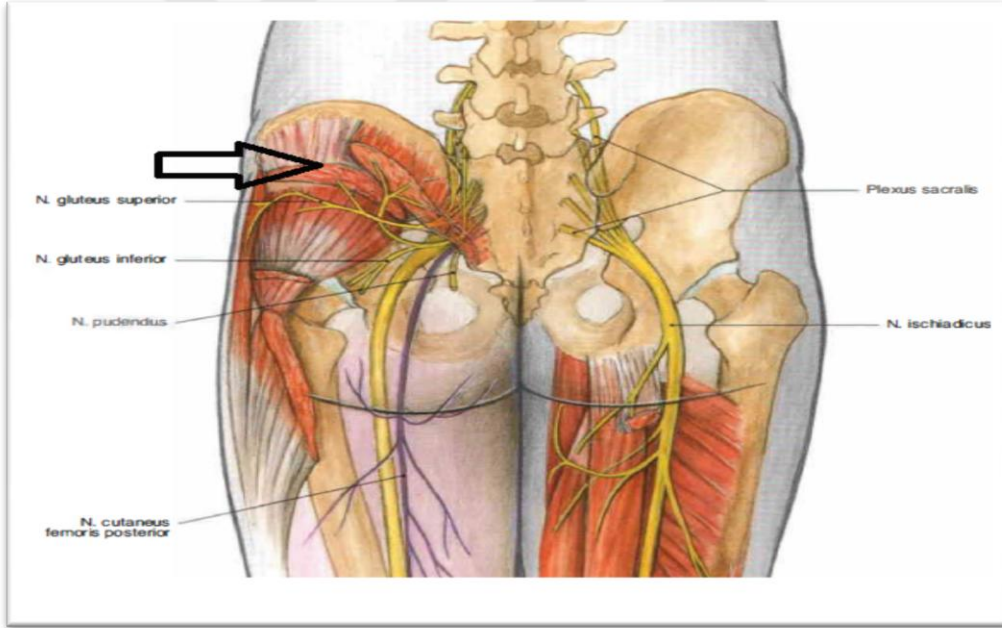


2.GENEL BİLGİLER

2.1. İntramüsküler Enjeksiyon

Kas içi ilaç uygulaması, parantral ilaç uygulama yöntemlerindedir. Enjeksiyon yapılacak kişinin özelliklerine göre, dorsoglüteal, ventroglüteal, femoral bölgelere ya da deltoid kasa enjeksiyon yapılabilmektedir. İki yaş altı çocuklara en fazla 1 ml, yetişkinlere en fazla 5 ml volümde yapılabilmektedir.

Yetişkinlerde, dorsoglüteal bölge tercih edilmektedir. Bu bölgeye enjeksiyon yapılırken kalça hayali olarak 4 eşit kadrana ayrılır ve enjeksiyon üst dış kadrana yapılır (Resim 1).



Resim 1: Dorsoglüteal bölgede enjeksiyon için tercih edilen bölge (Bu şekil Sobotta Atlas of Human Anatomy 14. basımından alınmıştır.)

Femoral bölge 3 yaş altında tercih edilir. Femur 1/3 orta bölüm anterofemoral ve laterofemoral alanlara yapılmaktadır. Deltoidal bölgede enjeksiyon, tabanı acromion

çıkıntısından geçen, tepe noktası koltuk altı çizgisi olan üçgenin orta noktasına uygulanır. Daha çok aşı için tercih edilir (11).

2.2. Siyatik Sinir Anatomisi, Seyri ve Varyasyonu

Siyatik sinir en uzun ve en kalın sinir olup, sakral pleksusu oluşturan tüm sinirlerden (L4-5, S1-2-3) lifler alır. Beş adet sinir kökünün birleşmesi ile oluşan tek bir kılıf içinde seyreden büyük, hatta en kalın vücut siniridir. Bu sinir belde kalça kemiği arkasından başlayarak, alt pelvis dediğimiz kalçanın alt bölümünden uyluk kemiği arkasından seyrederek diz bölgesine kadar ulaşır. Diz bölgesinde dizin arkasında 2 parçaya ayrılarak posterior (arka) tibialis (bacak) dalı ile peroneal (bacak ön) taraf gider ve dizden aşağıda yer alan bacak bölümünün kas, deri, damar, kemik, eklemlerinin tümünün sinirsel kontrolünü sağlar. Sinirin motor (kası hareket ettiren, damarların duvarındaki kas yapılarının) kısmı ile yukarıda sayılan bacak altındaki tüm dokuların duyuşal faaliyetlerini algılayan duyuşal olmak üzere iki komponenti mevcuttur. Siyatik Sinir belden çıktığı bölgeden itibaren bacak alt ucuna kadar seyri boyunca birçok nedenden zarar görebilir. En sık zarar veren sebepler bıçak gibi delici kesici alet yaralanmaları, kalça kırıkları, kalçadan yapılan enjeksiyonlar, kurşun yaralanmaları, bacak kemik kırıkları, bağdaş kurup oturma, diyabet hastalığı, zehirli sanayi atıkları (kurşun gibi), cerrahi girişimler, düşme veya başka nedenle bacakta oluşan kemik kırıkları ve sebebi saptanamayan polinöropatiye neden olan hastalıklar sayılabilir(4, 10, 12).

2.3. Periferik Sinirler

Periferik sinirlerde 3 tip bağ dokusu bulunur.

2.3.1. Epinörium

Motor ve duyuşal liflerden oluşan bir periferik sinirin en dış tabakasıdır. Epinöriumun altında ortalama 3-5 fasikül bulunur. Epinörium sinir ve fasikülleri sarar, siniri dış etkilerden

(kompresyon, traksiyon gibi) korur. Sinirin beslenmesinde rol alır ayrıca fibroblastlarla travma sonrası skar yanıtı oluşmasında rol alır (13, 14).

2.3.2. Perinörium

Fasikülleri tek tek sarar, kan-sinir bariyerinin devamıdır. Difüzyonu sınırlar, sinire uzunlamasına yapılan traksiyona karşı en dirençli yapıdır (13, 14).

2.3.3. Endonörium

Kollejenöz olup fasikül içindeki aksonların etrafını sarar ve endonöral tüplere destek görevi yapar. Schwann ve endoteliyal hücrelerden zengindir (13, 14).

2.4. Sinir Hasarı ve Sınıflandırılması

Periferik sinir hasarında 3 tip hasar modeli vardır

2.4.1. Waller Dejenerasyonu

Periferik sinir aksonunda travma, infarktüs veya uzun süreli ve şiddetli bası gibi nedenle meydana gelen hasardır. Aksonun hasarlanan bölge distali makrofajların gelmesi ve miyelin kılıfı hasara uğratması ile dejenere olur. Waller dejenerasyonu hasardan 4-11 gün içinde gelişir. Aksondaki hasar ne kadar distalde ise dejenerasyon o kadar erken meydana gelir. Eğer sinir kılıfı korunmuş ise, dejenerasyon sonrasında hasarın distaline doğru rejenerasyon başlar ve günde 1 mm kadarlık kısım rejenerer olur (13).

2.4.2. Aksonal Dejenerasyon

Sinir hücre gövdesi veya akson hasarlanmıştır. Genellikle metabolik ve toksik nedenle meydana gelir. Sinir hücre gövdesini direkt etkileyen polimiyelit gibi bir nedenle olabileceği gibi tüm aksonu etkileyen bir toksik ilaç (Vinkristin vb) ile de meydana gelebilir. Eğer akson bütünlüğü kaybolmadan neden ortadan kaldırılırsa haftalar-aylar içinde akson fonksiyonları düzelebilir. Eğer akson bütünlüğü bozuldu ise Waller dejenerasyonundaki gibi bir rejenerasyon meydana gelir (13).

2.4.3. Segmental Demiyelinizasyon

Aksonda hasar yoktur ancak Schwann hücresi veya miyelin kılıfta hasar vardır. Herediter nöropatilerde tüm sinir boyunca demiyelinizasyon olurken, Guillain-Barre sendromu gibi hastalıklarda segmental demiyelinizasyon meydana gelebilir. Daha çok klinik branşları ilgilendirdiğinden segmental demiyelinizasyona ayrıntılı değinmeyeceğiz (13).

2.5. Periferik sinir hasarı sınıflaması

Periferik sinir hasarı değerlendirilmesinde 2 tür sınıflama vardır.

2.5.1. Seddon Sınıflaması:

Üç tip periferik sinir hasarından bahsetmiştir.

2.5.1.1. Nöropraksi

Mekanik bası, vasküler nedenli ikincil iskemi, metabolik yetersizlik, demiyelinizan hastalıklar ve toksinler yol açarlar. Akson bütünlüğü korunur ancak sinir iletimi azalmış veya tam olarak kesilmiştir. Sinir hasarının en hafif derecesi olup, gerçek bir rejenerasyon ve Walleriyen dejenerasyon meydana gelmez. Miyelin hasarı söz konusudur. İyileşme genellikle günler haftalar içerisinde gerçekleşir (13, 15).

2.5.1.2. Aksonotmezis

Trafik kazaları veya silahlı yaralanmalarda yaygın olarak görülmektedir. Miyelin kılıf ve akson hasarı vardır ancak bağ doku hasarı ya yoktur ya da kısmen zarar görmüştür. Waller dejenerasyonu görülür(13, 15).

2.5.1.3. Nörotmezis

Hasarın en ağır olduğu kategoridir. Sinir tamamen kopmuş ya da rejenerasyon olamayacak derecede fibrozis oluşmuştur. Düzeltme için cerrahi tedavi gereklidir (13, 15).

2.5.2. Sunderland Sınıflaması

Periferik sinir yaralanmalarını 5 derecede değerlendirmeyi önermiştir (13, 15).

2.5.2.1. Birinci derece hasarlaşma

Seddon sınıflamasındaki nöropraksi ile aynı hasarı tariflenmektedir. Lokal basınç uygulanması sonucu oluşan nöropatilerdir (13, 15).

2.5.2.2. İkinci derece hasarlaşma

Aksonotmezis ile aynı hasarı tarifler. Schwann hücre kılıfında hasar yoktur. Waller dejenerasyonu görülür (13, 15).

2.5.2.3. Üçüncü derece hasarlaşma

Akson hasarı, Schwann hücre hasarı ve endonörium hasarı vardır. Perinöriumda hasar yoktur. Waller dejenerasyonu görülür. Hasara eşlik eden ödem, kanama, iskemi nedeniyle fasiküller arası fibrozis oluşur ve aksonlarda rejenerasyonu engelleyerek iyileşmeyi güçleştirir. Rejenere olan aksonlar ise kendi endonöral tüplerinde olmadıklarından yanlış iyileşme meydana gelebilir (13, 15).

2.5.2.4. Dördüncü derece hasarlaşma

Akson, endonöral tüpler, perinörium hasarlı iken epinörium sağlamdır. Sinir fasikülleri hasarlanmıştır. Çok az aksonda rejenerasyon görülür. İyileşme çok kısıtlıdır. Fibrozise bağlı nöroma görülebilir. Tedavi için hasarlanmış bölge eksize edilmeli ve sinir tamir edilmelidir (13, 15).

2.5.2.5. Beşinci derece hasarlaşma

Epinörium dâhil tüm sinirde ağır hasar vardır. Sinirde devamlılık kaybolmuştur ancak fibrozis ile sinir uçları birbiri ile birleşebilir. Hasarın proksimalinde nöroma, distalinde skar dokusu nedeniyle iyileşme spontan olmamakta cerrahi müdahale gerektirmektedir. Sunderland Sınıflamasına ek olarak Mackinnon ve Dellon tarafından **altıncı derece hasarlaşmadan** bahsedilmiştir. Bu tip hasar değişik derecedeki hasarların mikst halde görülmesi olarak değerlendirilmektedir (13, 15).

2.6. Periferik Nöropati ve Nörotoksisite

Periferik nöropatiler otoimmün, metabolik, nütisyonel, iskemik, toksik, paraneoplastik, kalıtsal nedenli olabilmektedir. Nörotoksisite, sinir sisteminin ilaçlar, ağır metaller, endüstriyel ve biyolojik maddelere bağı olarak hasar görmesi, bunun sonucunda duyu ve/veya motor kayıp meydana gelmesidir (13, 15, 16).

Uzun süreli kullanılan kemoterapi ilaçları (Sisplatin, Paklitaksel, Vinkristin vb.), antibiyotikler (Kloramfenikol, Klorokin, İzoniazid, Etambutol, Nitrofurantion, Zalsitabin vb.) ve diğr ilaçlara (Kolşisin, Amiodaron, Hidralazin, Fenitoin vb.) bağı nörotoksisite görülebilmektedir (13, 17).

2.7. Metamizol sodyum'un özellikleri

Metamizol sodyum bir nonsteroid antieflamatuar ilaçtır. Ağrı kesici, ateş düşürücü ve antispazmotik etkilere sahiptir. İlk kez 1921 de Almanya'da kullanılmıştır. Uzun süre, çoğu ülkede kullanılmış ancak yan etkileri (agranülositoz, aplastik anemi, anafilaksi vb.) görülmesi nedeniyle özellikle gelişmiş ülkelerde kullanımı kısıtlanmıştır. Avustralya, Norveç, USA, Japonya, UK, Danimarka, Suudi Arabistan, Malazya, Gana, Nepal, Yemen, İsviçre, İrlanda ve Singapore gibi ülkelerde satışı yürürlükten kaldırılmıştır. Almanya, İspanya gibi bazı ülkelerde ise Metamizol Na'un başka içerik maddeleri ile kombine olarak kullanılması yürürlükten kaldırılmıştır. Ancak Metamizol sodyumun nörotoksik etkisinden bahsedilmemiştir. Oral, IM veya IV kullanılabilir. Piyasada 2.5g/5ml ve 1g/2 ml ampul formları bulunmaktadır (18-22).

2.8. Diklofenak sodyum'un özellikleri

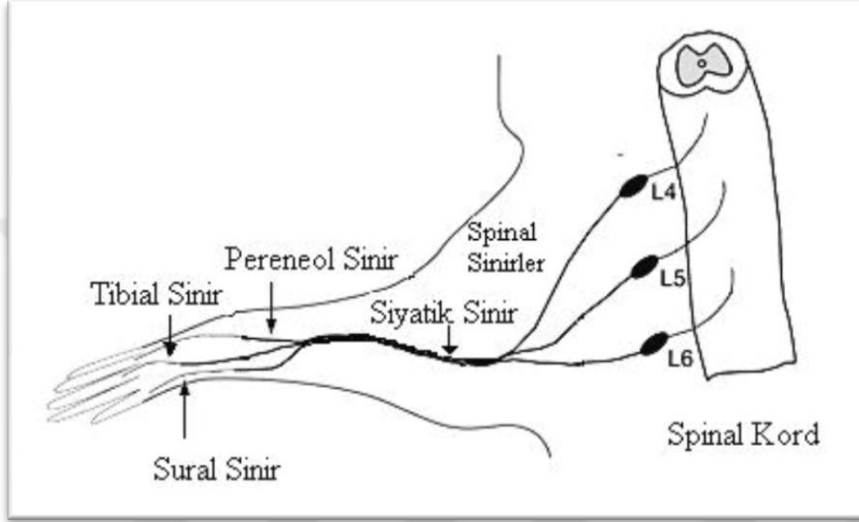
Bir prostaglandin sentetaz inhibitörü olan diklofenak sodyum; antieflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir. Enteral kullanım yanında parenteral olarak sadece intramüsküler uygulanımı mevcuttur. Parenteral kullanımda 30 dk'da plazma peak düzeyine

ulaşır ve yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. İntramüsküler uygulandığında renal ve bilier kolik ağrılarında, çoğu narkotik ve spazmolitik kombinasyonlar ile karşılaştırılabilir derecede ve sıklıkla üstün etkiye sahiptir. Diğer nonsteroid antiinflamatuar ile karşılaştırıldığında tolere edilebilecek düzeyde yan etkileri nedeniyle akut- kronik ağrı ve inflammatuar durumlarda ilk tercih edilmektedir. Diklofenak sodyum nadir görülen, ancak ciddi yan etkileri anafilaktik reaksiyonlar, aritmi, kolit, karaciğer yetmezliği, hemolitik anemi, hiperglisemi, kasılmalar, koma, halüsinasyonlar, solunum depresyonu, anjiyoödem, toksik epidermal nekroliz, konjonktivit ve işitme bozukluğu bulunmaktadır (23-27).

2.9. Sıçan Siyatik Siniri

Sıçan siyatik siniri, deneysel sinir cerrahisinde ve sinir rejenerasyonu çalışmalarında en sık kullanılan sinirdir. Normal sıçan siyatik sinirinin daha çok L4, L5 ve L6'da, az bir kısmı ise L3'de bulunan toplam 2005 ± 89 motor nöronu ve yaklaşık 10500 tane dorsal kök gangliyon nöronu vardır (28). Sinirin uylukta, büyük trokanterin distalinde toplam 23700-27000 arasında aksonu bulunmaktadır. Bunların yaklaşık 7800 tanesi miyelinlidir. Miyelinli aksonlardan 4500 tanesi tibial, 1900 tanesi peroneal, 1050 tanesi sural ve 350 tanesi kutanöz sinire ait bulunmuştur. Miyelin kılıfının çapı 1,5-12,5 μm arasında değişmektedir (29). Miyelinsiz akson sayısı ise 19400'dür. Siyatik sinir pelvisten çıktıktan sonra glüteal ve hamstring kaslara küçük dallar verir ve daha sonra büyük trokanter etrafında döner. Bu safhada sinir unifasikülerdir (30) Büyük trokanterin 3-5 mm distalinde sinirin ilerde ana dallarını bölen septum görülmeye başlanır. Büyük trokanterin 3-5 mm distalinde sinirin ilerde ana dallarını bölen septum görülmeye başlanır. Hemen hemen aynı seviyede sinirin peroneal kısmından bir dal çıkar. Bu dal biceps femorisi ve uyluğun proksimal-lateral yüzeyinin cildini innerve eder. Bu dalı verdikten 2 cm sonra popliteal bölgede sinir 4 dala ayrılır. Sural sinir daha yüzeysel ilerleyerek bir damar eşliğinde gastrokinemius kasının dorsal yüzeyinde seyreder. Tibial sinir popliteal fossanın derininde seyrederken gastrokinemius kasının başları

arasında kaybolur ve fleksör kasları innerve eder. Peroneal sinir daha yüzeysel ve lateral seyrederek anterior kas grubunun içine girer (Resim 2). Sinirin çapı 0,9-1,1 mm arasında değişmektedir. Sıçan siyatik siniri memeli hayvanlar arasında, elektron mikroskopi düzeyinde bile insan sinir dokusundan ayırt edilemeyen hücresel detaylara sahip, ucuz ve temini kolay bir sinir dokusu kaynağıdır (31).



Resim 2:Sıçan siyatik siniri ve dalları (32)

2.10. Tıbbi Uygulama Hatası

Kelime anlamı olarak, Latince “mala-praxis” kelimesinden gelmekte olup, makul olmayan beceri veya özen eksikliği olduğu tüm mesleki hataları kapsamaktadır. Söz konusu hata tıp alanını ilgilendiriyorsa “tıbbi malpraktis” (tıbbi uygulama hatası) kavramından söz edilir. Tıbbi işlemlerin her aşamasında ortaya çıkabilir (1). Tıbbi uygulama hatası, son 30 yılda özellikle bazı gelişmiş ülkelerde ve son yıllarda da tüm dünyada tartışılan, etik, hukuki, tıbbi, eğitimsel ve yönetsel yönleriyle çok yönlü, çok boyutlu bir konudur. ABD, İngiltere ve Kanada gibi ülkelerde tıbbi uygulama hatalarına verilen cezalar yüksek tazminat cezalarını içerir hale gelmiş olup hasta hakları konusu da aynı tarihlerde gündemde yerini almaya başlamıştır (33).

Türkiye’de de son 10 yıl içinde konu çeşitli boyutlarda tartışılmaya başlanmış ve çözüm arayışlarının olduğu görülmektedir. Ülkemizde tıbbi uygulama hatası ile ilgili gerek ceza gerekse tazminat davalarında ciddi bir artış söz konusudur. Bu artış; istatistiksel çalışmalarda çok açık biçimde göze çarpmaktadır (1, 34).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi deney hayvanları laboratuvarında gerekli etik izni (Tarih: 26.05.2014, Karar no: 2014/38) alındıktan sonra, ağırlıkları 320-450 gr arasında değişen, ortalama ağırlıkları 389,5 gr olan 49 adet erkek erişkin Wistar albino rat kullanılarak yapıldı. Laboratuvar koşullarına uyum için yeterli süre geçtikten sonra deney hayvanları randomize olarak 7 gruba ayrıldı. Gruplar, Grup 1: Siyatik sinir içine 50 mg/kg 0,3 ml metamizol sodyum uygulanan, Grup 2; Siyatik sinir komşuluğunda kas içine 50 mg/kg 0.3 ml metamizol sodyum uygulanan, Grup 3; Siyatik sinir içine diklofenak sodium uygulanan (2 mg/kg), Grup 4; Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diklofenak sodyum uygulanan (2 mg/kg), Grup 5; Siyatik sinir içine serum fizyolojik uygulanan, Grup 6; Siyatik sinir komşuluğunda kas içine serum fizyolojik uygulanan ve Grup 7; sinir içine sadece iğne enjekte edilen gruptur.

Tüm hayvanlar steril, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık deney hayvanları ünitesi ortamında, % 55-60 nem oranı ve 22 ± 3 C° oda sıcaklığında bakım ve beslenmeye tabii tutuldu. Cerrahi işlemler intraperitoneal 50 mg/kg Ketalar Flakon-M (Ketamine-HCl Pfizer) ve 10mg/kg Rompun 25ml %2 enjeksiyonluk çözelti (Xylazine hydrochloride Bayer) ile sağlanan anestezi altında gerçekleştirildi. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından ve standart cerrahi teknikler uygulanarak gerçekleştirildi. Glüteal bölge tıraşlandıktan ve povidon iodine ile cerrahi alan temizliği yapıldıktan sonra glüteal bölge lateralinden oblik şekilde cilt insizyonu yapıldı (Resim 2). Kas dokular künt şekilde açıldı. Siyatik sinir görüldü ve ilaç uygulamaları yapıldı (Resim 3). Siyatik sinir komşuluğuna kas içine uygulamalar şekil 4'deki gibi uygulandı. Tüm gruplarda uygulama sonrası kaslar ve cilt usulüne uygun dikildi (Resim 5). Bu uygulamadan sonra ratlar doğal ortamlarında kafeslerinde tek olarak 7 gün bekletildi.

Sonrasında ratlar yüksek doz (150 mg/kg) Ketamine-HCl ile sakrifiye edilerek, glüteal bölgenin kas yapıları ve siyatik sinir histopatolojik inceleme için alındı.



Resim 3: Eksplorasyon için yapılan cilt insizyonu



Resim 4: Siyatik sinir içine ilaç uygulaması



Resim 5:Siyatik sinir komşuluğuna kas içine enjeksiyon



Resim 6:Kaslar ve cilt sütürasyonu

3.1. Histopatolojik İnceleme:

Tüm gruplardaki ratlardan alınan kas ve siyatik sinir örnekleri etiket kod numaraları ve grup adları verilerek içinde % 10'luk formaldehit bulunan özel şişelere bırakıldı. Yaklaşık yirmi dört saat fiksatif içinde bekledikten sonra 4-6 saat arası akarsuda yıkanıp ve alkol (% 50, 70, 80, 96, Absolute alkol) ve ksilen serilerinden geçilerek otomatik doku takibi (Citadel 2000, Thermo Fisher Scientific Shandon, England) yapıp sıvı parafin içine gömüldü. Dokular rutin hematoksil-eozin boyama için 4-6 µm kalınlığında kesildi. Uygun görülen yerler ışık mikroskop altında değişik büyütme oranlarında incelenip fotoğrafları çekildi.

İmmünohistokimyasal boyama için kesilmiş kesitler 20 dakika ksilen içerisinde bekletilip alkol serilerinden (% 70-99) geçirildikten sonra 10 dakika % 3 H₂O₂ solüsyonunda tutuldu. PBS ile yıkandıktan sonra 600-800 Watt güçte 5-10 dakika Sitrat buffer solüsyonu içinde ısıtıldı ve sekonder bloklayıcı maddede 10 dakika bekletildi. Her bir preparat [Anti-S100-Cod: ab66041, Abcam plc, Cambridge CB4 0FL UK] için primer antikorun değişik dilüsyonlarında (1/100-1/300) 60-75 dakika bekletildi. Kromojen olarak Diaminobenzidine (DAB) solüsyonu kullanılıp zıt boyama için ise Mayers'in hematoksileni ile boyandı. Negatif kontroller için PBS kullanıldı.

Preparatlar uygun kapatma maddeleri ile kapatılarak fotoğrafları çekildi. Bir histolog tarafından kör derecelendirme yapılarak % değerlerine göre pozitiviteler hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) ve çok şiddetli (++++) olmak üzere dört derecede kategoriye ayrıldı. Miyelin dejenerasyonu, akson dejenerasyonu, lenfosit infiltrasyonu, vaskülozasyon ve ödem gibi histopatolojik bulgular değerlendirildi. Ayrıca aynı histopatolojik bulgular Anti-s100 pozitifliği hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) ve çok şiddetli (++++) olmak üzere dört derecede kategoriye ayrılarak değerlendirildi.

Tüm gruplar Grup 7 ile karşılaştırıldı. Siyatik sinir içine ilaç enjeksiyon uygulanan gruplar (Grup 1, Grup 3 ve Grup 5) bir biri ile histopatolojik bulgular açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Siyatik sinir komşuluğunda kas içine enjeksiyon yapılan gruplar da (Grup 2, Grup 4 ve Grup 6) bir biri ile histopatolojik bulgular açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Siyatik sinir içine ve siyatik sinir komşuluğunda kas içine enjeksiyon yapılan gruplar (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 3 ile Grup 4) bir biri ile histopatolojik bulgular açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

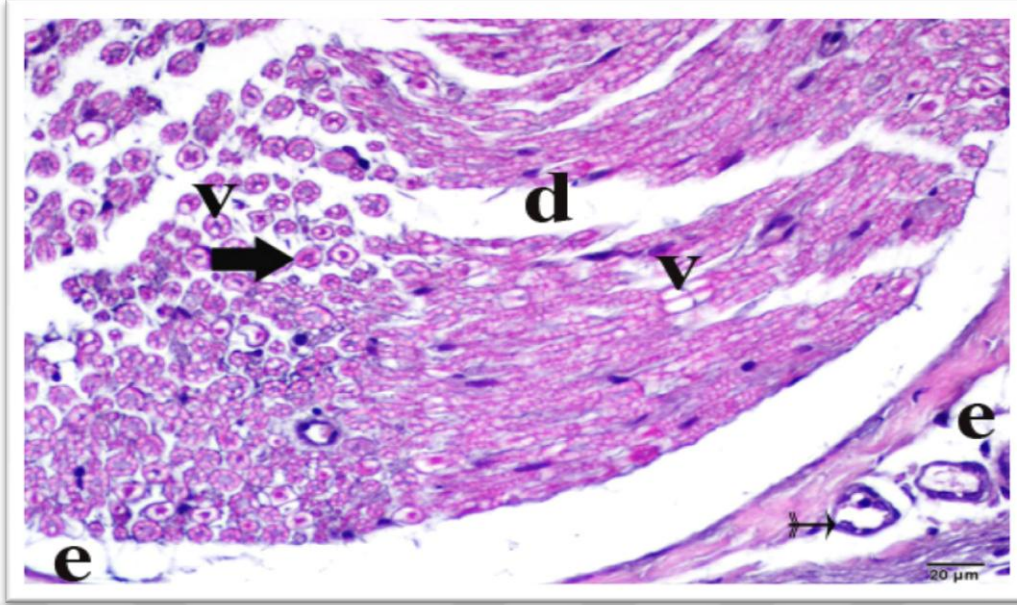
3.2. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans) yanısıra normal dağılım göstermeyen niceliksel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

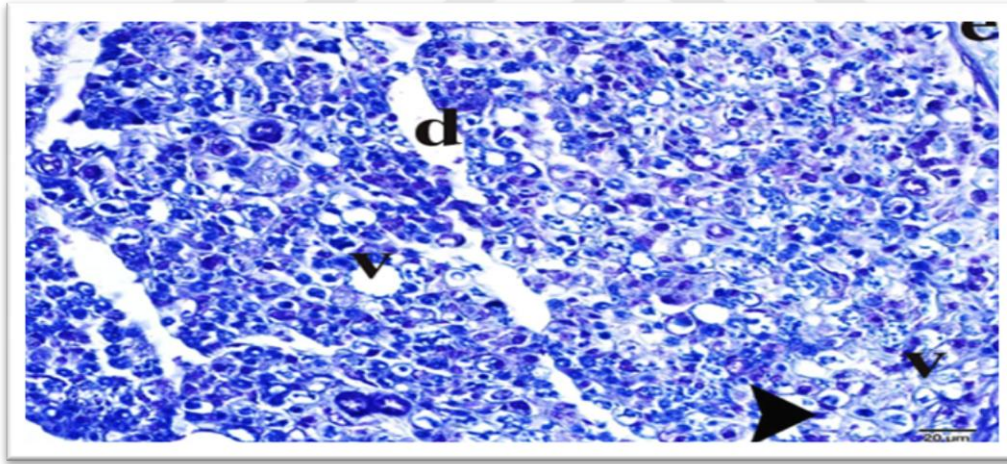
4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

Siyatik sinir içine 50 mg/kg 0.3 ml metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki sinirlerin histopatolojik incelenmesinde: Sinir epinöryumlarında ayrışmalar, hafif aksonal dejenerasyon, yoğun ayrışmalar ve damar çevrelerinde yoğun olmak üzere bağdokularda ödem gözlemlendi. Yalnızca yedi hayvanın üçünden (% 42,8) elde edilen sinir örneğinin epinöryumunda orta düzeyde dejenerasyonlar ve eosinofili görüldü. Aksonların hem dik hem de yatık kesitlerinde yapılan incelemede hafif vakuolizasyonlar gözlenirken (v), ödemli alanlara yaklaşıldığında vakuolizasyonların hem sayısının hem de büyüklüğünün arttığı, buna karşın doku bütünlüğünün ise genel yapı içerisinde bozulmadığı (%90) gözlemlendi. Ayrıca aksonlarda hafif dejenerasyona bağlı büzüşmeler, eosinofilik boyanma (H&E boyamada, kalın ok) ve parsiyel dejenerasyona benzer bir yapının şekillendiği de tespit edildi (Şekil 1). Damarların düz kaslarında meydana gelen ayrışmalara bağlı ödem ve damar endotellerinde şişmeye bağlı hücre dökülmeleri gözlemlendi (H&E boyamada, ince ok). Toludüne blu ile yapılan boyamada akson dejenerasyonlarının ve vakuolizasyonların dokunun genelinde dağıldığı görüldü (ok başı) (Şekil 2).



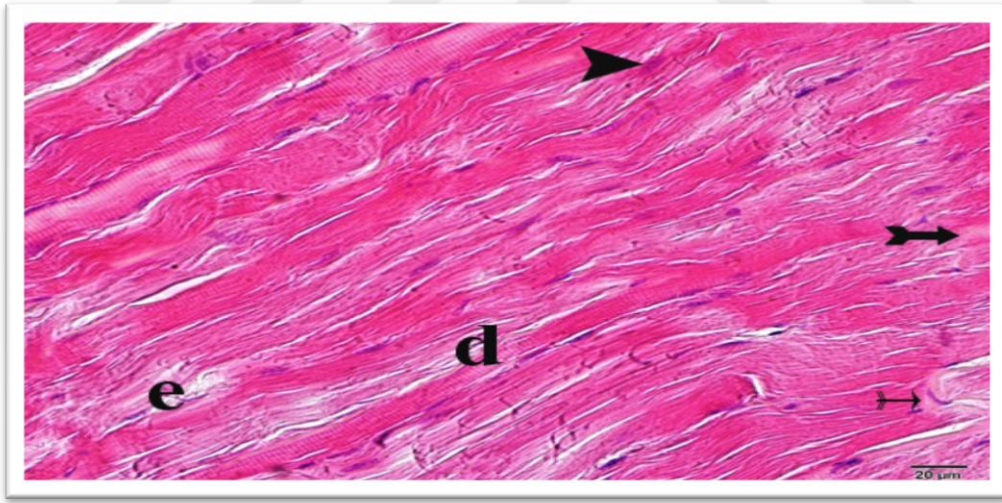
Şekil 1: Siyatik sinir içine metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 1); **v:** vakuolizasyon, **e:** ödem, **d:** ayrışma, **kalin ok:** eosinofilik akson, **ince ok:** şişmiş endotel, Hematoksilen Eosin Boyama.



Şekil 2: Siyatik sinir içine metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 1); **v:** vakuolizasyon, **e:** ödem, **d:** ayrışma, **ok başı:** aksonal dejenerasyon, Toludine Blue Boyama.

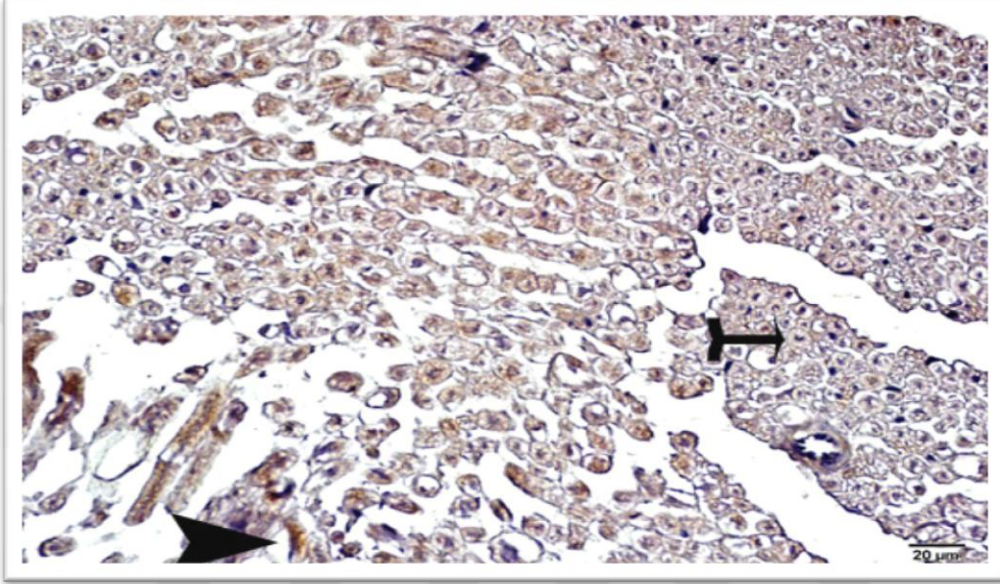
Siyatik sinir içine 50 mg/kg 0.3 ml metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki kasların histopatolojik incelenmesinde: Sinir çevresinde ve sinirlerin kol uzantılarının yakın alanlarda buluna kasların bağ dokularında inflamator hücre kümeleri tespit edildi. Hücre kümelenmeleri sinire yakın alanlarında 3-4 hücreli hafif derecede lenfosit infiltrasyonu

ve eosinofilik hücreler şeklindeki çevrelerindeki bağdokuda yoğun ödem ve ayrışmalar olduğu gözlemlendi. Bazı kas lifi gruplarında az miktarda da olsa atropik fiber (%2) yapısı gözlemlendi (Şekil 3-kalın ok). Metamizol sodyum'un etkisinin kaslarda çok yüksek olmasından dolayı vakuolizasyon alanlarının, granülasyon doku ve damarlarda deformasyon oluşumunun arttığı gözlemlendi (Şekil 3). Kaslarda oluşan myotoksik etkileri ile fibrillerin bazı alanlarında asidofilik boyandığı (% 55), hücre sınırlarının ortadan kalktığı myolizis yapılarının olduğu ve myositlerin çekirdeklerinde de şişmeler olduğu tespit edildi. Myosit çekirdeklerindeki şişmelerin ayrışma ve ödem alanlarına yakın alanlarda gruplar şeklinde olduğu belirlendi. Bazı kas fiberleri çevresinde perimisyal fibrozis gözlenirken (% 15), endomisyal fibrozis oranı ise düşük olduğu tespit edildi (%2) (Şekil 3). Kaslarda hafif ödem ve myositlerde şişmeye rastlanmasına karşın doku morfolojisini bozabilecek histopatolojik dejenerasyonlara rastlanmadı.



Şekil 3: Siyatik sinir içine metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki kas dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 1); **d:** ayrışma, **e:** ödem, **ok başı:** şişmiş kas hücreleri, **kalın ok:** dejenere kas hücre lifleri, **ince ok:** şişmiş endotelial hücreler, Hematoksilen-Eosin boyaması, X 40.

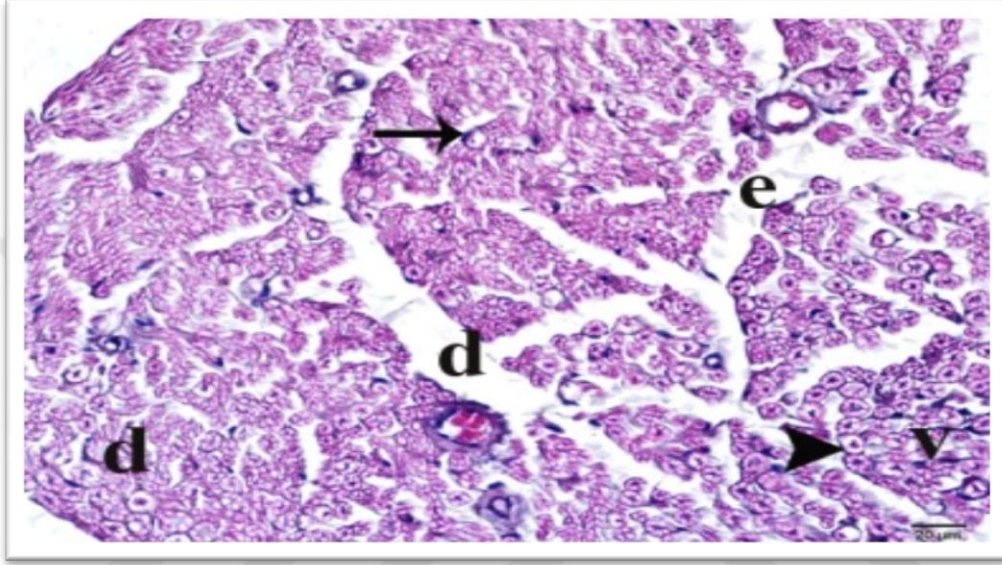
Siyatik sinir içine 50 mg/kg 0.3 ml metamizol sodyum uygulanan Grup 1'deki sinirlerde S100 antibody ile immunperoksidaz boyamasında; Damar endotellerinde şişme ve yoğun pozitiflik, epinoryuma yakın aksonlarda ve Scwan hücrelerinde S100 immunreaktivitesinde azalma tespit edildi (Şekil 4).



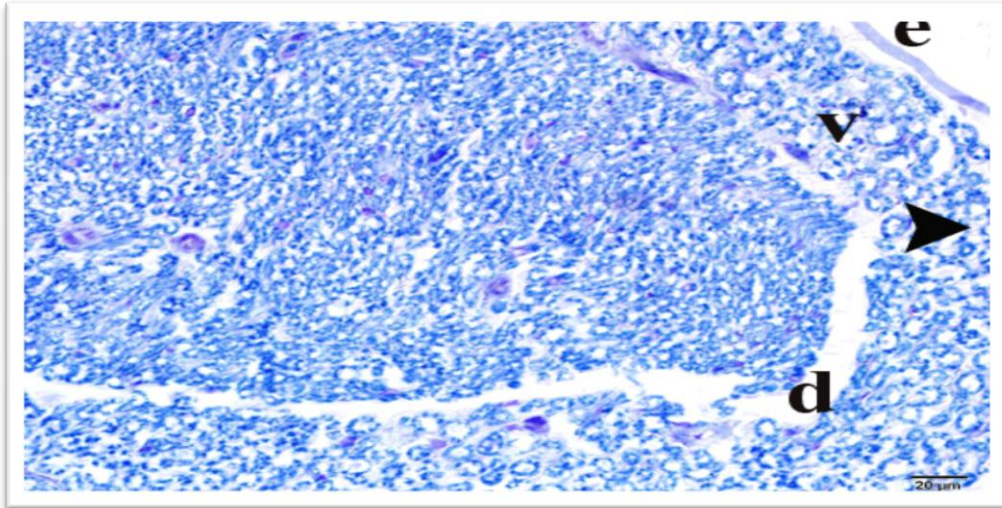
Şekil 4: Siyatik sinir içine metamizol sodyum'un uygulanan Grup 1'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 1); **ok başı:** yoğun pozitiflik, **ok;** hafif pozitiflik, S-100 antibody ile immunperoksidaz boyaması, X 40.

Siyatik sinir komşuluğunda kas içine 50 mg/kg 0.3 ml metamizol sodyum uygulanan Grup 2'deki sinirlerin histopatolojik incelenmesinde: Sinir perinoryumlarında yoğun ayrışmalarla beraber ödem alanları olduğu ve bu alanların içinde ödem sıvısı birikimleri gözlemlendi. Sinirin epinöryumlarında yoğun aksonal dejenerasyon oluşurken bağ dokuda ise yoğun ayrışmalar ve az da olsa ödem tespit edildi. Aksonlarda yapılan incelemede vakuolizasyonların önemli oranda arttığı, doku bütünlüğünün bozulduğu gözlenirken (ok başı), enjeksiyon yapılan alanda daha fazla olmak üzere ödemli alanlarda vakuolizasyonların arttığı tespit edildi. Sinir dıştan saran fibröz bağ dokusu yapısının morfolojik olarak değişmediği ve epinöryum kalınlığında da bir artış olmadığı tespit edildi (Şekil 5). Luxol fast blue ile yapılan boyamada ödem alanlarının ve ayrışmaların daha belirgin olduğu gözlenirken aksonal

dejenrasyonların da uygulama alanlarına yakın bölgelerde yoğun görüldüğü belirlendi (Şekil 6). Damarın düz kaslarında meydana gelen ayrışmaların birinci gruba göre daha fazla arttığı, ödem ve damar endotellerinde şişmeye bağlı hücre dökülmelerinin ise birinci grup ile benzerlik gösterdiği gözlemlendi (ok). Aksonal dejenrasyona bağlı hücre kayıplarının oranının yaklaşık %15 civarında olduğu belirlendi.

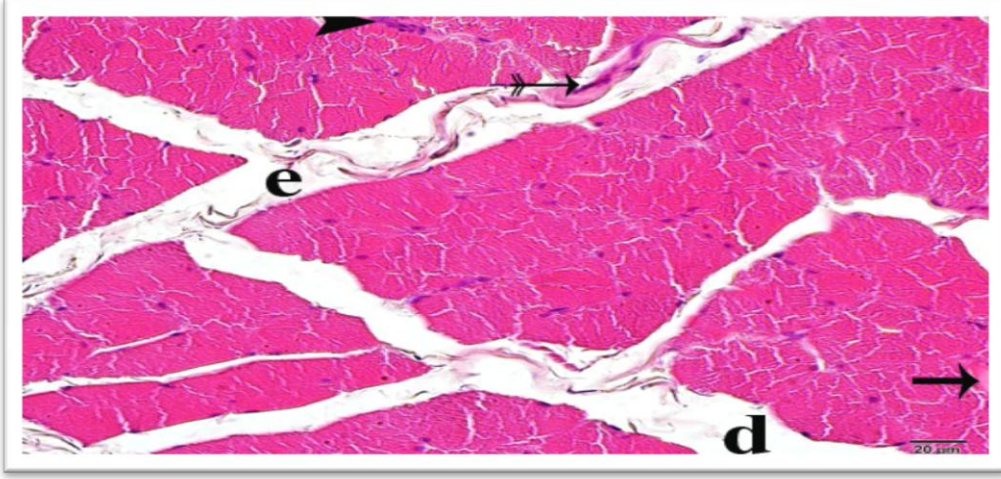


Şekil 5: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol sodyum'un uygulanan Grup 2'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 2); v: vakuolizasyon, e: ödem, d: ayrışma, **ok başı:** aksonal dejenrasyon, **ince ok;** şişmiş Schwan Hücresi, Hematoksilen Eosin Boyama. X40.



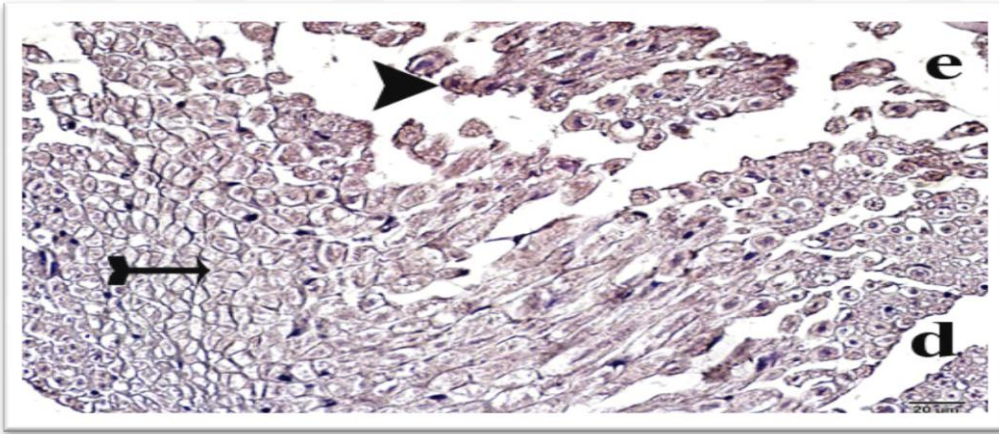
Şekil 6: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol sodyum'un uygulanan Grup 2'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 2); v: vakuolizasyon, e: ödem, d: ayrışma, **ok başı:** aksonal dejenrasyon, **ince ok;** şişmiş Schwan Hücresi, Toluidine Blue Boyama. X40.

Siyatik sinir komşuluğunda kas içine 50 mg/kg 0.3 ml metamizol sodyum uygulanan Grup 2'deki kasların histopatolojik incelenmesinde; sinire yakın alanlarda ve sinirlerin kol uzantılarının yakın alanlarında bulunan kas demetlerinin ilaçtan yoğun olarak etkilendiği, bağ dokularında inflamator hücre kümeleri ile hücre dejenerasyonları tespit edildi. Hücre kümelenmeleri daha çok sinire yakın alanlarda ve lenfosit infiltrasyon gruplanması şeklinde belirlendi. Kümelenmelerin aralarında eosinofilik hücreler ve nötrofiller homojen olmayan bir dağılım gösterirken yakın alanlardaki bağdokuda yoğun ödem ve ayrışmalar olduğu gözlemlendi. Bazı kas lifi gruplarında atropik fiber (%5) olduğu belirlendi (şekil 7-ok). Metamizol sodyum'un etkisinin kaslarda çok yüksek olmasından dolayı vakuolizasyon alanlarının, granülasyon doku ve damarlarda deformasyon oluşumunun birinci gruba nazaran arttığı gözlemlendi (Şekil 5-7). İlacın myotoksik etkileri ile kas fibrillerinin apimisyumuna yakın alanlarında asidofilik boyandığı (% 70), hücre sınırlarının yer yer ortadan kalktığı hücre şişmesi, çekirdek büyümesi ile myolizis yapılarının olduğu tespit edildi. Myosit çekirdeklerindeki şişmelerin ayrışma ve ödem alanlarına yakın alanlarda daha arttığı ve yer yer gruplar şeklinde olduğu belirlendi. Bazı kas fiberleri çevresinde perimisyal fibrozis gözlenirken (% 20), endomisyal fibrozis oranı ise düşük olduğu tespit edildi (%5) (Şekil 7). Bu değişimler birinci grup ile benzerlik göstermekteydi.



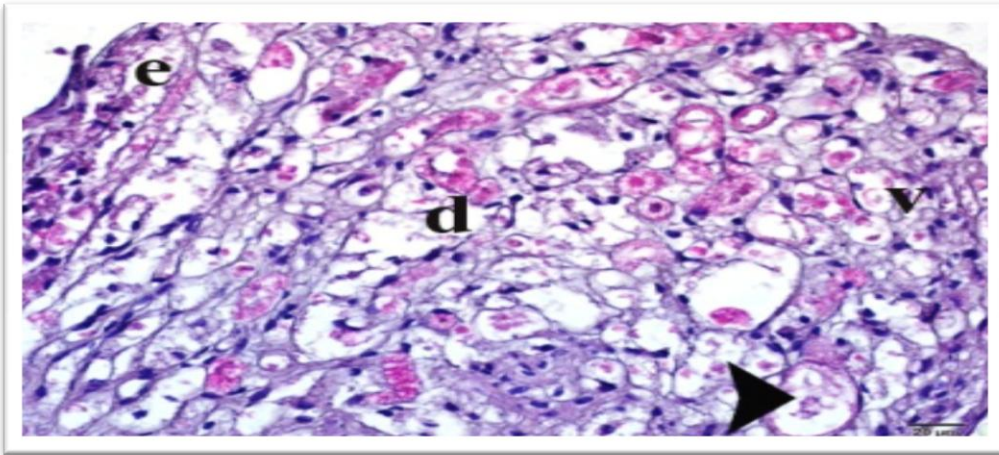
Şekil 7: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol sodyum'un uygulanan Grup 2'deki kas dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 2); **d:** ayrışma, **e:** ödem, **ok başı:** şişmiş kas hücreleri, **kalın ok:** dejenere kas hücre lifleri, **ince ok:** şişmiş endotelial hücreler, Hematoksilen-Eosin boyaması, X 40.

Siyatik sinir komşuluğunda kas içine 50 mg/kg 0.3 ml metamizol sodyum uygulanan Grup 2'deki sinirlerde S100 antibody ile immunperoksidaz boyamasında (Şekil 8).

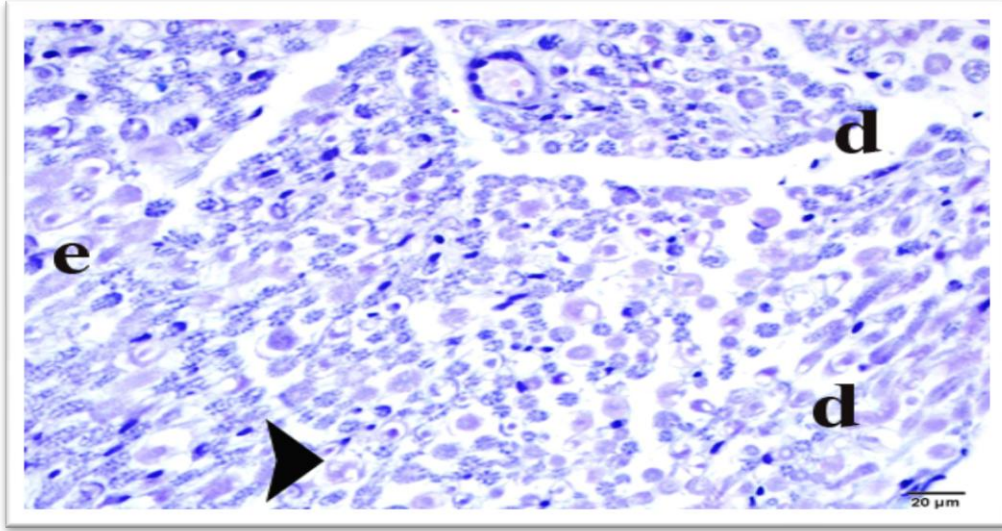


Şekil 8: Siyatik sinir komşuluğunda kas metamizol sodyum'un uygulanan Grup 2'deki siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 2); **ok başı:** yoğun pozitiflik, **ok;** hafif pozitiflik, S100 antibody ile immunperoksidaz boyaması, X 40.

Siyatik sinir içine 2 mg/kg 0.3 ml diclofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki sinirlerin histopatolojik incelenmesinde: Işık mikroskopik incelemede diclofenak sodyum uygulanan gruptaki siyatik sinirlerin morfolojik görünüşleri hem kontrol grubu-serum fizyolojik hem de metamizol sodyum grubu siyatik siniri arasında önemli histopatolojik bozukluklar tespit edildi. Diklofenak uygulanan gruptaki siyatik sinir örneklerin belirli bir oranında (%83) akson ve miyelin dejenerasyonunun çok yüksek düzeyde (++++), gerçekleştiği gözlemlendi. Bu dejenerasyonlar, siyatik sinir içi enjeksiyon yapılan doku alanlarında daha fazla pozitifite verdiği tespit edildi. Sinirin yatık kesitlerinde miyelin dejenerasyonlarının olduğu, hem epinöryuma yakın alanlarda hem de perinöryuma yakın alanlarda vakuolizasyon ve dejenerasyonlarla beraber hücre kayıplarının daha da arttığı gözlemlendi. Diklofenak uygulanan gruptaki sinirlerin epinöryumlarında orta derecede hücre dejenerasyonu ve ödem gözlemlendi, ödem alanlarına yakın lenfosit infiltrasyonlarının olduğu tespit edildi. Perinöryal alanlarda kalınlaşmalar ile fibröz ve granülasyon doku oluşumu tespit edildi (Şekil 9).

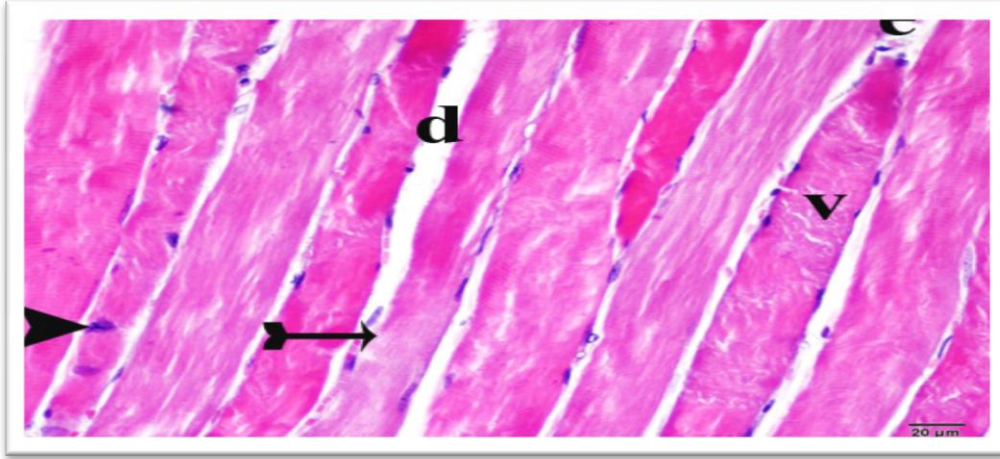


Şekil 9: Siyatik içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 3); **v:** vakuolizasyon, **e:** ödem, **d:** ayrışma, **ok başı;** yoğun aksonal ve miyelin dejenerasyonu, Hematoksilen Eosin Boyama.



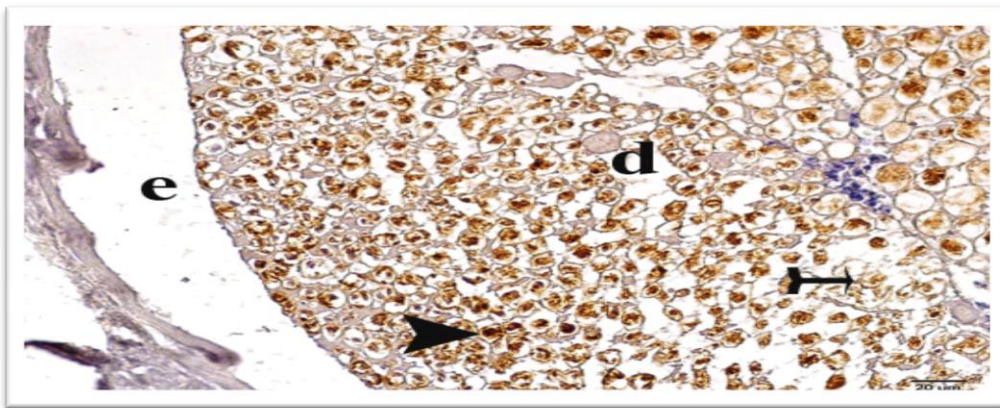
Şekil 10: Siyatik içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 3); **v:** vakuolizasyon, **e:** ödem, **d:** ayrışma, **ok başı;** yoğun aksonal ve myelin dejenerasyonu, Toluidine Blue Boyama. X40.

Siyatik sinir içine 2 mg/kg 0.3 ml diclofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki kasların histopatolojik incelenmesinde: Kaslarda yapılan incelemede enjeksiyon yapılan sinire yakın alanlarda, sinir çevresinde ve sinirlerin yan kollarının uzantılarının çevrelerinde enflamasyon hücreleri belirlendi. Bu grupların yoğun kas dejenerasyonu ve vakuolizasyon olan enjeksiyon alanlarında lenfosit infiltrasyonu yoğunluğunun arttığı, ödem ve vakuolizasyonların liflerin içerlerine doğru homojen olmayan bir dağılım gösterdikleri gözlemlendi. Kaslarda diklofenak sodyum etkisinin çok yüksek olmasından dolayı vakuolizasyon alanlarının endomisyum alanlarında daha da arttığı, vakuollerin ise her yerde homojen bir şekilde dağılım gösterdiği görüldü. Endomisyuma yakın alanlarda miyositlerde şişmeler meydana geldiği ve bağdoku çevresinde yer yer granülasyon doku oluşumu gözlemlendi (Şekil 11).



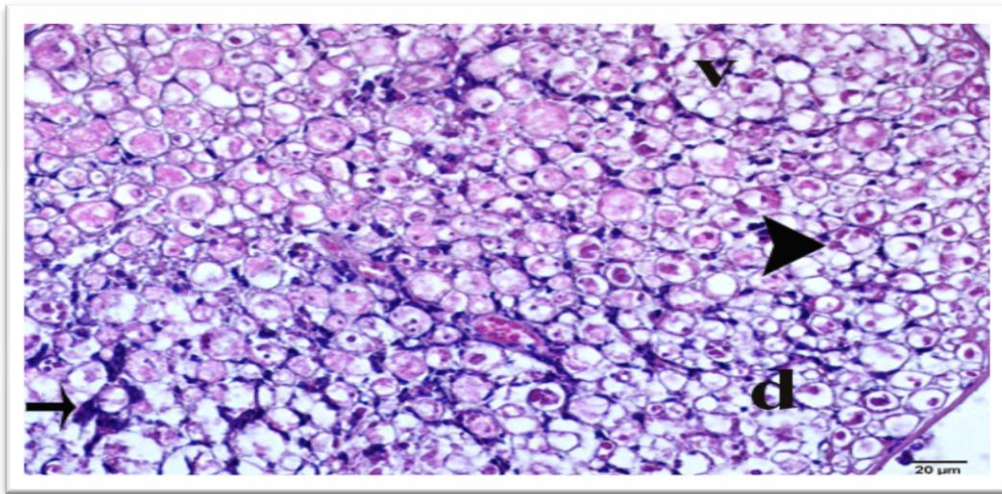
Şekil 11: Siyatik içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 3); **d:** ayrışma, **e:** ödem, **v:** vakuolizasyon, **ok başı:** şişmiş kas hücreleri, ince **ok:** dejenere kas hücre lifleri, Hematoksilen-Eosin boyaması, X 40.

Siyatik sinir içine 2 mg/kg 0.3 ml diklofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki sinirlerin S-100 antibody ile immunperoksidaz boyamasında: Epinöronal alanda ödem, miyelinlerde dejenerasyon, damar endotellerinde şişme ve aksonlarda yoğun pozitiflik, epinoryuma yakın aksonlarda ve scwan hücrelerinde S100 immunreaktivitesinde yoğun artış (Şekil 12).



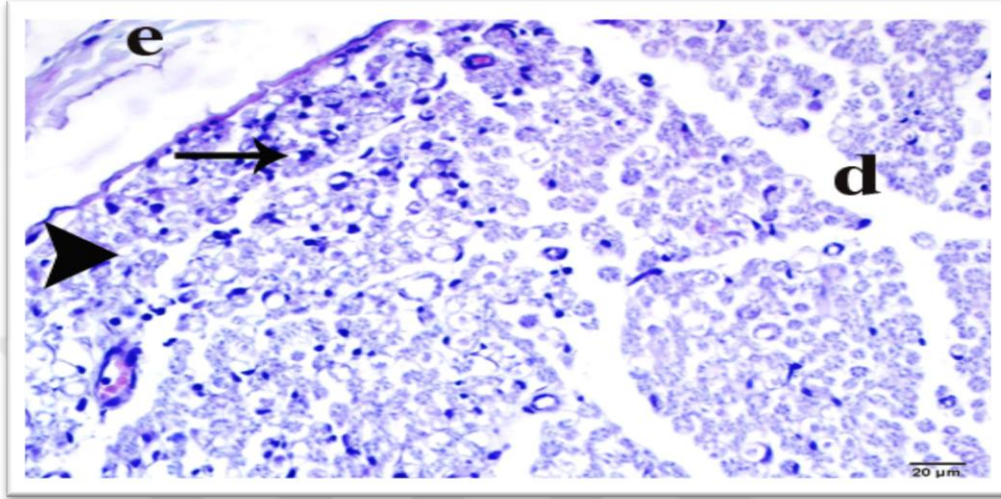
Şekil 12: Siyatik içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 3'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 3); **e:** ödem, **d:** yoğun ayrışma, **ok başı:** yoğun pozitiflik, **ok:** hafif pozitiflik, S-100 antibody ile immunperoksidaz boyaması, X 40.

Siyatik sinir komşuluğunda kas içine 2 mg/kg 0.3 ml diclofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki sinirlerin histopatolojik incelenmesinde; Gruptaki siyatik sinirlerin morfolojik görünüşleri hem metamizol sodyum grubu hem de diclofenak sodyum siyatik sinir içi enjeksiyon grubuna göre siyatik sinirleri arasında önemli morfolojik ve histopatolojik bozukluklar olduğu tespit edildi. Diklofenak sodyum sinir komşuluğuna enjeksiyonu uygulanan gruptaki siyatik sinir örneklerin belirli bir oranında (%66) akson ve miyelin dejenerasyonunun yüksek düzeyde (+++) olduğu gözlemlendi. Bu dejenerasyonlar, sinire komşu enjeksiyon yapılan epinöron bölgesi doku alanlarında daha fazla pozitifite verdiği tespit edildi. Sinirin yatık kesitlerinde miyelin dejenerasyonlarının olduğu, hem epinöryumuna yakın alanlarda hem de perinöryuma yakın alanlarda gözlenip, bu alanlarda vakuolizasyon ve dejenerasyonlarla beraber hücre kayıplarının da arttığı görüldü. Dikloron uygulanan gruptaki sinirlerin epinöryumlarında bazı alanlarda kalınlaşmasına karşın orta derecede hücre dejenerasyonu ve ödem gözlemlendi. Ayrıca epinöryumun yakınındaki ödem alanlarının çevresinde lenfosit infiltrasyonlarının olduğu tespit edildi. Perinöryal alanlarda kalınlaşmalar ile fibrözis ve granülasyon doku oluşumu sinir içi enjeksiyonlara benzemesine karşın daha hafif olduğu tespit edildi (Şekil 12-13).



Şekil 13: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 4); **v:** vakuolizasyon, **d:**

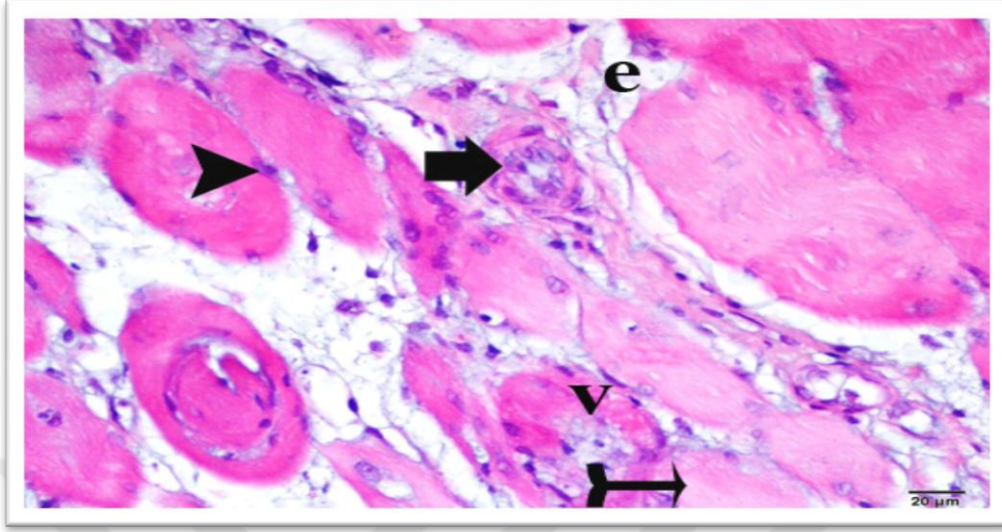
ayrışma, **ok başı**; yoğun aksonal ve myelin dejenerasyonu, **ok**: Schwann Hücresi şişmesi, Hematoksilen-Eosin boyaması, X 40.



Şekil 14: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diclofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki siyatik sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 4); **e**: ödem, **d**: ayrışma, **ok başı**; yoğun aksonal dejenerasyon, **ince ok**: schwann hücresi şişmesi, Toluidine Blue Boyama. X40.

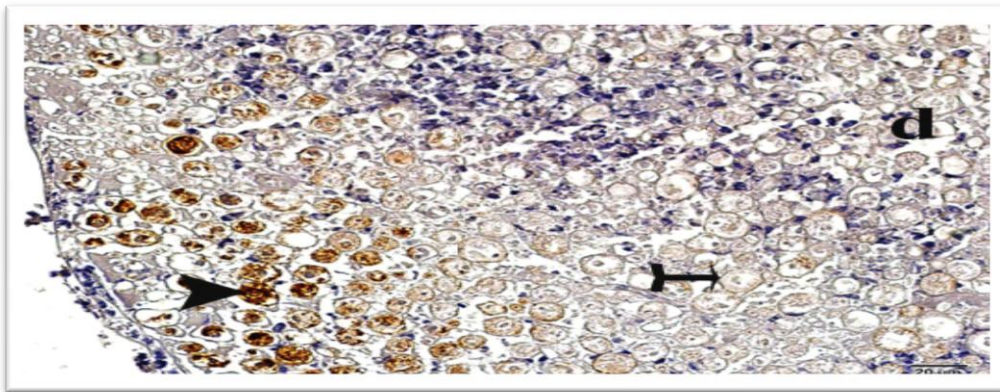
Siyatik sinir komşuluğunda kas içine 2 mg/kg 0.3 ml diclofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki kasların histopatolojik incelenmesinde: Kaslarda yapılan incelemede enjeksiyon yapılan kasa yakın alanlarda ödemlerin arttığı, sinir çevresinde ve sinirlerin yan kollarının uzantılarının çevrelerinde enflamasyon hücre kümeleri belirlendi. Bu grupların yoğun kas dejenerasyonu ve vakuolizasyonlarını enjeksiyon yapılan alanlarında arttığı, ödem ve vakuolizasyonların liflerin içerlerine doğru homojen olmayan bir dağılım gösterdikleri, bu alanlardan içeriye doğru lenfosit infiltrasyonu yoğunluğunun azaldığı gözlemlendi. Kaslarda diclofenak sodyumun etkisinin çok yüksek olmasından dolayı vakuolizasyon alanlarının endomisyum ve perimisyum alanlarında daha yoğun arttığı, vakuolizasyonun hem sitoplazmik hem de çekirdek yapısı içerisinde homojen bir dağılım gösterdiği görüldü. Endomisyuma yakın alanlarda hem miyositlerde hem de damar endotelial

hücrelerinde şişmeler meydana geldiği, bunlarla birlikte bağdoku çevresinde yer yer granülasyon doku oluşumu gözlemlendi (Şekil 14).



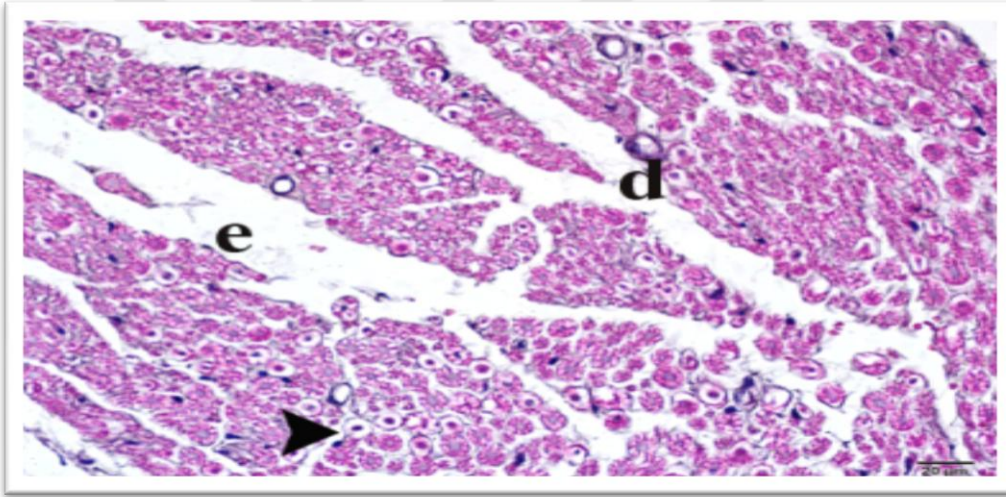
Şekil 15; Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki kas dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 4); **d:** ayrışma, **e:** ödem, **v:** vakuolizasyon, **ok başı:** şişmiş kas hücreleri, **ince ok:** dejenere kas hücre lifleri, Hematoksilen-Eosin boyaması, X 40.

Siyatik sinir komşuluğunda kas içine 2 mg/kg 0.3 ml diklofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki sinirlerde S100 antibody ile immunperoksidaz boyamasında (Şekil 15);

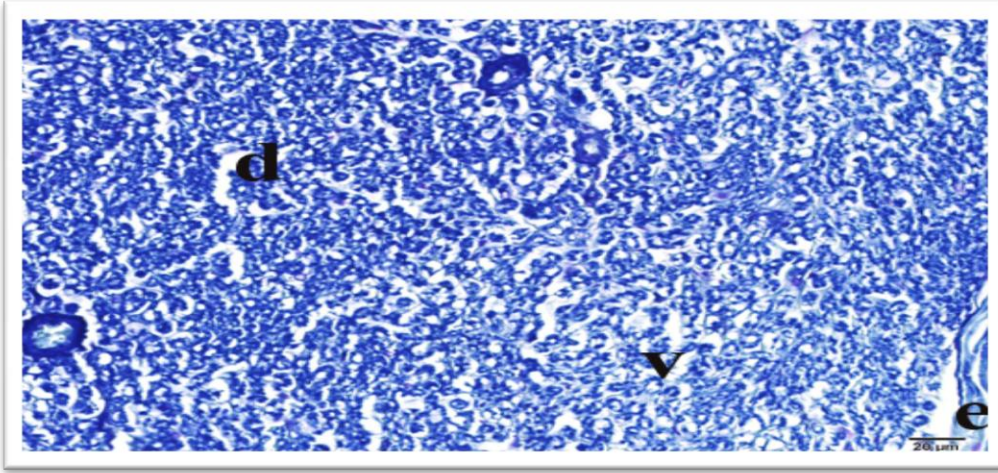


Şekil 16: Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diklofenak sodyum uygulanan Grup 4'deki siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 4); **e:** ödem, **d:** yoğun ayrışma, **ok başı:** yoğun pozitiflik, **ok;** hafif pozitiflik, S100 antibody ile İmmunperoksidaz boyaması, X 40.

Siyatik sinir içine serum fizyolojik uygulanan Grup 5'deki sinirlerin histopatolojik incelenmesinde: Hem sinir epinoryonlarda hem de perinoryumlarında ayrışmalarla beraber çok hafif ödem alanlarının olduğu gözlemlendi. Uygulama yapılan kasa yakın sinirlerin epinöryumlarında basıncın etkisi ile ayrışmalar olduğu, bununla beraber bu alanlarda ödem sıvısının ise toplanmadığı görüldü. Epinöryumun uygulama alanına yakın aksonlarda yapılan incelemede hafif vakuolizasyonların olduğu fakat çok fazla olmadığı ve boyutlarının ise çok küçük olduğu belirlendi. Enjeksiyon yapılan alanlardan uzaklaştıkça vakuolizasyonların tamamen ortadan kalktığı görüldü. Luxol fast blue ile yapılan boyamada ayrışmaların daha belirgin olduğu gözlenirken miyelinlerde ve aksonallarda dejenerasyonların ise oluşmadığı tespit edildi (Şekil 17 ve 18).

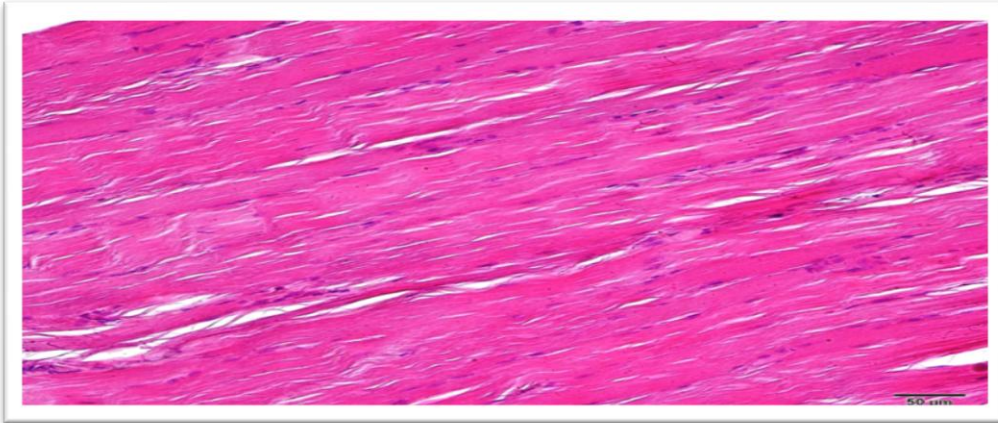


Şekil 17: Siyatik sinir içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 5); **e:** ödem, **d:** ayrışma, **ok başı:** aksonal dejenerasyon, Hematoksilen Eosin Boyama. X40.



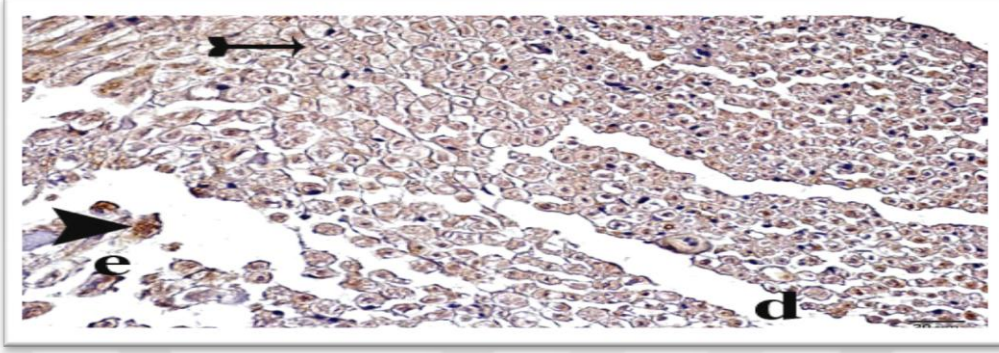
Şekil 18: Siyatik sinir içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 5), **e:** ödem, **d:** ayrışma, **v:** vakuolizasyon, Toluidine Blue Boyama. X40.

Siyatik sinir içine serum fizyolojik uygulandığı Grup 5'deki kasların histopatolojik incelenmesinde: Kas dokusunda önemli bir histopatolojik bozukluk yapımadığı gözlemlendi. (Şekil 19).



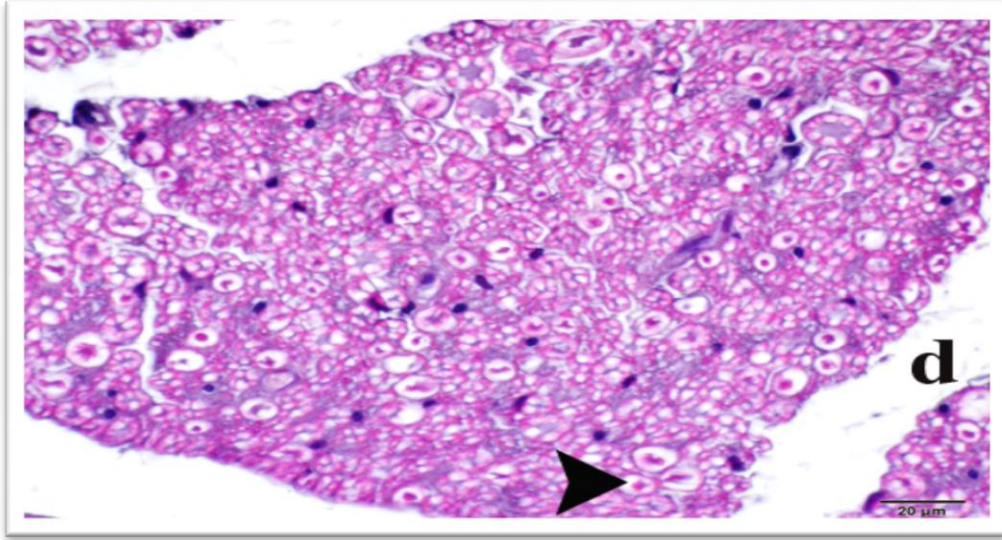
Şekil 19: Siyatik sinir içine serum fizyolojik enjeksiyonunun kas dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup5); Hematoksilen-Eosin boyaması, X 40.

Siyatik sinir içine serum fizyolojik uygulandığı Grup 5'deki sinirlerde S100 antibody ile immunperoksidaz boyamasında (Şekil 20):

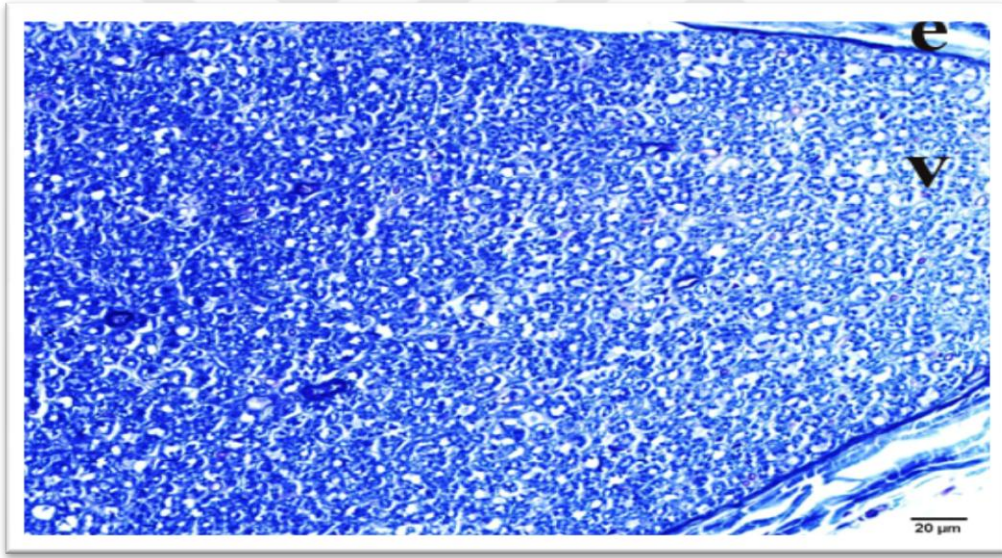


Şekil 20: Siyatik sinir içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 5); **e:** ödem, **d:** yoğun ayrışma, **ok başı:** yoğun pozitiflik, **ok;** hafif pozitiflik, S100 antibody ile immunperoksidaz boyaması, X 40.

Siyatik sinir komşuluğunda kas içine serum fizyolojik uygulanan Grup 6'daki sinirlerin histopatolojik incelenmesinde: Sinir doku bütünlüğünün bozulmadığı, perinoryumlarında hafif ayrışmalar oluşmasına karşın, ödem alanlarının ve ödem sıvısının ise oluşmadığı gözlemlendi. Uygulama yapılan kasa yakın sinirlerin ortama verilen sıvının basıncında dolayı bağdokusunda ayrışmalar meydana geldiği, epinöryumlara yakın hafif aksonal dejenerasyon oluşurken az miktarda ayrışmalar ve ödem şekillendiği tespit edildi. Ödemli alanlarda vakuolizasyonların biraz arttığı görüldü. Luxol fast blue ile yapılan boyamada ödem alanlarının ve ayrışmaların epinöryum çevresinde daha belirgin olduğu gözlemlenirken, miyelin ile aksonlarda dejenerasyonların uygulama alanlarına yakın bölgelerde hafif görülmesine karşın sinirin içlerine doğru azaldığı tespit edildi (Şekil 20 ve 21).

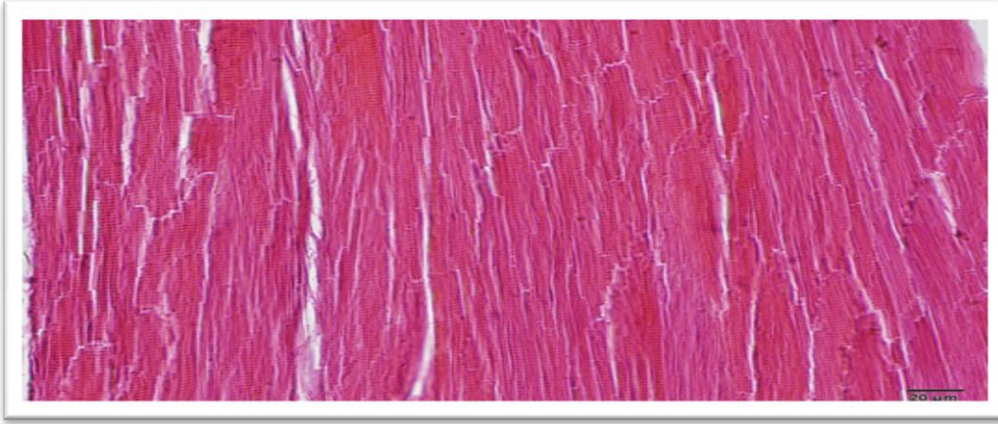


Şekil 21: Siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 6); **d:** ayrışma, **ok başı:** aksonal dejenerasyon, Hematoksilen Eosin Boyama. X40.



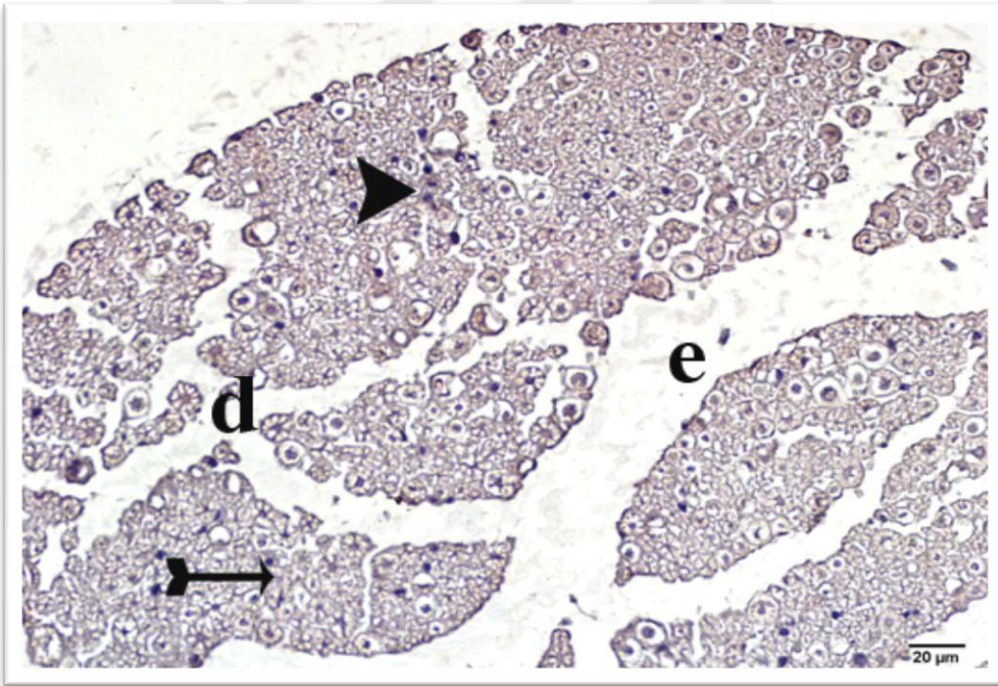
Şekil 22: Siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 6); **e:** ödem, **v:** vakuolizasyon, Toluidine Blue Boyama. X40.

Siyatik sinir komşuluğunda kas içine serum fizyolojik uygulandığı Grup 6'daki kasların histopatolojik incelenmesinde: Kas dokusunda önemli bir histopatolojik bozukluk yapmadığı gözlemlendi. (Şekil 22).



Şekil 23; Siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik enjeksiyonunun kas dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 6); Hematoksilen-Eosin boyaması, X 40.

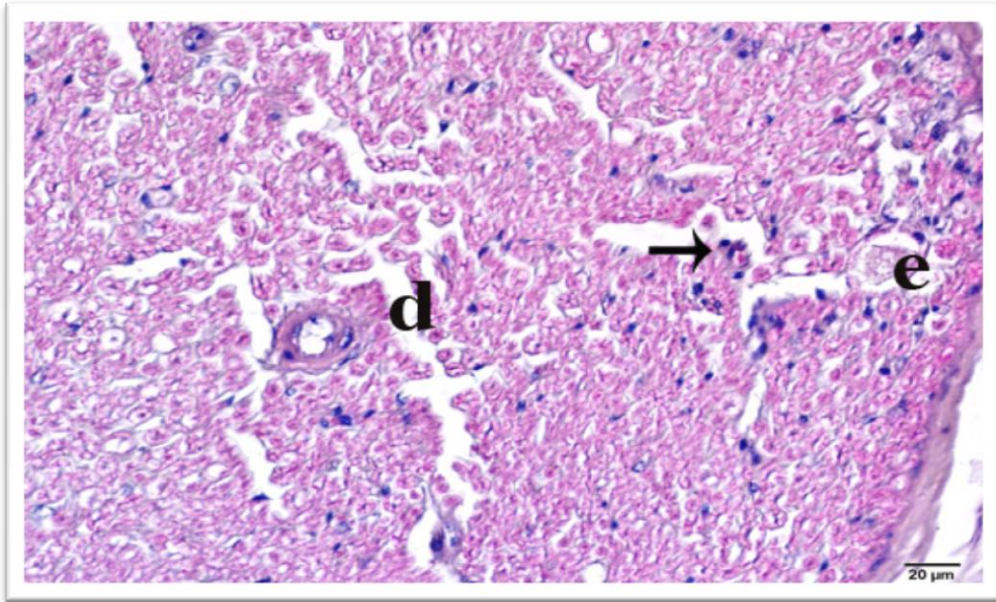
Siyatik sinir komşuluğunda kas içine serum fizyolojik uygulandığı Grup 6'daki sinirlerde S100 antibody ile immunperoksidaz boyamasında (Şekil 23):



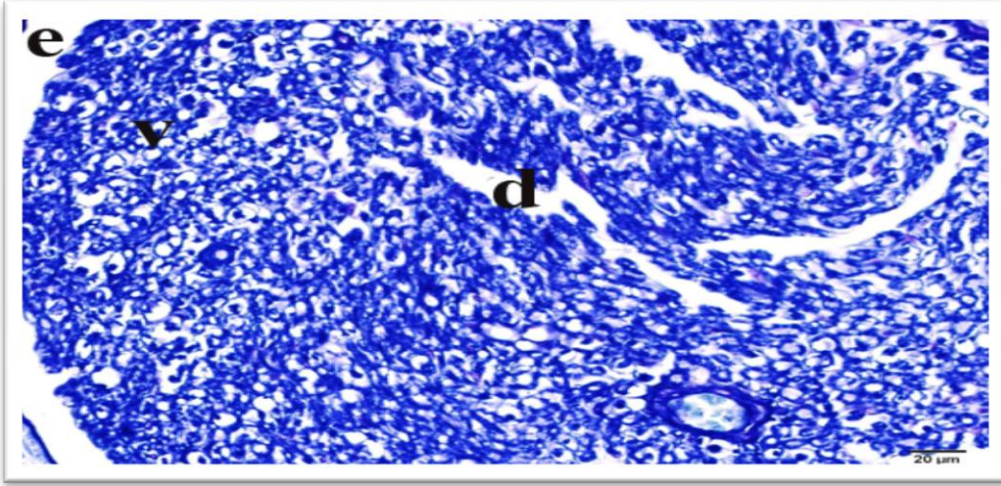
Şekil 24: Siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik enjeksiyonunun siyatik sinir dokusu üzerine etkisinin histopatolojik incelenmesi (Grup 6); **e:** ödem, **d:** yoğun ayrışma, **ok başı:** yoğun pozitiflik, **ok;** hafif pozitiflik, S100 antibody ile immunperoksidaz boyaması, X 40.

Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinirlerin histopatolojik incelenmesinde; Sinir epinöryonlarının katlarını geçtikleri yerlerde ve perinöryonların

çevresinde yoğun ayrışmalarla oluştuğu gözlemlendi. Ayrışma bölgelerinin yakınlarındaki damarların endotellerinde hem şişme hemde kayıplara bağlı hücre dökülmeleri gözlenirken, epinöryuma yakın bölgesinde ödemlerin perinöryondan daha fazla olduğu tespit edildi. Uygulama yapılan sinirlerin epinöryumlarına yakın alandaki aksonlarda yaralamaya bağlı dejenerasyonlar daha fazla oluşurken, bağ dokuda tabakalarında mast hücrelerine ve makrofajların varlığına rastlandı. Yaralanma sonucu genişleyen bağ dokusu içinde az miktarda da olsa ayrışma alanları ve ödem sıvısı toplandığı gözlemlendi. Uygulama alanının epinöryuma yakın aksonlarda ve miyelin kılıflarda hafif vakuolizasyonların oluştuğu, homojen dağılımlı miyelinizasyon görünümünün azaldığı görüldü. Yaralama yapılan alanlardan uzaklaştıkça hem akson deformasyonlarının hem de kısmi ayrışmaların azaldığı tespit edildi (Şekil 24 ve 25). Sinir yaralamasının denk geldiği yerlerde akson kayıpları meydana gelirken diğer alanlardaki sinirlerin ve kollarının normal histolojik morfolojiye sahip olduğu belirlendi.

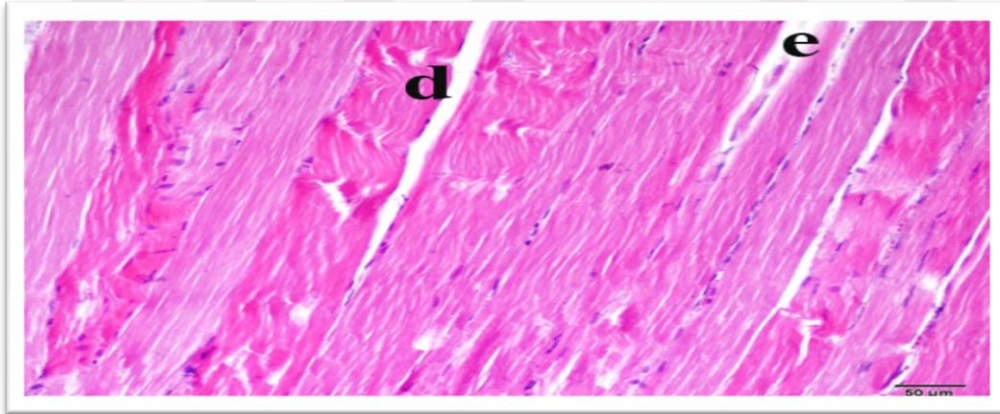


Şekil 25; Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 7); **d:** ayrışma, **ok başı:** aksonal dejenerasyon, **e:** ödem, Hematoksilen Eosin Boyama. X40.



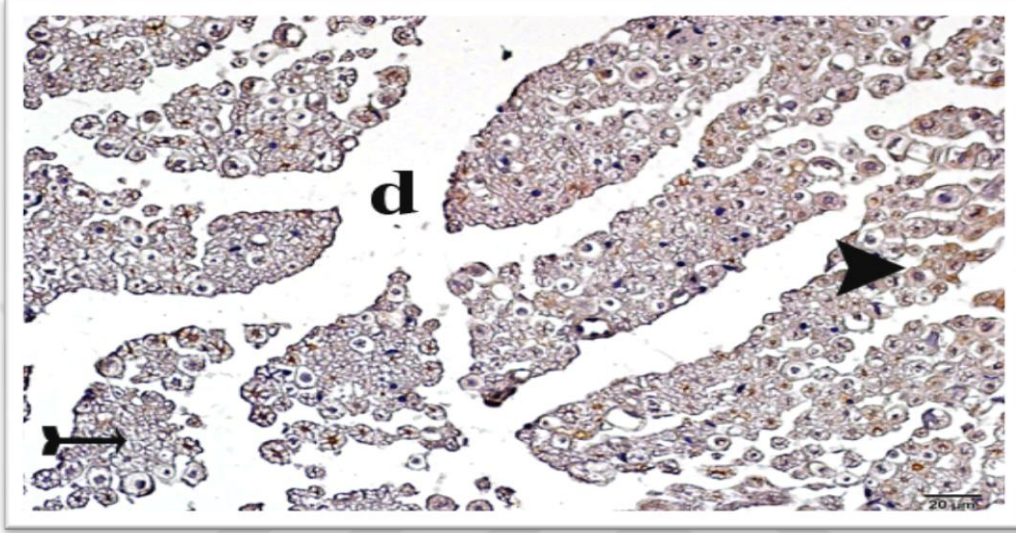
Şekil 26; Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 7); **d:** ayrışma, **v:** vakuolizasyon, Hematoksilen Eosin Boyama. X40.

Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki kasların histopatolojik incelenmesinde (Şekil 26):



Şekil 27; Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 7); **d:** ayrışma, **e:** ödem, **v:** vakuolizasyon, **ok başı:** şişmiş kas hücreleri, **ince ok:** dejenere kas hücre lifleri, Hematoksilen-Eosin boyaması, X 40.

Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinirlerde S100 antibody ile immunperoksidaz boyamasında (Şekil 27):



Şekil 28: Siyatik sinir içine sadece iğne uygulanan Grup 7'deki sinir dokusunun histopatolojik incelenmesi (Grup 7); **e**: ödem, **d**: yoğun ayrışma, **ok başı**: yoğun pozitiflik, **ok**: hafif pozitiflik, S100 antibody ile immunperoksidaz boyaması, X 40.

4.2. İstatistiksel Bulgular:

4.2.1 Akson dejenerasyonu:

Tablo 1: Gruplara Göre Aksonal Dejenerasyonunun Değerlendirilmesi

		Aksonal dejenerasyon				
		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Şiddetli
Grup 1	n	0	0	5	2	0
	Ort±SS (Medyan)	2,29±0,49 (2)				
Grup 2	n	0	1	6	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,86±0,38 (2)				
Grup 3	n	0	0	0	2	5
	Ort±SS (Medyan)	3,71±0,49 (4)				
Grup 4	n	0	0	2	5	0
	Ort±SS (Medyan)	2,71±0,49 (3)				
Grup 5	n	0	5	2	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,29±0,49 (1)				
Grup 6	n	4	3	0	0	0
	Ort±SS (Medyan)	0,43±0,53 (0)				
Grup 7	n	0	4	3	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,43±0,53 (1)				
		<i>p</i>		<i>p</i>		
Grup 1- Grup 7		0,015*		Grup 1- Grup 3		0,002**
Grup 2- Grup 7		0,107		Grup 1- Grup 5		0,006**
Grup 3- Grup 7		0,001**		Grup 3- Grup 5		0,001**
Grup 4- Grup 7		0,004**		Grup 2- Grup 4		0,007**
Grup 5- Grup 7		0,591		Grup 2- Grup 6		0,002**
Grup 6- Grup 7		0,010*		Grup 4- Grup 6		0,001**
				Grup 1- Grup 2		0,091
				Grup 3- Grup 4		0,006**

Mann Whitney U Test **p*<0,05 ***p*<0,01

Grup 1'deki 7 rattan 5'inde orta, 2'sinde yoğun aksonal dejenerasyon saptanmış olup; ortalama düzeyi 2,29±0,49 ve medyanı 2'dir. Grup 2'de ratların 1'inde hafif, 6'sında orta düzeyde aksonal dejenerasyon saptanmış olup; ortalama 1,86±0,38 ve medyanı 2'dir. Grup 3'de ratların 2'sinde yoğun, 5'inde şiddetli düzeyde aksonal dejenerasyon saptanmış olup; ortalama 3,71±0,49 ve medyanı 4'dür. Grup 4'de ratların 2'sinde orta, 5'inde yoğun düzeyde aksonal dejenerasyon saptanmış olup; ortalama 2,71±0,49 ve medyanı 3'dür. Grup 5'de ratların 5'inde hafif, 2'sinde orta düzeyde aksonal dejenerasyon saptanmış olup; ortalama

1,29±0,49 ve medyanı 1'dir. Grup 6'da ratların 4'ünde aksonal dejenerasyon görülmezken, 3'ünde hafif düzeyde aksonal dejenerasyon saptanmış olup; ortalama 0,43±0,53 ve medyanı 0'dır. Grup 7'de ratların 4'ünde hafif, 3'ünde orta düzeyde aksonal dejenerasyon saptanmış olup; ortalama 1,43±0,53 ve medyanı 1'dir.

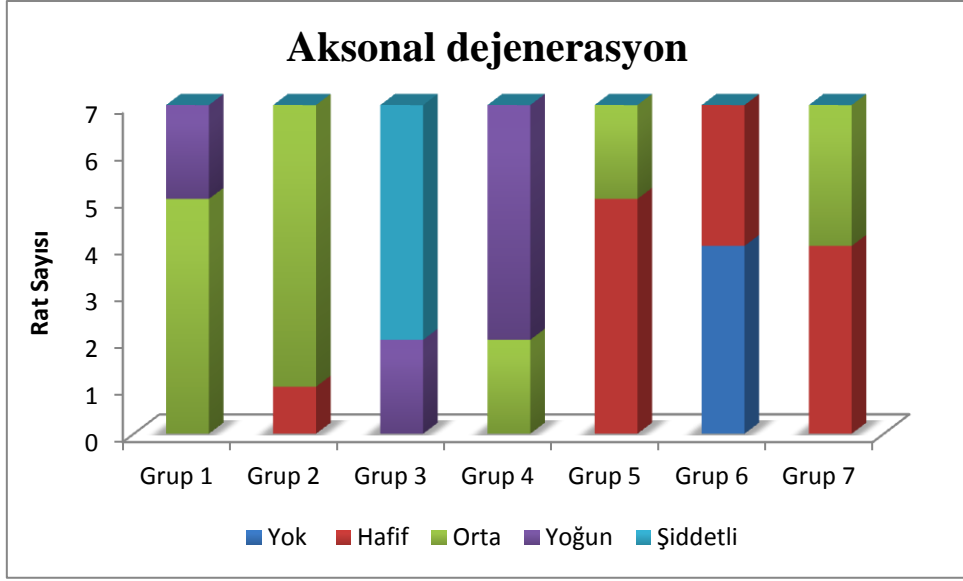
Gruplara göre ratlarda gözlenen aksonal dejenerasyon durumu incelendiğinde;

Grup 1, Grup 3 ve Grup 4'deki ratların aksonal dejenerasyon düzeylerinin, Grup 7'den yüksek olması; Grup 6'daki ratların ise Grup 7'den düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,015; p=0,001; p=0,004; p=0,010; p<0,05). Grup 2 ve Grup 5'deki ratların aksonal dejenerasyon düzeyleri ile Grup 7 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Grup 3'deki ratların aksonal dejenerasyon düzeylerinin, Grup 1 ve Grup 5'den yüksek olması (p=0,002; p=0,001); Grup 1'deki ratların aksonal dejenerasyon düzeylerinin de Grup 5'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006; p<0,01).

Grup 4'deki ratların aksonal dejenerasyon düzeylerinin, Grup 2 ve Grup 6'dan yüksek olması (p=0,007; p=0,001); Grup 2'deki ratların aksonal dejenerasyon düzeylerinin de Grup 6'dan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002; p<0,01).

Grup 1 ve Grup 2'deki ratların aksonal dejenerasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p>0,05); Grup 3'deki ratların aksonal dejenerasyon düzeylerinin Grup 4'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006; p<0,01).



Şekil 29: Gruplara göre aksonal dejenerasyon dağılımı

Kaslarda Lenfosit İnfiltrasyonunu:

Tablo 2: Gruplara Göre Kaslarda Lenfosit İnfiltrasyonun Değerlendirilmesi

		Kaslarda lenfosit infiltrasyonu				
		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Şiddetli
Grup 1	n	0	1	4	2	0
	Ort±SS (Medyan)	2,14±0,69 (2)				
Grup 2	n	0	1	6	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,86±0,38 (2)				
Grup 3	n	0	0	7	0	0
	Ort±SS (Medyan)	2,00±0,00 (2)				
Grup 4	n	0	1	6	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,86±0,38 (2)				
Grup 5	n	5	2	0	0	0
	Ort±SS (Medyan)	0,29±0,49 (0)				
Grup 6	n	0	7	0	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,00±0,00 (1)				
Grup 7	n	0	1	6	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,86±0,38 (2)				
		<i>p</i>				<i>p</i>
Grup 1- Grup 7		0,335		Grup 1- Grup 3		0,533
Grup 2- Grup 7		1,000		Grup 1- Grup 5		0,002**
Grup 3- Grup 7		0,317		Grup 3- Grup 5		0,001**
Grup 4- Grup 7		1,000		Grup 2- Grup 4		1,000
Grup 5- Grup 7		0,001**		Grup 2- Grup 6		0,002**
Grup 6- Grup 7		0,002**		Grup 4- Grup 6		0,002**
				Grup 1- Grup 2		0,335
				Grup 3- Grup 4		0,317
<i>Mann Whitney U Test</i>		<i>*p<0,05</i>		<i>**p<0,01</i>		

Grup 1'deki 7 rattan 1'inde hafif, 4'ünde orta, 2'sinde yoğun kaslarda lenfosit infiltrasyonu saptanmış olup; ortalama düzeyi 2,14±0,69 ve medyanı 2'dir. Grup 2'de ratların 1'inde hafif, 6'sında orta düzeyde kaslarda lenfosit infiltrasyonu saptanmış olup; ortalama 1,86±0,38 ve medyanı 2'dir. Grup 3'de ratların 7'sinde de orta düzeyde kaslarda lenfosit infiltrasyonu saptanmış olup; ortalama 2,00±0,00 ve medyanı 2'dir. Grup 4'de ratların 1'inde hafif, 6'sında orta düzeyde kaslarda lenfosit infiltrasyonu saptanmış olup; ortalama 1,86±0,38 ve medyanı 2'dir. Grup 5'de ratların 5'inde kaslarda lenfosit infiltrasyon görülmezken, 2'sinde hafif düzeyde kaslarda lenfosit infiltrasyonu saptanmış olup; ortalama 0,29±0,49 ve

medyanı 0'dır. Grup 6'da ratların 7'sinde de hafif düzeyde kaslarda lenfosit infiltrasyonu saptanmış olup; ortalama $1,00 \pm 0,00$ ve medyanı 1'dir. Grup 7'de ratların 1'inde hafif, 6'sında orta düzeyde kaslarda lenfosit infiltrasyonu saptanmış olup; ortalama $1,86 \pm 0,38$ ve medyanı 2'dir.

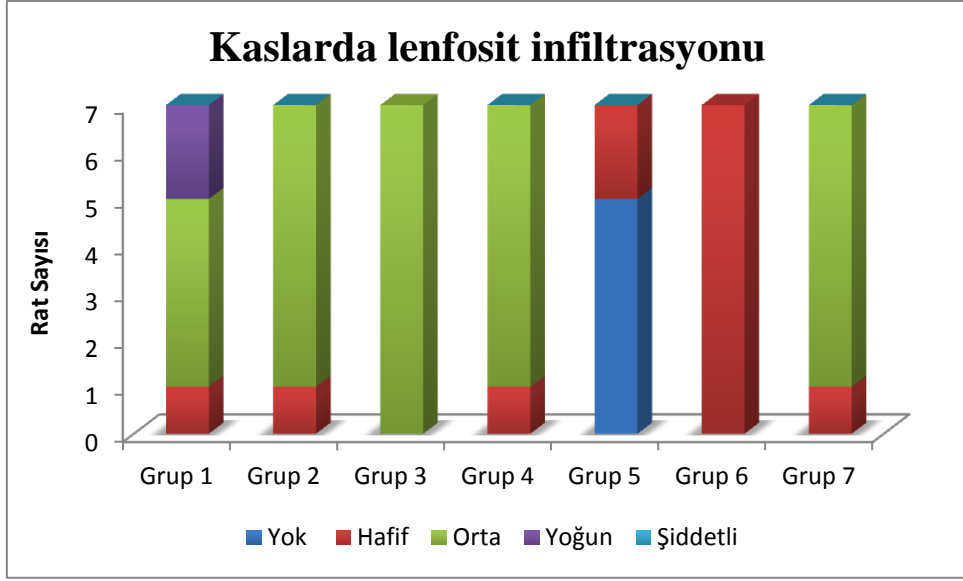
Gruplara göre ratlarda gözlenen kaslarda lenfosit infiltrasyonudurumu incelendiğinde; Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'deki ratların kaslarda lenfosit infiltrasyon düzeyleri ile Grup 7 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup 5 ve Grup 6'daki ratların kaslarda lenfosit infiltrasyon düzeylerinin, Grup 7'den düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$; $p = 0,002$; $p < 0,01$).

Grup 1 ve Grup 3'deki ratların kaslarda lenfosit infiltrasyon düzeylerinin, Grup 5'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p = 0,002$; $p = 0,001$; $p < 0,01$); Grup 1 ve Grup 3'deki ratların kaslarda lenfosit infiltrasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup 2 ve Grup 4'deki ratların kaslarda lenfosit infiltrasyon düzeylerinin, Grup 6'dan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p = 0,002$; $p = 0,002$; $p < 0,01$); Grup 2 ve Grup 4'deki ratların kaslarda lenfosit infiltrasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup 1 ve Grup 2'deki ratların kaslarda lenfosit infiltrasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 3 ve Grup 4'deki ratların kaslarda lenfosit infiltrasyon düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 30: Gruplara göre kaslarda lenfosit infiltrasyondağılımı

Ödem:

Tablo 3: Gruplara Göre Ödemin Değerlendirilmesi

		Ödem				
		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Şiddetli
Grup 1	n	0	0	0	6	1
	Ort±SS (Medyan)	3,14±0,38 (3)				
Grup 2	n	0	0	1	5	1
	Ort±SS (Medyan)	3,00±0,58 (3)				
Grup 3	n	0	0	2	5	0
	Ort±SS (Medyan)	2,71±0,49 (3)				
Grup 4	n	0	0	1	5	1
	Ort±SS (Medyan)	3,00±0,58 (3)				
Grup 5	n	0	6	1	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,14±0,38 (1)				
Grup 6	n	0	5	2	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,29±0,49 (1)				
Grup 7	n	0	0	6	1	0
	Ort±SS (Medyan)	2,14±0,38 (2)				
		<i>p</i>				<i>p</i>
Grup 1- Grup 7		0,002**	Grup 1- Grup 3			0,091
Grup 2- Grup 7		0,010*	Grup 1- Grup 5			0,001**
Grup 3- Grup 7		0,037*	Grup 3- Grup 5			0,001**
Grup 4- Grup 7		0,010*	Grup 2- Grup 4			1,000
Grup 5- Grup 7		0,002**	Grup 2- Grup 6			0,002**
Grup 6- Grup 7		0,007**	Grup 4- Grup 6			0,002**
			Grup 1- Grup 2			0,593
			Grup 3- Grup 4			0,334

Mann Whitney U Test

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Grup 1'deki 7 rattan 6'sında yoğun, 1'inde şiddetli ödem saptanmış olup; ortalama düzeyi 3,14±0,38 ve medyanı 3'dür. Grup 2'de ratların 1'inde orta, 5'inde yoğun, 1'inde şiddetli düzeyde ödem saptanmış olup; ortalama 3,00±0,58 ve medyanı 3'dür. Grup 3'de ratların 2'sinde orta, 5'inde yoğun düzeyde ödem saptanmış olup; ortalama 2,71±0,49 ve medyanı 3'dür. Grup 4'de ratların 1'inde orta, 5'inde yoğun, 1'inde şiddetli düzeyde ödem saptanmış olup; ortalama 3,00±0,58 ve medyanı 3'dür. Grup 5'de ratların 6'sında hafif, 1'inde orta düzeyde ödem saptanmış olup; ortalama 1,14±0,38 ve medyanı 1'dir. Grup 6'da ratların 5'inde hafif, 2'sinde orta düzeyde ödem saptanmış olup; ortalama 1,29±0,49 ve medyanı

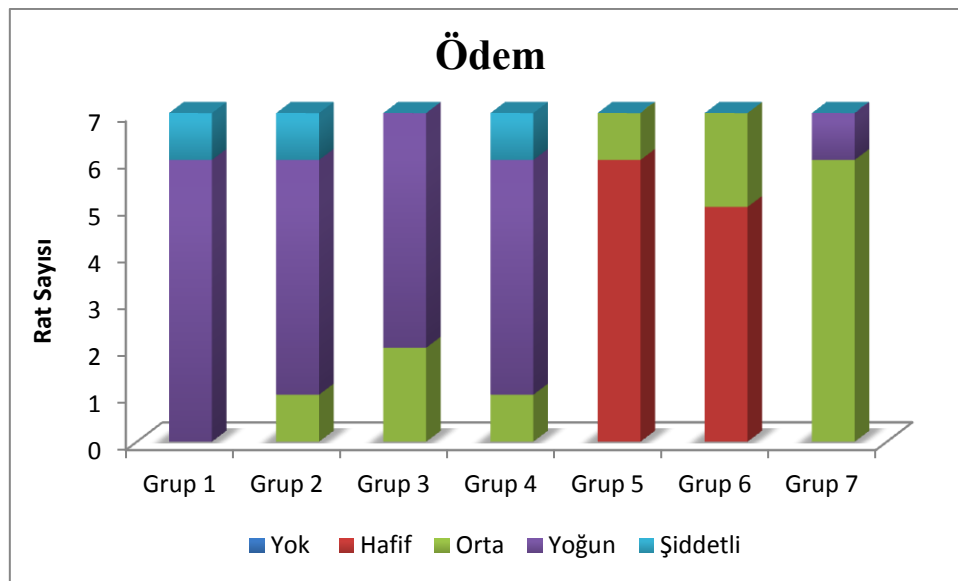
1'dir. Grup 7'de ratların 6'sında orta, 1'inde yoğun düzeyde ödem saptanmış olup; ortalama $2,14 \pm 0,38$ ve medyanı 2'dir.

Gruplara göre ratlarda gözlenen ödem durumunu incelendiğinde;

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'deki ratların ödem düzeylerinin, Grup 7'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$; $p=0,010$; $p=0,037$; $p=0,010$; $p<0,05$). Grup 5 ve Grup 6'daki ratların ödem düzeylerinin ise, Grup 7'den düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$; $p=0,007$; $p<0,01$).

Grup 1 ve Grup 3'deki ratların ödem düzeylerinin, Grup 5'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$); Grup 1 ve Grup 3'deki ratların ödem düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 2 ve Grup 4'deki ratların ödem düzeylerinin, Grup 6'dan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,002$; $p=0,002$; $p<0,01$); Grup 2 ve Grup 4'deki ratların ödem düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup 1 ve Grup 2'deki ratların ödem düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 3 ve Grup 4'deki ratların ödem düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 31: Gruplara göre ödem dağılımı

Vakuolizasyon:

Tablo 4: Gruplara Göre Vakuolizasyonun Değerlendirilmesi

		Vakuolizasyon				
		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Şiddetli
Grup 1	n	0	0	6	1	0
	Ort±SS (Medyan)	2,14±0,38 (2)				
Grup 2	n	0	1	5	1	0
	Ort±SS (Medyan)	2,00±0,58 (2)				
Grup 3	n	0	1	5	1	0
	Ort±SS (Medyan)	2,00±0,58 (2)				
Grup 4	n	0	1	5	1	0
	Ort±SS (Medyan)	2,00±0,58 (2)				
Grup 5	n	0	3	4	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,57±0,53 (2)				
Grup 6	n	0	6	1	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,14±0,38 (1)				
Grup 7	n	0	1	5	1	0
	Ort±SS (Medyan)	2,00±0,58 (2)				
		<i>p</i>				<i>p</i>
Grup 1- Grup 7		0,593		Grup 1- Grup 3		0,593
Grup 2- Grup 7		1,000		Grup 1- Grup 5		0,044*
Grup 3- Grup 7		1,000		Grup 3- Grup 5		0,174
Grup 4- Grup 7		1,000		Grup 2- Grup 4		1,000
Grup 5- Grup 7		0,174		Grup 2- Grup 6		0,010*
Grup 6- Grup 7		0,010*		Grup 4- Grup 6		0,010*
				Grup 1- Grup 2		0,593
				Grup 3- Grup 4		1,000

Mann Whitney U Test

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Grup 1'deki 7 rattan 6'sında orta, 1'inde yoğun düzeyde vakuolizasyon saptanmış olup; ortalama düzeyi 2,14±0,38 ve medyanı 2'dir. Grup 2'de ratların 1'inde hafif, 5'inde orta, 1'inde yoğun düzeyde vakuolizasyon saptanmış olup; ortalama 2,00±0,58 ve medyanı 2'dir. Grup 3'de ratların 1'inde hafif, 5'sinde orta, 1'inde yoğun düzeyde vakuolizasyon saptanmış olup; ortalama 2,00±0,58 ve medyanı 2'dir. Grup 4'de ratların 1'inde hafif, 5'sinde orta, 1'inde yoğun düzeyde vakuolizasyon saptanmış olup; ortalama 2,00±0,58 ve medyanı 2'dir. Grup 5'de ratların 3'ünde hafif, 4'ünde orta düzeyde vakuolizasyon saptanmış olup; ortalama 1,57±0,53 ve medyanı 2'dir. Grup 6'da ratların 6'sında hafif, 1'inde orta düzeyde

vakuolizasyon saptanmış olup; ortalama $1,14 \pm 0,38$ ve medyanı 1'dir. Grup 7'de ratların 1'inde hafif, 5'inde orta, 1'inde yoğun düzeyde vakuolizasyon saptanmış olup; ortalama $2,00 \pm 0,58$ ve medyanı 2'dir.

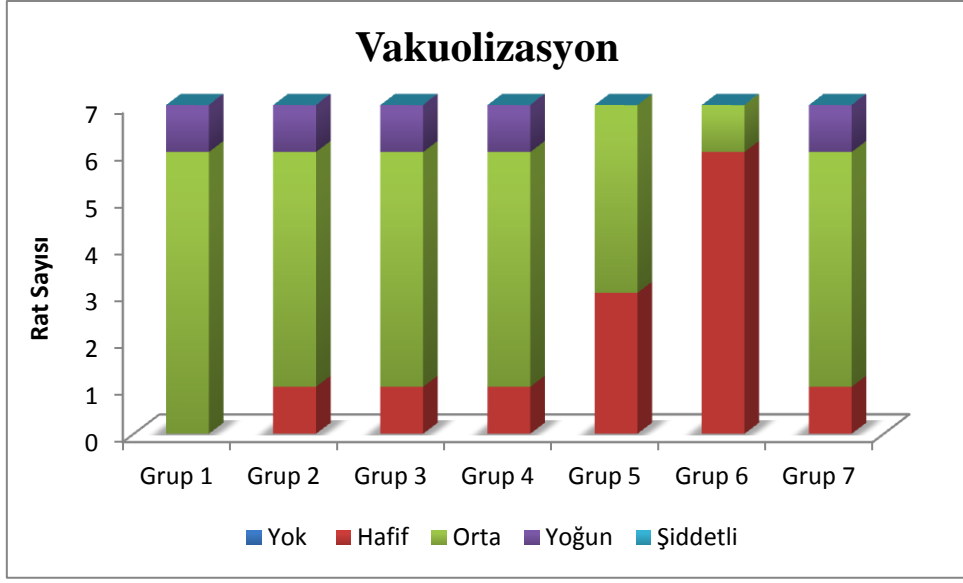
Gruplara göre ratlarda gözlenen vakuolizasyondurumu incelendiğinde;

Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'deki ratların vakuolizasyon düzeyleri ile Grup 7 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 6'daki ratların vakuolizasyon düzeylerinin ise, Grup 7'den düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,010$; $p < 0,05$).

Grup 1'deki ratların vakuolizasyon düzeylerinin, Grup 5'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p = 0,044$; $p < 0,05$); Grup 1 ve Grup 3'deki ratların vakuolizasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 3 ve Grup 5'deki ratların vakuolizasyon düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup 2 ve Grup 4'deki ratların vakuolizasyon düzeylerinin, Grup 6'dan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p = 0,010$; $p = 0,010$; $p < 0,05$); Grup 2 ve Grup 4'deki ratların vakuolizasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup 1 ve Grup 2'deki ratların vakuolizasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 3 ve Grup 4'deki ratların vakuolizasyon düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 32: Gruplara göre vakuolizasyon dağılımı

Miyelin Dejenerasyonu:

Tablo 5: Gruplara Göre Miyelin Dejenerasyonun Değerlendirilmesi

		Miyelin Dejenerasyonu				
		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Şiddetli
Grup 1	n	0	4	3	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,43±0,53 (1)				
Grup 2	n	0	3	4	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,57±0,53 (2)				
Grup 3	n	0	0	0	2	5
	Ort±SS (Medyan)	3,71±0,49 (4)				
Grup 4	n	0	0	3	4	0
	Ort±SS (Medyan)	2,57±0,53 (3)				
Grup 5	n	0	6	1	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,14±0,38 (1)				
Grup 6	n	4	3	0	0	0
	Ort±SS (Medyan)	0,43±0,53 (0)				
Grup 7	n	0	6	1	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,14±0,38 (1)				
		<i>p</i>			<i>p</i>	
Grup 1- Grup 7		0,254		Grup 1- Grup 3	0,001**	
Grup 2- Grup 7		0,107		Grup 1- Grup 5	0,254	
Grup 3- Grup 7		0,001**		Grup 3- Grup 5	0,001**	
Grup 4- Grup 7		0,002**		Grup 2- Grup 4	0,010*	
Grup 5- Grup 7		1,000		Grup 2- Grup 6	0,006**	
Grup 6- Grup 7		0,019*		Grup 4- Grup 6	0,001**	
				Grup 1- Grup 2	0,606	
				Grup 3- Grup 4	0,005**	

Mann Whitney U Test

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

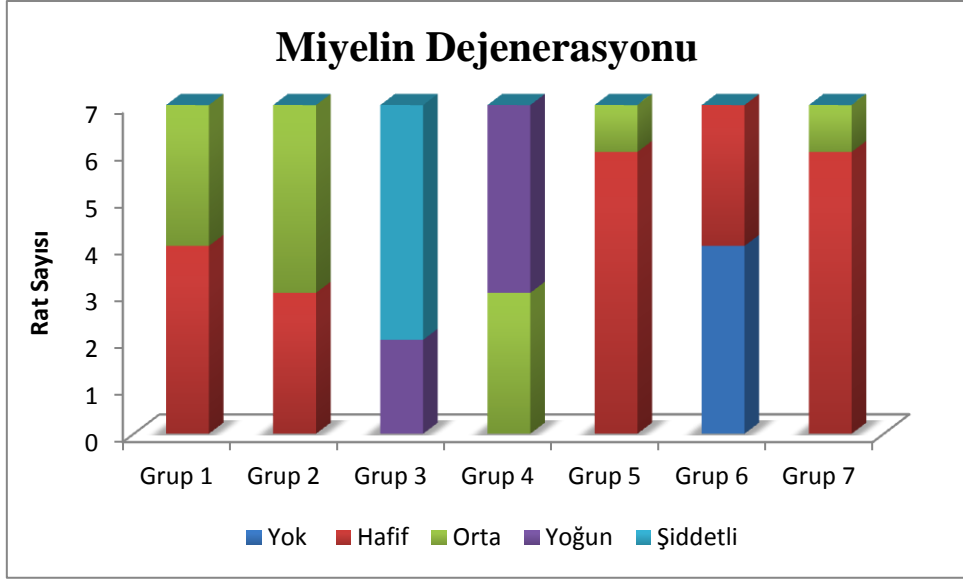
Grup 1'deki 7 rattan 4'ünde hafif, 3'ünde orta düzeyde miyelin dejenerasyonu saptanmış olup; ortalama düzeyi 1,43±0,53 ve medyanı 1'dir. Grup 2'de ratların 3'ünde hafif, 4'ünde orta düzeyde miyelin dejenerasyonu saptanmış olup; ortalama 1,57±0,53 ve medyanı 2'dir. Grup 3'de ratların 2'sinde yoğun, 5'inde şiddetli düzeyde miyelin dejenerasyonu saptanmış olup; ortalama 3,71±0,49 ve medyanı 4'dür. Grup 4'de ratların 3'ünde orta, 4'ünde yoğun düzeyde miyelin dejenerasyonu saptanmış olup; ortalama 2,57±0,53 ve medyanı 3'dür. Grup 5'de ratların 6'sında hafif, 1'inde orta düzeyde miyelin dejenerasyonu saptanmış olup; ortalama 1,14±0,38 ve medyanı 1'dir. Grup 6'da ratların 4'ünde miyelin dejenerasyon

görülmezken, 3'ünde hafif düzeyde miyelin dejenerasyonu saptanmış olup; ortalama $0,43 \pm 0,53$ ve medyanı 0'dır. Grup 7'de ratların 6'sında hafif, 1'inde orta düzeyde miyelin dejenerasyonu saptanmış olup; ortalama $1,14 \pm 0,38$ ve medyanı 1'dir.

Gruplara göre ratlarda gözlenen miyelin dejenerasyon durumu incelendiğinde;

Grup 1, Grup 2 ve Grup 5'deki ratların miyelin dejenerasyon düzeyleri ile Grup 7 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 3 ve Grup 4'deki ratların miyelin dejenerasyon düzeylerinin, Grup 7'den yüksek olması ($p = 0,001$; $p = 0,002$); Grup 6'daki ratların düzeylerinin ise düşük olması ($p = 0,019$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup 3'deki ratların miyelin dejenerasyon düzeylerinin, Grup 1 ve Grup 5'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p < 0,01$); Grup 1 ve Grup 5'deki ratların miyelin dejenerasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 4'deki ratların miyelin dejenerasyon düzeylerinin, Grup 2 ve Grup 6'dan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p = 0,010$; $p = 0,001$; $p < 0,05$); Grup 2'deki ratların miyelin dejenerasyon düzeylerinin, Grup 6'dan yüksek olması da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,006$; $p < 0,01$).

Grup 1 ve Grup 2'deki ratların miyelin dejenerasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p > 0,05$); Grup 3'deki ratların miyelin dejenerasyon düzeylerinin, Grup 4'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,005$; $p < 0,01$).



Şekil 33: Gruplara göre miyelin dejenerasyon dağılımı

Ayrışma:

Tablo 6: Gruplara Göre Ayrışmanın Değerlendirilmesi

		Ayrışma				
		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Şiddetli
Grup 1	n	0	0	2	5	0
	Ort±SS (Medyan)	2,71±0,49 (3)				
Grup 2	n	0	0	2	5	0
	Ort±SS (Medyan)	2,71±0,49 (3)				
Grup 3	n	0	0	2	4	1
	Ort±SS (Medyan)	2,86±0,69 (3)				
Grup 4	n	0	0	2	4	1
	Ort±SS (Medyan)	2,86±0,69 (3)				
Grup 5	n	0	1	6	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,86±0,38 (2)				
Grup 6	n	0	2	5	0	0
	Ort±SS (Medyan)	1,71±0,49 (2)				
Grup 7	n	0	0	6	1	0
	Ort±SS (Medyan)	2,14±0,38 (2)				
		<i>p</i>				<i>p</i>
Grup 1- Grup 7		0,037*		Grup 1- Grup 3		0,705
Grup 2- Grup 7		0,037*		Grup 1- Grup 5		0,007**
Grup 3- Grup 7		0,035*		Grup 3- Grup 5		0,008**
Grup 4- Grup 7		0,035*		Grup 2- Grup 4		0,705
Grup 5- Grup 7		0,173		Grup 2- Grup 6		0,006**
Grup 6- Grup 7		0,091		Grup 4- Grup 6		0,007**
				Grup 1- Grup 2		1,000
				Grup 3- Grup 4		1,000

Mann Whitney U Test

* $p < 0,05$

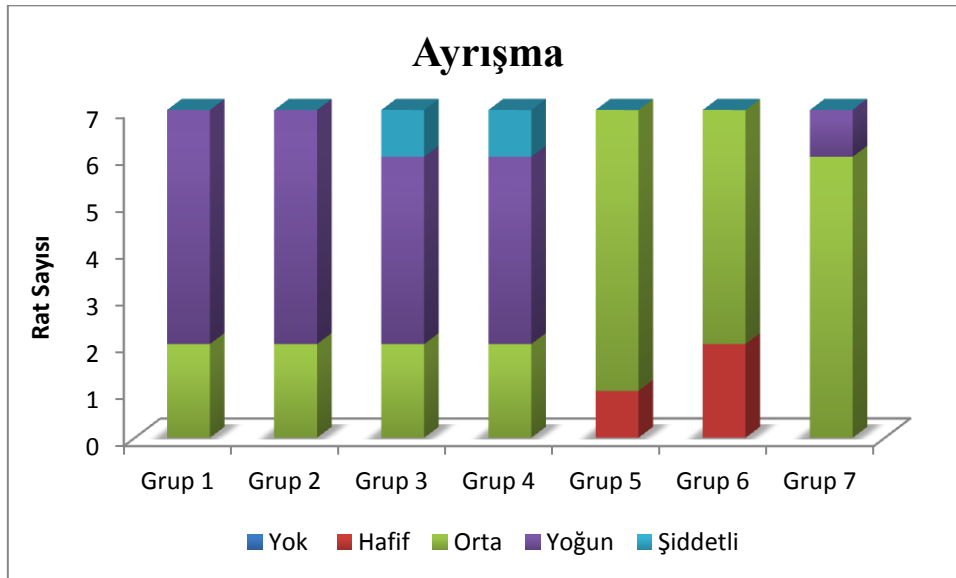
** $p < 0,01$

Grup 1'deki 7 rattan 2'sinde orta, 5'inde yoğun düzeyde ayrışma saptanmış olup; ortalama düzeyi 2,71±0,49 ve medyanı 3'dür. Grup 2'de ratların 2'sinde orta, 5'inde yoğun düzeyde ayrışma saptanmış olup; ortalama 2,71±0,49 ve medyanı 3'dür. Grup 3'de ratların 2'sinde orta, 4'ünde yoğun, 1'inde şiddetli düzeyde ayrışma saptanmış olup; ortalama 2,86±0,69 ve medyanı 3'dür. Grup 4'de ratların 2'sinde orta, 4'ünde yoğun, 1'inde şiddetli düzeyde ayrışma saptanmış olup; ortalama 2,86±0,69 ve medyanı 4'dür. Grup 5'de ratların 1'inde hafif, 6'sında orta düzeyde ayrışma saptanmış olup; ortalama 1,86±0,38 ve medyanı 2'dir. Grup 6'da ratların 2'sinde hafif, 5'inde orta düzeyde ayrışma saptanmış olup; ortalama

1,71±0,49 ve medyanı 2'dir. Grup 7'de ratların 6'sında orta, 1'inde yoğun düzeyde ayrışma saptanmış olup; ortalama 2,14±0,38 ve medyanı 2'dir.

Gruplara göre ratlarda gözlenen ayrışma durumu incelendiğinde;

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'deki ratların ayrışma düzeylerinin, Grup 7'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,037; p=0,037; p=0,035; p=0,035; p<0,05). Grup 5'deki ratların ayrışma düzeyleri ile Grup 7 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Grup 1 ve Grup 3'deki ratların ayrışma düzeylerinin, Grup 5'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p=0,007; p=0,008; p<0,01); Grup 1 ve Grup 3'deki ratların ayrışma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Grup 2 ve Grup 4'deki ratların ayrışma düzeylerinin, Grup 6'dan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p=0,006; p=0,007; p<0,01); Grup 2 ve Grup 4'deki ratların ayrışma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Grup 1 ve Grup 2'deki ratların ayrışma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Grup 3 ve Grup 4'deki ratların ayrışma düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).



Şekil 34: Gruplara göre ayrışma dağılımı

S-100 Pozitifliği:

Tablo 7: Gruplara Göre S-100 Pozitifliğinin Değerlendirilmesi

		S-100 pozitifliği				
		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Şiddetli
Grup 1	n	0	3	2	2	0
	Ort±SS (Medyan)	1,86±0,90 (2)				
Grup 2	n	0	5	1	1	0
	Ort±SS (Medyan)	1,43±0,79 (1)				
Grup 3	n	0	1	3	3	0
	Ort±SS (Medyan)	2,29±0,76 (2)				
Grup 4	n	0	1	3	3	0
	Ort±SS (Medyan)	2,29±0,76 (2)				
Grup 5	n	0	5	1	1	0
	Ort±SS (Medyan)	1,43±0,79 (1)				
Grup 6	n	0	5	1	1	0
	Ort±SS (Medyan)	1,43±0,79 (1)				
Grup 7	n	0	3	2	2	0
	Ort±SS (Medyan)	1,86±0,90 (2)				
		<i>p</i>				<i>p</i>
Grup 1- Grup 7		1,000		Grup 1- Grup 3		0,343
Grup 2- Grup 7		0,317		Grup 1- Grup 5		0,317
Grup 3- Grup 7		0,343		Grup 3- Grup 5		0,056
Grup 4- Grup 7		0,343		Grup 2- Grup 4		0,056
Grup 5- Grup 7		0,317		Grup 2- Grup 6		1,000
Grup 6- Grup 7		0,317		Grup 4- Grup 6		0,056
				Grup 1- Grup 2		0,317
				Grup 3- Grup 4		1,000

Mann Whitney U Test

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Grup 1'deki 7 rattan 3'ünde hafif, 2'sinde orta, 2'sinde yoğun düzeyde s-100 pozitifliği saptanmış olup; ortalama düzeyi 1,86±0,90 ve medyanı 2'dir. Grup 2'de ratların 5'inde hafifi, 1'inde orta, 1'inde yoğun düzeyde s-100 pozitifliği saptanmış olup; ortalama 1,43±0,79 ve medyanı 1'dir. Grup 3'de ratların 1'inde hafif, 3'ünde orta, 3'ünde yoğun düzeyde s-100 pozitifliği saptanmış olup; ortalama 2,29±0,76 ve medyanı 2'dir. Grup 4'de ratların 1'inde hafif, 3'ünde orta, 3'ünde yoğun düzeyde s-100 pozitifliği saptanmış olup; ortalama 2,29±0,76 ve medyanı 2'dir. Grup 5'de ratların 5'inde hafif, 1'inde orta, 1'inde yoğun düzeyde s-100 pozitifliği saptanmış olup; ortalama 1,43±0,79 ve medyanı 1'dir. Grup

6'da ratların 5'inde hafif, 1'inde orta, 1'inde yoğun düzeyde s-100 pozitifliği saptanmış olup; ortalama $1,43 \pm 0,79$ ve medyanı 1'dir. Grup 7'de ratların 3'ünde hafif, 2'sinde orta, 2'sinde yoğun düzeyde s-100 pozitifliği saptanmış olup; ortalama $1,86 \pm 0,90$ ve medyanı 2'dir.

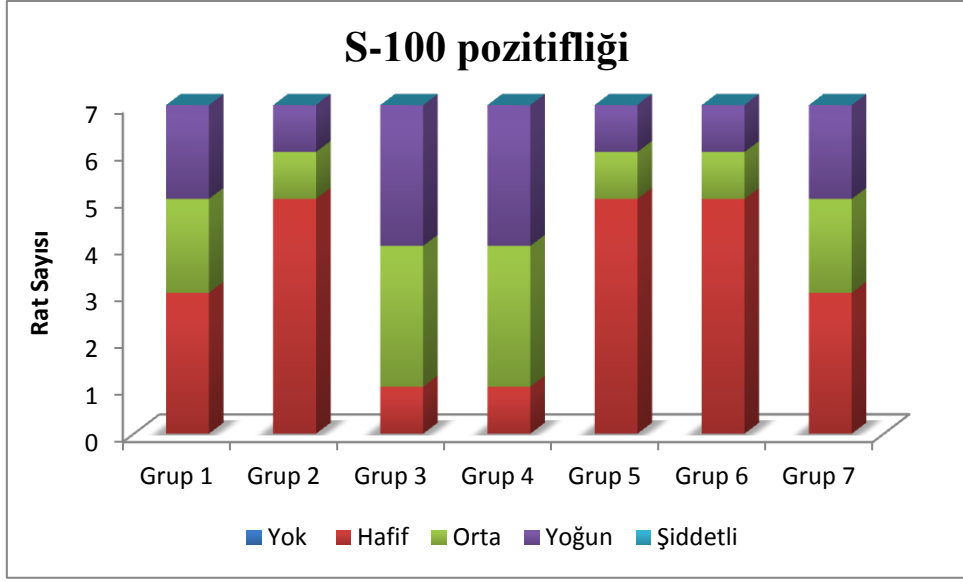
Gruplara göre ratlarda gözlenen S-100 pozitifliği durumu incelendiğinde;

Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'daki ratların s-100 pozitifliğidüzeyleri ile Grup 7 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup 1 ve Grup 3'deki ratların s-100 pozitifliğidüzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 1 ve Grup 5'deki ratların s-100 pozitifliğidüzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 3'deki ratların s-100 pozitifliği düzeylerinin, Grup 5'den yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p = 0,056$; $p > 0,05$);

Grup 2 ve Grup 6'daki ratların s-100 pozitifliğidüzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 4'deki ratların s-100 pozitifliği düzeylerinin, Grup 2 ve Grup 6'dan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p = 0,056$; $p = 0,056$; $p > 0,05$);

Grup 1 ve Grup 2'deki ratların s-100 pozitifliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 3 ve Grup 4'deki ratların s-100 pozitifliği düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 35: Gruplara göre S-100 pozitifliği dağılımı

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün verileri her yıl dünya çapında uygulanan 12 milyar enjeksiyonun, % 50'si uygunsuz şartlarda ve % 75 ise gereksiz yere uygulandığını göstermektedir. Kas içi enjeksiyonlar sonrasında siyatik sinir en sık etkilenen sinirlere (35, 36, 37). Siyatik sinir yaralanmalarının sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bildirilen vakalar gerçek değerlere göre daha düşüktür. Çünkü ortaya çıkan vakalar muhtemelen çeşitli nedenler ile eksik bildirilmektedir (38).

Siyatik sinir yaralanmaları sıklıkla yoksul ülkelerde görülmektedir. Çünkü buralarda hem koşullar hem de eğitim yetersizliği bulunmaktadır (39, 40). Enjeksiyon nöropatisinin en sık rastlanan nedenleri; gereksiz enjeksiyonlar, hatalı uygulama teknikleri, eğitimsiz ve yetersiz personel tarafından enjeksiyonun yapılması olarak görülmektedir (37). İstenmeyen bu sonuçların; sıklıkla yetersiz bilgi ve uygun olmayan lokalizasyona bağlı olduğu bilinmektedir. Enjeksiyona bağlı siyatik sinir yaralanmaları sadece ciddi tıbbi problemlere, sakatlığa yol açmamakta; aynı zamanda birçok tıbbi mesuliyet davasının da konusunu oluşturmaktadır.

Enjeksiyon nöropatilerinin incelendiği bir çalışmada 66 vakanın %55'inde siyatik, %44'ünde radial sinir ve %1'inde femoral sinir paralizisi tespit edildiği bildirilmiştir (39). Başka bir çalışmada ise 278 vakanın %89,7'sinde siyatik, %9,3'ünde radial ve %1'inde aksiller sinir hasarı olduğu bildirilmiştir (37).

Siyatik sinir yaralanması ile ilişkili tipik belirtiler düşük ayak, ayak parmaklarında fleksiyon ve ekstansiyon kaybı, his kaybı, bacak ve ayaklarda ağrı, ayaklarda hassasiyet kaybı olarak sıralanabilir. Yaralanmanın derecesi ve şekline bağlı olarak iyileşme görülür. Ancak, pek çok vakada kalıcı nörolojik defisitler ve rahatsızlık gelişebilmektedir. Kalıcı nörolojik defisitler nedeniyle enjeksiyon işlemini gerçekleştiren sağlık çalışanına davalar açılabilir (38, 42).

Siyatik sinirde oluşan enjeksiyon nöropatisinin komplikasyon mu yoksa tıbbi uygulama hatası mı olduğu sorusu Adli Tıp Kurumu'na sıklıkla sorulan sorulardandır. Ünal ve ark. 2008-2010 yılları arasında Adli Tıp Kurumu Üçüncü Adli Tıp İhtisas Kuruluna gönderilen dosyaların retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında, enjeksiyon nöropatisi iddiasıyla gönderilen 121 vaka incelemiştir. En sık rastlanan etken madde diklofenak sodyumdur. Vakaların 47'sinde (%38,8) sadece diklofenak sodyum, metamizol sodyum ise 5'inde (%4,13) enjekte edildiği görülmüştür (43).

Diklofenak sodyum ve metamizol sodyum akut ağrı tedavisinde intamüsküler olarak sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Diclofenak sodyum akut ağrı tedavisinde intramüsküler olarak kullanılması sonrasında anafilaksi ve siyatik sinir hasarı geliştiğini bildirilmiştir (11, 15, 16, 17, 18). Yine metamizol sodyumun farklı yazarlar tarafından enjeksiyon nöropatisine neden olduğundan bahsedilmiştir (15, 16). Ancak diklofenak ve metamizol sodyumun siyatik sinir nöropatisine hangi sebepten dolayı neden olduğu ve histopatolojik etkisini gösterir bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Akı ve ark. siyatik sinir nöropatisine yol açan nedenleri belirlemek üzere 48 hasta ile gerçekleştirdiği bir çalışmada, en sık görülen nedenin gluteal bölgeye uygulanan intramüsküler enjeksiyonlar (%31.2) olduğu bulunmuştur (44). Gluteal bölgeye ilaç enjeksiyonunun kuralına uygun yapılmaması siyatik sinirin doğrudan yaralanmasına yol açmaktadır (45). Siyatik sinire ilacın direk enjeksiyonunda ilacın sinir ile kılıfı arasına veya fasikülleri arasına yapılması olasıdır. Bu durumda sinirin doğrudan yaralanmasından çok verilen ilacın yapısı nöronal hasara yol açmaktadır. Enjekte edilen ilacın siyatik sinire yakın olarak veya epinöral seviyede birikmesi halinde de siyatik sinir hasarı gelişebilir (7-9). Siyatik sinire isabet eden enjeksiyonlarda nörolojik arazlar, ilacın siyatik sinirde sebebiyet verdiği hasarın seyrine bağlı olarak enjeksiyon anından daha geç zamanda görülür (10).

Bir çalışmada ağrı kesici ilaçların en sık enjeksiyon nöropatisine neden olan maddeler olduğu iddia edilmektedir. Yine aynı çalışmada en sık enjeksiyon nöropatisine neden olan ajanın diklofenak sodyum olduğu bildirilmiştir (46). Başka bir çalışmada ise 28 enjeksiyon nöropati vakasının 11 tanesinin metamizol sodyumdan kaynaklandığı bildirilmiştir (47). Buradan da tekrar diklofenak sodyum ve metamizol sodyum enjeksiyon nöropatisine neden olduğu görülmektedir.

Diklofenak sodyum ratlarda intratekal uygulanması sonrası doza bağlı nöron hasarına neden olduğu bildirilmiştir (48). Ayrıca diklofenak sodyumun rat modeli ile siyatik üzerine etkisi ile ilgili bir kongre bildirisi bulunmaktadır. Bu çalışmada diklofenak sodyumun siyatik sinir üzerinde toksik etkisi olduğu gösterilmiştir (49). Bir tez çalışmasında, siyatik sinir komşuluğunda 0,4 ml ve 0,8 ml volümde uygulanan metamizol sodyumun, aynı volümde serum fizyolojiktan anlamlı derecede yüksek oranda akson ve myelin dejenerasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (50) Çalışmamızda siyatik sinir içine diklofenak sodyum, metamizol sodyum ve sinir komşuluğuna diklofenak sodyum uygulanan gruplarda aksonal dejenerasyon sinir içinden kuru iğne geçirilen gruba göre yüksek bulunmuştur. Siyatik sinir içine kuru iğne uygulanmasının siyatik sinir komşuluğuna serum fizyolojik uygulanmasından daha fazla aksonal dejenerasyona sebep olduğu görüldü. Bu da kullanılan ilaçların nörotoksitesini göstermektedir. Siyatik sinir içine diklofenak sodyum, metamizol sodyum ve serum fizyolojik uygulanan gruplar karşılaştırıldığında siyatik sinir içine diklofenak sodyum uygulanması daha fazla aksonal dejenerasyona neden olduğu görüldü. Ayrıca siyatik sinir içine metamizol sodyum uygulanması serum fizyolojik uygulanmasından daha fazla aksonal dejenerasyona neden oldu. Siyatik sinir komşuluğuna diklofenak sodyum, metamizol sodyum ve serum fizyolojik uygulanan gruplar arasında en fazla aksonal dejenerasyon siyatik sinir komşuluğuna diklofenak sodyum uygulanan grupta görüldü. Siyatik sinir içine diklofenak sodyum uygulanması siyatik sinir komşuluğuna diklofenak sodyum uygulamasına göre daha

fazla aksonal dejenerasyona neden olduğu görüldü. Burada hem siyatik sinir içine hemde siyatik sinir komşuluğunda diklofenak sodyumun uygulanmasının aksonal dejenerasyona neden olduğu görülmektedir. Siyatik sinir içerisine metamizol sodyum uygulaması diclofenak sodyum uygulanmasına göre daha az aksonal dejenerasyona neden olmaktadır. Bulgularımız önceki çalışmaları doğrulamaktadır. Burada diklofenak sodyumun ve metamizol sodyum karşılaştırıldığında aksonal dejenerasyona en fazla diklofenak sodyumunun neden olduğu görülmektedir.

Siyatik sinir içine ve sinir komşuluğuna kas içine diklofenak sodyum uygulanması siyatik sinir içinden kuru iğne geçirilen gruba göre daha fazla miyelin dejenerasyonu yapmıştır. Siyatik sinir içinden kuru iğne geçirilmesi siyatik sinir komşuluğunda kas içine serum fizyolojik uygulanmasından daha fazla miyelin dejenerasyonuna neden olmuştur. Siyatik sinir içine diklofenak sodyum uygulanması, siyatik sinir içine metamizol sodyum ve serum fizyolojik uygulamasına göre daha fazla miyelin dejenerasyonuna neden olmuştur. Siyatik sinir komşuluğunda kas içine diklofenak sodyum uygulanması, siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol sodyum ve serum fizyolojik uygulamasına göre daha fazla miyelin dejenerasyonuna neden olmuştur. Siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol sodyum uygulaması serum fizyolojik uygulamasına göre daha fazla miyelin dejenerasyonuna neden olmuştur. Siyatik sinir içine diclofenak sodyum uygulanması, siyatik sinir komşuluğunda kas içine diklofenak sodyum uygulanmasına göre daha fazla miyelin dejenerasyonuna neden olmuştur.

Çalışmamızda siyatik sinir içine ve komşuluğunda kas içine serum fizyolojik uygulanması siyatik sinir içine kuru iğne uygulamasına göre daha az lenfosit infiltrasyonuna neden olmuştur. Siyatik sinir içine diklofenak sodyum ve metamizol sodyum uygulaması siyatik sinir komşuluğunda kas içine serum fizyolojik uygulanan gruba göre daha fazla lenfosit infiltrasyonuna neden olmuştur. Siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol

sodyum ve diklofenak sodyum uygulaması siyatik sinir komşuluğunda kas içine serum fizyolojik uygulanan gruba göre daha fazla lenfosit infiltrasyonuna neden olmuştur. Bu bulgular ile diklofenak sodyum ve metamizol sodyum lenfosit infiltrasyonuna neden olduğu görülmektedir.

Siyatik sinir içine diklofenak sodyum, metamizol sodyum ve sinir komşuluğuna diklofenak sodyum uygulan grupta ödem sinir içinden kuru iğne geçirilen gruba göre yüksek bulunmuştur. Siyatik sinir içine kuru iğne ile geçilmesi siyatik içine serum fizyolojik yapılmasından daha fazla ödeme neden olmuştur. Siyatik sinir içine diklofenak sodyum, metamizol sodyum uygulanması siyatik sinir içine serum fizyolojik uygulamasına göre daha fazla ödeme neden olmuştur. Siyatik sinir komşuluğu kas içine diklofenak sodyum ve metamizol sodyum Siyatik sinir komşuluğu kas içine serum fizyolojik uygulamasına göre daha fazla ödeme neden olmuştur.

Siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik uygulanması siyatik sinir içine kuru iğne uygulanmasından daha az vakuolizasyona neden olmuştur. Siyatik sinir içine metamizol sodyum uygulanması serum fizyolojik uygulamasına göre daha fazla vakuolizasyona görülmüştür. Siyatik sinir komşuluğuna kas içine diklofenak sodyum ve metamizol sodyum uygulanması siyatik sinir komşuluğuna kas içine serum fizyolojik uygulanmasına göre daha fazla vakuolizasyona neden olmuştur.

Siyatik sinir içine ve siyatik sinir komşuluğuna diklofenak sodyum ve metamizol sodyum uygulaması siyatik sinir içine kuru iğne uygulanmasına göre daha fazla ayrışmaya neden oldu. Siyatik sinir içine diklofenak sodyum ve metamizol sodyum uygulaması, siyatik sinir içine serum fizyolojik uygulanmasına göre daha fazla ayrışmaya neden oldu. Siyatik sinir komşuluğuna diklofenak sodyum ve metamizol sodyum uygulaması, Siyatik sinir komşuluğuna serum fizyolojik uygulanmasına göre daha fazla ayrışmaya neden oldu.

6. SONUÇ

Çalışmamızda kullanılan diklofenak sodyum ve metamizol sodyum siyatik sinir üzerinde histopatolojik değişikliklere neden oldukları tespit edildi. Diklofenac'ın sinir üzerine nörotoksik etkisinin metamizol sodyuma göre daha fazla olduğu görüldü. Diclofenaksodyum antienflamatuvar bir ilaç olmasına rağmen, siyatik sinir içine ve siyatik sinir komşuluğunda kas içine yapıldığı durumlarda dejenerasyon oluşturabileceği gösterildi. Diklofenak ve metamizol sodyum intramusküler kullanımı sinirlerde hasar oluşturduğundan intramusküler kullanımının sınırlandırılması gerektiği kanısındayız.

7. ÖZET

İntramüsküler enjeksiyon sonrası siyatik sinirde hasar oluşması, ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olarak durmaktadır. Metamizol ve diklofenak sodyum ülkemizde yaygın şekilde intramüsküler olarak kullanılan ve enjeksiyon nöropatisine neden olduğu bildirilen ilaçlardır. Çalışmamızda metamizol ve diklofenak sodyumun siyatik sinir üzerindeki etkisini rat modeli ile histopatolojik olarak incelendi. Çalışma ortalama ağırlıkları 389 gr olan, 49 adet erkek erişkin Wistar albino rat kullanıldı. Her grupta 7 rat olacak şekilde, 7 grup oluşturuldu. Siyatik sinir içine ve siyatik sinir komşuluğunda kas içine metamizol sodyum, diklofenak sodyum ve serum fizyolojik uygulanan ve siyatik sinire ilaç yapmadan tam kat iğne ile delerek yaralama şeklinde uygulamalar yapıldı. Uygulamalardan 7 gün sonra ratlar yüksek doz ketamin uygulanması sonrası sakrifiye edilerek, sinir ve kas örnekleri alındı. Dokular Hematoksilen-Eosin ve Luxol Fast Blue ile histolog tarafından kör derecelendirme yapılarak, patolojik bulgular yok (-), hafif (+), orta (++) , şiddetli (+++) ve çok şiddetli (++++) olmak üzere kategoriye ayrıldı. Patolojik bulgular karşılaştırıldı.

Diklofenak sodyum ve metamizol sodyumun siyatik sinir içine ve siyatik sinir komşuluğunda kas içine uygulanmasının siyatik sinir üzerinde histopatolojik değişikliklere neden oldukları tespit edildi. Diklofenak sodyumun sinir üzerine nörotoksik etkisinin metamizol sodyuma göre daha fazla olduğu tespit edildi. Diclofenak ve metamizol intramüsküler kullanımının azaltılmasının, enjeksiyon nöropatisi vakalarını azaltacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Enjeksiyon nöropatisi, Histopatoloji, Metamizol sodyum, Diklofenak sodyum, Rat, Siyatik sinir

8. SUMMARY

Sciatic nerve injury following intramuscular injection stands as an important health problem in our country. Metamizole and diclofenac sodium are commonly used through intramuscular injection and reported as a cause for injection neuropathy. In the present study, effect of metamizole and diclofenac sodium on the sciatic nerve was examined histopathologically on a rat model. Forty-nine adult male Wistar albino rats with average weight of 389 g were used in the present study. The rats were divided into 7 groups including 7 rats in each group. Metamizole sodium, diclofenac sodium and physiological saline were injected into and next to the sciatic nerve and the sciatic nerve was completely punctured with a needle without any drug administration. Rats were sacrificed following high dose ketamin injection after 7 days from the procedures and nerve and muscle samples were obtained. The tissues were stained by Hematoxylen-Eosine and Luxol Fast Blue and assessed by an histologist blindly; pathological findings were categorized as follows; none (-), mild (+), moderate (++) , severe (+++) and very severe (++++). Pathological findings were compared.

It was detected that administration of diclofenac sodium and metamizole sodium into the sciatic nerve and into the muscle next to the sciatic nerve caused histopathological modifications on the sciatic nerve. Neurotoxic effect of diclofenac sodium on the nerve was found more than metamizole sodium. We believe that decrease in intramuscular injection of diclofenac and metamizole sodium would reduce the cases with injection neuropathy.

Keywords: Injection neuropathy, Histopathology, Metamizole sodium, Diclofenac sodium, Rat, Sciatic nerve

9. KAYNAKLAR

1. Polat O. *Tıbbi Uygulama Hataları*. Ankara: Seçkin Yayınları, 2005.
2. Oğuz Polat, Işıl Pakiç. *Tıbbi Uygulama Hatalarında Hekim Sorumluluğu*. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2011(2):119-125.
3. Kaya N, Turan N, Palloş AÖ. *Dorsoglüteal bölge intramusküler enjeksiyon uygulamak amacıyla kullanılmamalı mı? İ.Ü.F.N. Hem. Derg.* 2012; 20(2): 146-53.
4. Nicoll LH, Hesby A. *Intramuscular injection: An integrative research review and guideline for evidence-based practice*. Applied Nursing Research. 2002; 16(2): 149-62.
5. Gündüz A, Uzun N, Alkan N, Savrun FK, Kızıltan ME. *Siyatik sinir enjeksiyon noropatileri: Bir elektrofizyoloji laboratuvarının tecrübesi ve Türkiye'de medikolegal yaklaşım*. Nöropsikiyatri Arşivi 2012; 49: 208-11.
6. Eker HE, Cok OY, Aribogan A. *A treatment option for post-Injection sciatic neuropathy: Transsacral block with Methylprednisolone*. Pain Physician 2010; 13: 451-56.
7. Huang Y YQ, Lei W. *Gluteal sciatic nerve injury and its treatment (Abstract)*. Chinese journal of reparative and reconstructive surgery. 2000; 14(2): 83-6.
8. Çakır İ. *Yardımcı Sağlık Personeli Tarafından Yapılan Tıbbi Müdahalenin Tıbbi Uygulama Hatası Yönünden Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi*. Adli Tıp Kurumu, İstanbul, 2013.
9. Pazarıcı NK, Örken DN, Çelik MG, Çelebi LG, Aydın Ş. *Postenjeksiyon siyatik nöropati: Klinik ve elektrofizyolojik özellikler*. Nöropsikiyatri Arşivi. 2010; 47: 207-12.
10. Bulut Y, Ülger Z, Bulut S, Egemen A. *Gluteal intramusküler ilaç enjeksiyonu sonrası gelişen düşük ayak: Bir vaka takdimi*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2007; 50: 193-98.
11. *Kas içi (İntramusküler) İlaç Uygulama Modülü, Acil Sağlık Hizmetleri, Ankara, 2011*.
12. Kadioğlu HH. *İlaç enjeksiyonuna bağlı siyatik sinir yaralanması: Bir komplikasyon mudur? Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2004; 36: 65-70.
13. Öge AE, Baykan B. *Nöroloji*. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2011.

14. Myers RR. *Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. Neurosurg Clin N Am* January 1991; 2(1); 1-20
15. Koyuncu Y. *Rat Siyatik Sinirinde Oluşturulan Kompresyon Hasarına Çinko Aspartat'ın Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2009.*
16. Sevindik SM, Adatepe NU. *Toksik nöropatiler. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics* 2014; 7(1): 107-14.
17. Dağ E, Türkel Y. *Toksik ve nutrisyonel nöropatiler. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi.* 2013; 6(3): 56-61.
18. Brack A, Rittner HL, Schäfer M. *Non-opioid analgesics for perioperative pain therapy. Risks and rational basis for use (Abstract). Der Anaesthetist.* 2004; 53(3): 263-80.
19. Lexchin J. *Drug withdrawals from the Canadian market for safety reasons, 1963–2004. Canadian Medical Association Journal.* 2005; 172(6): 765-7.
20. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore R. A, McQuay HJ. *Single-dose dipyron for acute postoperative pain (Abstract). The Cochrane Database Of Systematic Reviews.* 2001; 3.
21. *Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments. Pharmaceuticals: United Nations Publications; 2005.*
22. http://www.sanofi.com.tr/urunler/novalgin_ampul_2ml_rr.pdf Erişim tarihi: 13.10.2015.
23. Small R. *Diclofenac sodium. Clinical pharmacy.* 1989;8(8):545-58.
24. Skoutakis VA, Carter CA, Mickle TR, Smith VH, Arkin CR, Alissandratos J, Petty DE. *Review of diclofenac and evaluation of its place in therapy as a nonsteroidal antiinflammatory agent. Drug Intell Clin Pharm.* 1988 Nov;22(11):850-9
25. Blair HA, Plosker GL. *Diclofenac sodium injection: a review of its use in the management of pain. Clin Drug Investig.* 2015 Jun; 35(6):397-404.
26. Colak S, Gunes H, Afacan MA, Kandis H, Erdogan MO, Ayranci M, Saritas A. *Anaphylaxis after intramuscular injection of diclofenac sodium. Am J Emerg Med.* 2014 Jul; 32(7):815.
27. Kılıç I, Kaya F, Özdemir AT, Demirel T, Çelik İ. *Nicolau syndrome due to diclofenac sodium (Voltaren®) injection: a case report. J Med Case Rep.* 2014 Dec 4; 8:404.
28. Swett JE, Torigoe Y, Elie VR, Bourassa CM, Miller PG. *Sensory neurons of the rat sciatic nerve. Exp Neurol.* 1991;114:82-103.

29. Swett JE, Wikholm RP, Blanks RH, Swett AL, Conley LC. Motoneurons of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol*. 1986;93:227-52.
30. Schmalbruch H. Fiber composition of the rat sciatic nerve. *Anat Rec*. 1986; 215:71-81.
31. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic Assessment of Nerve regeneration in the Rat. *Plast Reconstr Surg*. 1985;75:384-88.
32. Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T. Variation in sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic pain. *J Peripher Nerv Syst*. 2000;5:19-21.
33. 33.Mohr J. American medical malpractice litigation in historical perspective. *JAMA*. 2000;283(13):1731.
34. Kuken ON, Buken E. Tibbi malpraktis konusunda tartışmalar. *Turkiye Klinikleri J Med Ethics-Law-Hist* 2003;11(2):140-7.
35. Miller MA and Pisani E. The cost of unsafe injections. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 808–811.
36. 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.
37. Tak SR, Dar GN, Halwai MA, Mir MR. Post-injection nerve injuries in Kashmir: A menace overlooked. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2008;13(5):244-7.
38. Jung Kim H, Hyun Park S. Sciatic nerve injection injury. *J Int Med Res*. 2014 Jun 11;42(4):887-897.
39. 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.
40. Fatunde OJ and Familusi JB. Injectioninduced sciatic nerve injury in Nigerian children. *Cent Afr J Med* 2001; 47: 35–38.
41. Pandian JD, Bose S, Daniel V, Singh Y, Abraham AP. Nerve injuries following intramuscular injections: a clinical and neurophysiological study from Northwest India. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2006, 11(2): 165-171.
42. Small, S. P. Preventing sciatic nerve injury from intramuscular injections: Literature review. *Journal of Advanced Nursing*. 2004; 47(3): 287-296.

43. Ünal V, Ünal, E. Ö. Emir A, Özer Y, Çağdır AS. Enjeksiyon Nöropatisi Olgularına Adli Tıbbi Yaklaşım. *Adli Tıp Bülteni*, 2015; 20(1): 14-20.
44. Akı S, Alev L, Boyacıyan A, Karan A. Siyatik sinir nöropatisine sebep olan etyolojik faktörlerin değerlendirilmesi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 1998; 1(1): 65-67.
45. Ramtahal J, Ramlakhan S, Singh K. Sciatic nerve injury following intramuscular injection: a case report and review of the literature. *J Neurosci Nurs*. 2006;38(4):238-40.
46. Maqbool W, Sheikh S, Ahmed A. Clinical, electrophysiological, and prognostic study of postinjection sciatic nerve injury: An avoidable cause of loss of limb in the peripheral medical service. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009;12(2):116-9.
47. Sevim S, Kaleagasi H. Sciatic injection injuries in adults: Is dipyrone a for to nerve? *Acta Neurologica Belgica*. 2009;109(3):210-213.
48. Özdoğan L, Ayerden T, Örnek D, Şaştım H, Ün C, Dikmen B. The Neurotoxic Effect of Intrathecal Diclofenac Sodium in Rats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2011; 17 (2): 309-314.
49. Bostan H, Çabalar M, Altınay S, Kalkan Y, Tümkaya L, Kanat A, Balık S, Erkut A, Altuner D, Salihoğlu Z, Koçer A. Gluteal bölge enjeksiyon uygulamalarında oluşan siyatik sinir hasarının rat modelinde gösterilmesi: Doğrudan temas mı? Nörotoksosite mi? *Poster Sunum 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, 21- 27 Kasım 2014; Antalya*.
50. Emir A. Metamizol Sodyum'un Rat Siyatik Siniri Üzerine Etkisinin Histopatolojik Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Adli Tıp Kurumu; İstanbul: 2015*.