



**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM**

**RATLARDA DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARINDA**  
**ARGAN YAĞI KULLANIMININ SİNİR İYİLEŞMESİ**  
**ÜZERİNE ETKİLERİ**

**AHMET KÜRŞAT KARA**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**DR. ÖĞR. ÜYESİ SONER YAYCIOĞLU**

**AYDIN - 2023**

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARINDA**  
**ARGAN YAĞI KULLANIMININ SİNİR İYİLEŞMESİ**  
**ÜZERİNE ETKİLERİ**

**AHMET KÜRŞAT KARA**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**DR. ÖĞR. ÜYESİ SONER YAYCIOĞLU**

**Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TPF-22018 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**AYDIN – 2023**

## TEŞEKKÜR

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgi ve becerilerimi borçlu olduğum anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Mehmet Turgut , Doç. Dr. Zahir KIZILAY, Dr. Öğr. Üyesi Varol AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah TOPCU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam ve ihtisasım süresince bilgisi, tecrübesi ve önerileriyle bana desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Soner YAYCIOĞLU'na teşekkür ederim.

Veterinerlik fakültesindeki deney sürecinde değerli katkı ve yardımları için Prof. Dr. Erkut TURAN'a teşekkür ederim.

Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nesibe KAHRAMAN'a teşekkür ederim.

Uzun asistanlık yıllarım boyunca beraber çalıştığım doktor arkadaşlarım Murat Özcan YAY, Ayşe Merve DURLU, Sinan SAĞIROĞLU, Kaan ÖZALPAY, Melih ÇETİNER, Fatma Elif YAYLA, Ozan IŞIK, Perviz MAMEDOVA, Menekşe AYGÜN, Durukan YEDEKÇİ, Rohullah SHINWARI, Gözdem TUNCEL, Özge ALKAN, Süleyman AKILLI'ya teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                      |      |
|------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                        | i    |
| TABLolar DİZİNİ .....                                | iv   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                 | v    |
| RESİMLER DİZİNİ.....                                 | vi   |
| KISALTMALAR DİZİNİ.....                              | vii  |
| ÖZET.....                                            | viii |
| ABSTRACT.....                                        | x    |
| 1.GİRİŞ .....                                        | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                               | 3    |
| 2.1.Periferik Sinir Sistemi Embriyolojisi .....      | 3    |
| 2.2. Periferik Sinir Sistemi Histolojisi .....       | 4    |
| 2.3.Periferik Sinir Anatomisi .....                  | 7    |
| 2.4.Miyelinli ve Miyelinsiz Sinirler .....           | 10   |
| 2.5.Periferik Sinir Hasarı.....                      | 12   |
| 2.6.Periferik Sinir Hasarının Sınıflandırılması..... | 14   |
| 2.6.1.Seddon Sınıflaması .....                       | 14   |
| 2.6.2.Sunderland Sınıflaması .....                   | 15   |
| 2.7.Periferik Sinir Hasarı Patofizyolojisi .....     | 16   |
| 2.8.Argan Yağı .....                                 | 17   |
| 2.8.1.Argan yağının içeriği .....                    | 19   |
| 2.8.2.Farmakolojik etkileri.....                     | 20   |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM .....                              | 22   |
| 3.1.Yürüme analizi testi .....                       | 24   |

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| 3.2.Patolojik inceleme:.....                | 26 |
| 3.3.Elektro Fizyolojik İnceleme.....        | 26 |
| 3.4.İstatiksel Analiz.....                  | 29 |
| 4.BULGULAR.....                             | 30 |
| 4.1.Siyatik Sinir Fonksiyon İndeksleri..... | 30 |
| 4.2.Histopatolojik Sonuçlar.....            | 32 |
| 4.3.Akson Sayımı.....                       | 35 |
| 4.4.Elektro Fizyolojik İnceleme.....        | 36 |
| 5.TARTIŞMA .....                            | 40 |
| 6.SONUÇ .....                               | 45 |
| Ek 1.Etik Kurul Onayı.....                  | 45 |
| KAYNAKLAR .....                             | 47 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Travma ve Argan grupları arasında 15. Ve 30. Gün siyatik fonksiyon indeks ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları ..... | 30 |
| Tablo 2. Travma ve Argan grupları içinde sfi 15 ve sfi 30 ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları .....                          | 31 |
| Tablo 3. Travma ve argan gruplarından alınan siyatik sinirin histopatolojik grade karşılaştırılma sonuçları.....              | 33 |
| Tablo 4. Travma, argan ve kontrol grupları histopatolojik grade sonuçları.....                                                | 33 |
| Tablo 5. Travma ve argan grubundan alınan siyatik sinirin akson sayımı karşılaştırma sonuçları .....                          | 35 |
| Tablo 6. Travma , argan ve kontrol grubundan alınan siyatik sinirin akson sayımı karşılaştırma sonuçları.....                 | 36 |
| Tablo 7. Travma,argan ve kontrol gruplarının Emg sonuçlarına ilişkin karşılaştırma sonuçları .....                            | 37 |
| Tablo 8. Travma ve Argan gruplarının Emg sonuçlarına ilişkin karşılaştırma sonuçları .....                                    | 38 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Ektodermden köken alan nöral tüpün oluşum aşamaları .....                                                           | 3  |
| Şekil 2. Anatomik yapıların görüldüğü periferik sinir çizimi .....                                                           | 5  |
| Şekil 3. Sinir hücresinin mikroskop altında histolojik görünümü .....                                                        | 5  |
| Şekil 4. Spinal Refleks arkının şematik görünümü .....                                                                       | 8  |
| Şekil 5. Brakiyal Pleksus Çizimi .....                                                                                       | 9  |
| Şekil 6. Miyelinli sinir aksonunun elektron mikroskop altında görünümü.....                                                  | 11 |
| Şekil 7. Siyatik fonksiyon indeksi hesaplamak için gerekli ölçümlerin çizimi .....                                           | 25 |
| Şekil 8. Siyatik fonksiyon indeksi hesaplamak için kullanılan formül .....                                                   | 26 |
| Şekil 9. Travma ve organ grupları arasında 15. Ve 30. Gün siyatik fonksiyon indeksi ölçümlerinin güven aralığı grafiği ..... | 31 |
| Şekil 10. Travma ve organ grupları içinde sfi 15 ve sfi 30 ölçümlerinin güven aralığı grafiği .....                          | 32 |

## RESİMLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1. Argan yağı üretiminde kullanılan çekirdeklerin toplandığı Argania spinosa .....                                                                                               | 18 |
| Resim 2. Argan yağı üretimi, çekirdekleri toplayan yerel çalışanlar .....                                                                                                              | 18 |
| Resim 3. Lineer insizyon ile ortaya konan rat siyatik siniri.....                                                                                                                      | 22 |
| Resim 4. Sinir hasarı oluşturmak üzere kullanılan anevrizma klip ve klip atıcısı .....                                                                                                 | 23 |
| Resim 5. Rat siyatik siniri ve üzerinde anevrizma klipi.....                                                                                                                           | 24 |
| Resim 6. Argan grubundan rata ait yürüme testi.....                                                                                                                                    | 24 |
| Resim 7. Travma grubundan rata ait yürüme testi .....                                                                                                                                  | 25 |
| Resim 8. Elektrofizyolojik ölçümlerin yapılması amacıyla emg elektrotları bağlanan rat.....                                                                                            | 27 |
| Resim 9. Rat siyatik sinir proximal uyarımı .....                                                                                                                                      | 27 |
| Resim 10. Rat siyatik sinir distal uyarımı .....                                                                                                                                       | 28 |
| Resim 11. Kontrol grubu hematoksil-eozin (A) ve toluidin blue (B) boyamada aksiyal kesitlerde rat siyatik sinirinin normal yapısı görünümü .....                                       | 34 |
| Resim 12. Travma grubunun hematoksil-eozin (A) ve toluidin blue (B) boyamalarında kesitlerde rat siyatik sinirinde artmış akson vakuolizasyonu ve miyelin yıkımı görünümü .....        | 34 |
| Resim 13. Argan grubu hematoksil-eozin (A) ve toluidin blue (B) boyama kesitlerinde rat siyatik sinirinde hafif aksonal vakuolizasyon ve fokal odaklarda miyelin yıkımı görünümü ..... | 34 |
| Resim 14. Siyatik sinir kesitlerinde yüksek büyütmede (X400) akson sayımı yapılan kontrol (A), travma (B) ve argan (C) grubuna ait örnek resimler .....                                | 35 |

## KISALTMALAR DİZİNİ

N-CAM : Nöral hücre adezyon molekülü

Ncad : N– Cadherin

C : Servikal

T : Torakal

L : Lomber

NO : Nitrik oksit

Sfi : Siyatik Fonksiyon İndeksi

Ldl : Düşük yoğunluklu lipoprotein

Prox : Proksimal

Amp : Amplitüd

Mcnv : Motor sinir iletim hızı

Emg : Elektronöromiyografi

## ÖZET

### RATLARDA DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARINDA ARGAN YAĞI KULLANIMININ SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

**Kara A. K. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi , Beyin ve Sinir  
Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Aydın, 2023**

**Amaç :** Bu çalışmanın amacı antienflamatuvar, antioksidan ve nöroprotektif etkisi bilinen argan yağının periferik sinir travması sonrası sinir iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem :** Deneysel çalışmada, her grupta 8 adet Sprague dawley cinsi dişi rat olacak şekilde rastlantısal olarak gruplar oluşturuldu. Anestezik yöntem olarak 100 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin ile intraperitoneal genel anestezisi uygulandı. Kontrol grubundaki sıçanlarda siyatik sinire herhangi bir hasar oluşturmada n cerrahi katlara uygun olarak kapatıldı. Argan ve travma grubunda yer alan ratlar için siyatik sinire ulaşıldıktan sonra beş dakika süreyle anevrizma klipi konuldu. Beş dakikanın sonunda anevrizma klipi alındı ve anatomik katlara uygun şekilde kapatıldı. Kontrol ve travma grubundaki ratlar için madde kullanılmadı. Argan grubunda yer alan ratlara günlük 5ml/kg oral gavaj yoluyla 4 hafta süreyle argan yağı verildi. Tüm gruplarda 15. ve 30. günlerde ratlara yürüme analizi yapıldı. Tüm gruplarda 30. günde ratlara elektrofizyolojik inceleme yapıldıktan sonra sakrifiye edildi. Patolojik inceleme yapılmak üzere tüm gruplardaki ratların siyatik sinirleri çıkartıldı.

**Bulgular :** Tüm deneklere 15. ve 30. günlerde yapılan yürüme analiz sonucu elde edilen siyatik fonksiyon indeksi istatistiksel açıdan değerlendirildi. Argan grubunda yer alan ratların siyatik fonksiyon indeksi istatistiksel açıdan anlamlı olarak iyileşmeyi destekler nitelikte bulundu. Histopatolojik grade ve akson sayımı istatistiksel açıdan incelendi ve argan grubunda yer alan ratların sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı olarak iyileşmeyi destekler nitelikte bulundu. Argan grubu ve travma grubu

elektrofizyolojik test sonucunda elde edilen motor sinir iletim hızının istatistiksel açıdan değerlendirilmesi sonucunda argan grubunda yer alan ratların sonuçları anlamlı şekilde yüksek bulundu.

**Sonuç :** Deneysel periferik sinir hasarında günlük oral yol ile 5ml/kg argan yağı verilmesinin ratlarda iyileşmeye fayda sağladığı fonksiyonel, histolojik ve elektrofizyolojik incelemeler ile gösterilmiştir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler :** Siyatik sinir hasarı, Sıçan siyatik siniri, Argan yağı, Periferik sinir, Sinir rejenerasyonu

## ABSTRACT

### EFFECTS OF ARGAN OIL USE ON NERVE HEALING IN EXPERIMENTAL SCIATIC NERVE DAMAGE IN RATS

**Kara A. K. , Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine,  
Department of Neurosurgery, Specialist Thesis, Aydın, 2023**

**Aim:** The aim of this study is to investigate the effect of argan oil, which has known anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective effects on nerve healing after peripheral nerve trauma.

**Material and Method:** In the experimental study, groups of 8 sprague dawley female rats were randomly formed in each group. Our anesthetic method is intraperitoneal general anesthesia with 100 mg/kg ketamine and 5 mg/kg xylazine. The sciatic nerve was closed to the rats in the control group without causing any damage. For rats in the argan and trauma group, aneurysm clips were placed for five minutes after reaching the sciatic nerve. After five minutes, the aneurysm clip was removed and the incision was closed. No substance was used for the rats in the control and trauma groups. The rats in the argan group were given argan oil daily for 4 weeks by oral gavage of 5 ml/kg. Walk analysis was performed on the rats on the 15th and 30th days in all groups. After electrophysiological examination, rats were sacrificed on the 30th day in all groups. Sciatic nerves of rats in all groups were excised for pathological examination.

**Result:** The sciatic function index calculated as a result of the walk analysis performed on the 15th and 30th days of all subjects was statistically evaluated. The sciatic function index of the rats in the argan group was found to support nerve healing statistically. Histopathological grade and axon count were analyzed statistically, and the results of the rats in the argan group were found to support statistically significant recovery. As a result of the statistical evaluation of the motor nerve conduction velocity obtained as a result of the electrophysiological test of the

argan group and the trauma group, the results of the rats in the argan group were found to be significantly higher.

**Conclusion:** It has been shown by functional, histological and electrophysiological examinations that daily oral administration of 5 ml/kg argan oil in experimental peripheral nerve damage benefits the recovery of rat sciatic nerve. However, more research is needed on this subject.

**Keywords:** Sciatic nerve injury, Rat sciatic nerve, Argan oil, Peripheral nerve, Nerve regeneration



## 1.GİRİŞ

Dünya sağlık örgütünün tanımına göre sağlık sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, bedence, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik halidir (1). Periferik sinir yaralanmaları nedeniyle hastaların günlük işlevleri ve rutinleri üzerinde yıkıcı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. On dokuzuncu yüzyılda periferik sinir yaralanması ve sinirin travmaya verdiği cevabın anlaşılması açısından önemli gelişmeler yaşanmıştır. Ne yazık ki, elde edilen bu bilgi ve tecrübe fizyolojik olarak mantıksız bir sinir onarım cerrahisinden fazlası olamamıştır. Bu alanda 20. yüzyılın ilk yıllarına kadar yeni bir ilerleme sağlanamamıştır. Birinci Dünya Savaşı'ndaki cerrahi deneyim bu sağlıksız tekniklerin çoğunu ortadan kaldırılarak modern, doğrudan sinir onarımının temellerini atılmıştır. Sinir yaralanmalarının akılcı bir şekilde sınıflandırılması ve cerrahi müdahale için zamanlama gibi konularda gelişmeler sağlanmıştır (2).

Periferik sinirler, çevreden gelebilecek hasarlara karşı bir kemik yapı ile koruma altında değildir. Periferik sinirler delici veya kesici bir yaralanma ya da künt, ezici bir travma ile hasara uğrayabilir (3). Spor yaralanmaları, trafik kazaları ve iş yeri kazaları gibi nedenlerle bu hasar olabileceği gibi metabolik hastalıklar sonucu farklı mekanizmalar ile periferik sinirde hasar meydana gelebilir. Periferik sinirde oluşan hasar, motor ve duyu iletimini bozmaktadır. Fonksiyon kaybı ve kronik ağrıya neden olabilmektedir (4).

Periferik sinirlerin yaralanma ve rejenerasyon mekanizmaları hakkında çok fazla bilgi olmasına rağmen, tam fonksiyonel iyileşmeyi sağlayan güvenilir bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Periferik sinir ve spinal kord yaralanmaları sonrası iyileşmeyi sağlamak ve hızlandırmak amacıyla birçok madde ile deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Periferik sinir üzerinde, antioksidan ve antienflamatuar özellikleri ile nöroprotektif etkisi deneysel çalışmalarla gösterilmiş olan agmatin, selenyum, kuersetin bu maddelerden bazılarıdır (5-7). Ancak tedavi seçeneği olabilecek bir madde bulunamamıştır ve bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

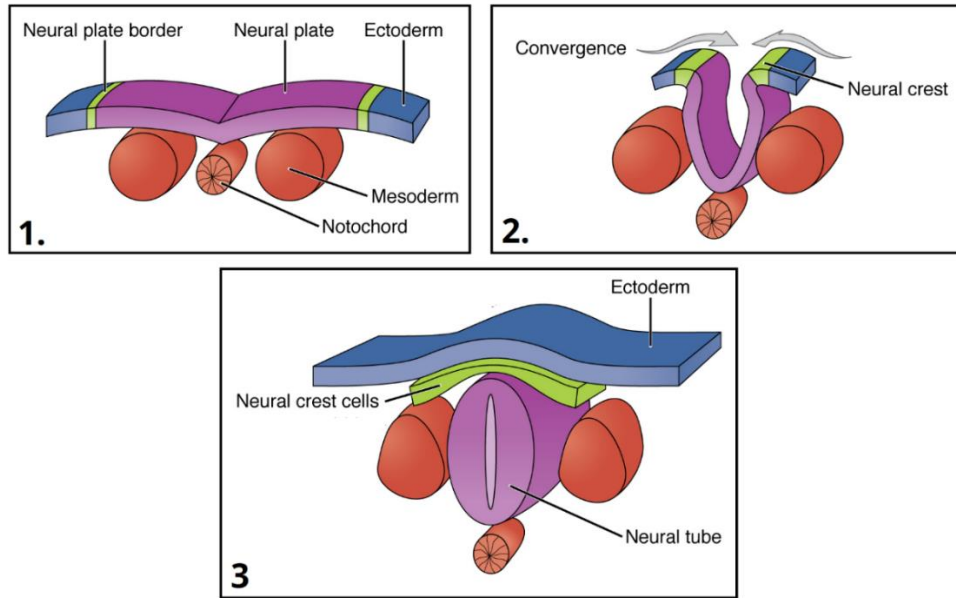
Fas'ta yetişen 'Arganio Spinoso' ağacının çekirdeklerinden üretilen argan yağı kozmetik, bakım ve tıbbi uygulamalar gibi dünya üzerinde çeşitli alanlarda kullanılan bitkisel bir yağdır ([8](#), [9](#)). Yapılan çalışmalar ile argan yağının antioksidan, antienflamatuar, nöroprotektif etkileri ortaya konulmuştur ([10-15](#)). Bu özellikleri nedeniyle, argan yağının periferik sinir hasarında tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla çalışmamızda kullanılmıştır. Çalışmamız, ratlarda deneysel periferik sinir hasarında argan yağının kullanımının iyileşme üzerindeki etkisinin histopatolojik, elektrofizyolojik ve fonksiyonel açıdan incelendiği ilk çalışmadır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Periferik Sinir Sistemi Embriyolojisi

Sinir sistemini oluşturan doku, embriyolojik olarak ektodermden köken alarak gelişmiştir. Nöroepitelyal hücreler bölünerek daha gelişmiş bir yapı olan nöroblastları oluşturmaktadır. Bu oluşan nöroblastlar, apolar yapıdadır. Embriyolojik gelişim sürecinde apolar yapıya sahip olan bu nöroblastlar, oluşan uzantıları ile bipolar yapıya dönüşmektedir. Ortaya çıkan bipolar yapıdaki bu nöroblastların iki uzantısı, akson ve dentrit olarak bildiğimiz yapıları oluşturmaktadır. Akson ve dentrit yapılarının oluşmasıyla, matür nöron yapısı meydana gelmektedir. Matür nöron yapısının meydana gelmesi ile matür nöron, nöroblastın sahip olduğu bölünme yeteneğini kaybeder. Sinir sistemi, embriyolojik gelişimin yedinci haftasında tomurcuklanarak ekstremitelere doğru ilerlemeye başlar. Schwann hücreleri, sinir yapısının miyelinizasyonundan sorumludur ve nöral tomurcuktan gelişmektedir. Miyelinizasyon ise embriyolojik gelişimin dördüncü ayında başlamaktadır (16).



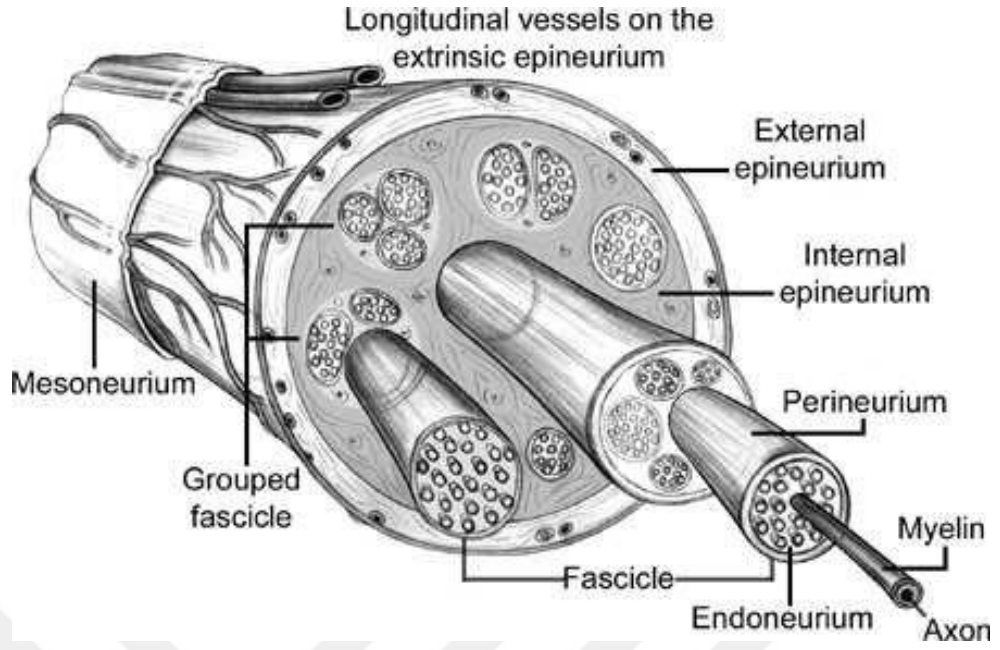
**Şekil 1.** Ektodermden köken alan nöral tüpün oluşum aşamaları  
(<https://teachmeanatomy.info/> websitesinden alınmıştır.)

Periferik sinirin bağ dokusu bileşenleri, üç bölümden oluşmaktadır: endonöryum, perinöryum ve epinöryum. Bu yapılar, mekanik kuvvetler karşısında sinire direnç ve fleksibilite sağlamaktadır (17). Perinöryumun fonksiyonu kan beyin bariyerini oluşturmaktır. Perinöryumda bulunun sıkı bağlantılar, endenöryuma kadar uzanarak hücrel infiltrasyonu sağlamaktadır. İmmün sistem hücreleri, normal şartlar altında perinöryumda bulunmamaktadır. Endonöryumda nadir olarak immün sisteme ait hücrelere rastlanabilmektedir. Periferik sinirde yer alan nöral olmayan dokular yani perinöryum, endenöryum ve mezonöryumun embriyolojik kökeni hala tartışmalıdır. Ancak nöral krestten köken aldığı düşünülmektedir (18).

## **2.2. Periferik Sinir Sistemi Histolojisi**

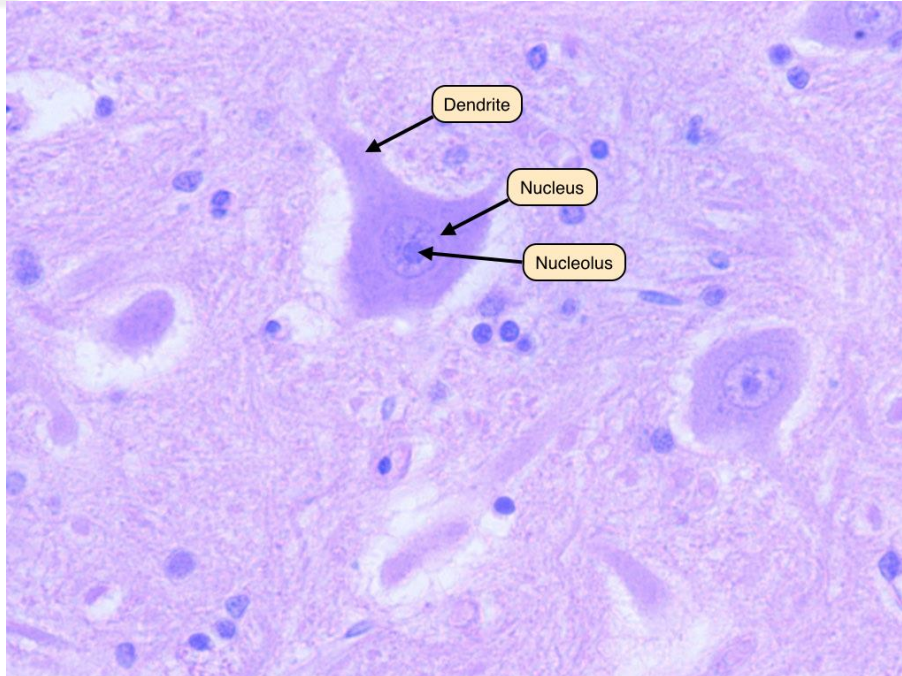
Nöronlar sinir sisteminin fonksiyonel en küçük birimidir. Boyutları ve şekilleri birbirinden farklı olabilmektedir. Sinir hücreleri temel olarak 3 yapıdan oluşmaktadır. Bunlar hücrenin gövdesi olan perikaryon, uzantıları olan dentrit ve aksondur (19).

Sinir hücresinin gövdesi olan perikaryon içerisinde nükleus, mitokondri, golgi cisimciği, ribozom, polizom, lizozom gibi organelleri barındırmaktadır. Nörofibriller, Nissl cisimcikleri, lipofussin sinir hücresinin iskeletini oluşturmaktadır. Perinükleer sitoplazma içeriğine baktığımızda; granüllü endoplazma retikulum, mitokondri, golgi aygıtı, lizozomlar, mikrotübüller , nörofilamentler ve transport vezikülleri bulunmaktadır (19).



**Şekil 2.** Anatomik yapıların görüldüğü periferik sinir çizimi (20)

Perikaryondan çıkan kısa uzantılara dentrit adı verilmektedir ve çevreden uyarıları alıp perikaryona iletmek ile görevlidir(21).



**Şekil 3.** Sinir hücresinin mikroskop altında histolojik görünümü (<http://medcell.med.yale.edu> web sitesinden alınmıştır.)

Perikaryonun akson tepciğinden başlayan, çapı 1 ile 24 mikron arasında değişebilen, uzunlukları ise milimetrik ya da 1 metreye kadar uzanabilen değişik boyutlarda olan uzantılara akson adı verilmektedir. Aksonların içerisinde organeller bulunmakla birlikte, bu organeller kendi longitudinal yapısındaki aksoplazmanın içerisinde yer almaktadır. Aksonlar başka bir akson, dentrit ya da perikaryon ile sinaps yapabilmektedir. Son plağın hem beslenmesi hem de iletim sağlaması gerekmektedir ve bu nörotübüller sayesinde sağlanmaktadır (21).

Aksonlar, endonöryum tarafından, fasikülleri perinöryum tarafından, tüm sinir yapısı ise dıştan epinöryum tarafından sarılmaktadır. Endonöryum içerisinde yağ hücreleri bulunmaktadır. Bu yağ hücreleri, travmalara karşı koruma sağlamaktadır. Endonöryum hedef organa kadar uzanmaktadır, ancak sinyal iletiminde aktif bir rolü bulunmaz ve interstisyel bir boşluk yapısındadır. Metabolik bazı hastalıklarda endonöryumdaki yağ miktarının azalması nedeniyle travmalara karşı sinir yapısının desteği azalmaktadır. Endonöryum yapısı, kan beyin bariyerini oluşturur. Birden çok aksonun bir araya gelmesiyle oluşan yapıya fasikül denilmektedir. Fasiküller, perinöryum ile tamamen sarılmış durumdadır. Fasikül demetleri bir araya gelerek epinöryum ile çevrili periferik siniri oluştururlar. Epinöryumun içinde sinirin beslenmesini sağlayan vasa nervorum bulunur (22).

Periferik sinirlerin vasküler desteğinin devamı, travma durumunda iyileşme sürecini etkiler. Besleyici arterlerde hasar olması durumunda, vasküler yataklar arasında anastomoz olması, iyileşme sürecindeki önemli bir etmendir. Sinirin beslenmesini sağlayan arter, dallar vererek periferiye doğru uzanır. Pleksus oluşturarak arteriyoller aracılığıyla periferiye uzanır. Bu vasküler sistem endonöryuma kadar uzanır. Damarlar, sinir demetleri ile paralellik gösteren bir uzanım yapısına sahiptir. Mekanik ve kimyasal etkenler bu vasküler yapıya zarar vererek hasara sebebiyet verebilir (23).

Schwann hücreleri, periferik sinir sisteminde oligodentrositlerin karşılığıdır. Schwann hücreleri üçgen yapıda, oval nükleuslu hücrelerdir. Schwann hücreleri birçok vazifeye sahiptir. Bunlar; trofik faktörlerin, iyonik ortamın, nörotransmitterlerin dağılımının sağlanması ve miyelinizasyondur. Sinir hasarı oluşması durumunda meydana gelen dejenerasyon, distalden proksimale doğru

uzanır ve cevap olarak akson kılıfında fagositoz meydana gelir. Bunun sonucunda ise Schwann hücrelerinin miyelinizasyon yapmasını engellenir ve travmaya bağlı demiyelinizasyon böylece oluşur (22).

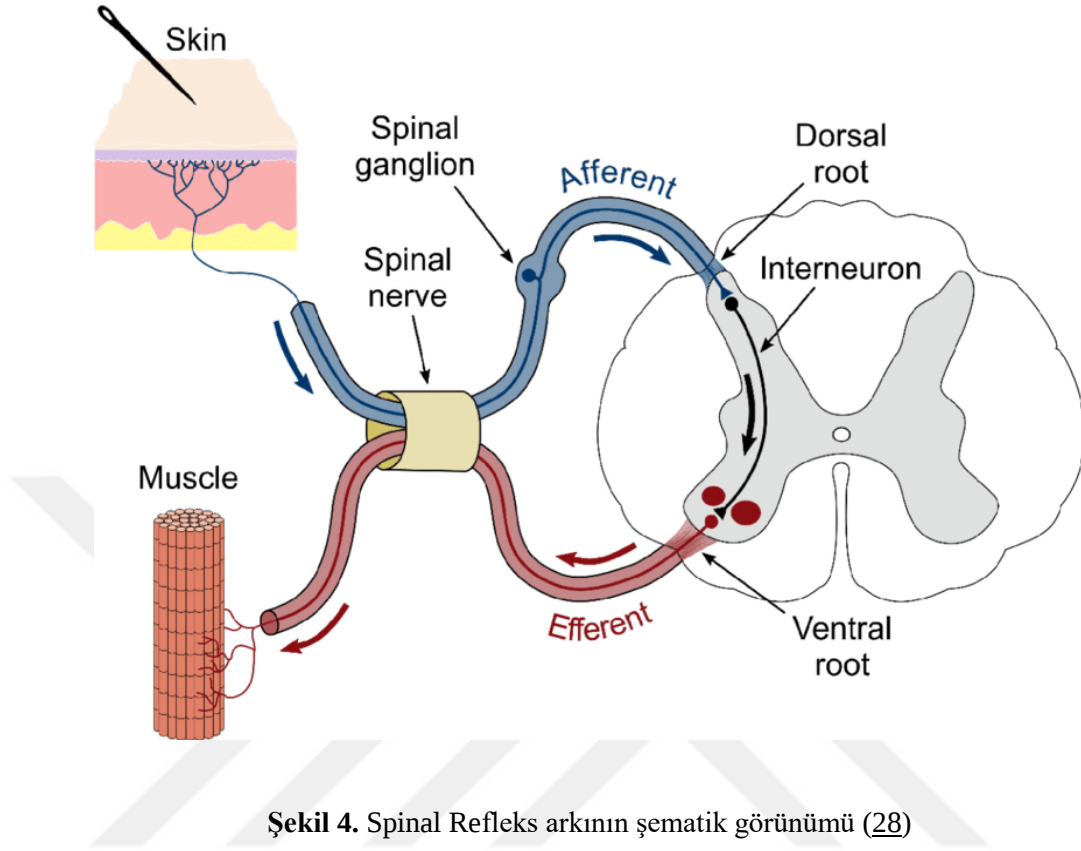
### **2.3.Periferik Sinir Anatomisi**

Periferik sinir sistemi, santral sinir sistemi ile inervasyon yaptığı organ arasındaki iletişimi sağlamaktadır. Periferik sinirler duysal, motor ve otonomik sinir lifleri ile farklı yapıya ve farklı fonksiyonlara sahip olabilirler.

Kranial sinirler 12 adet çift sinirden oluşmaktadır. Spinal sinirler yine çift olarak bulunmaktadır. Periferik sinirler duysal ve motor dominant olabilir ya da saf motor ya da saf duysal olabilmektedir (24).

İkinci motor nöron aksonları spinal kord ön boynuzuna yerleşmiş olup buradan köken alarak periferik motor siniri meydana getirir. Periferik duysal sinir gövdeleri, motor sinirlerin aksine spinal kord içerisinde değil intervertebral foramende yer almaktadır. Bu yapı arka kök gangliyonudur. Bipolar yapıdaki bu duysal kök ganglionların mediyal kısmı spinal kord içerisine uzanırken lateral kısmı periferik sinire doğru uzanmaktadır (25).

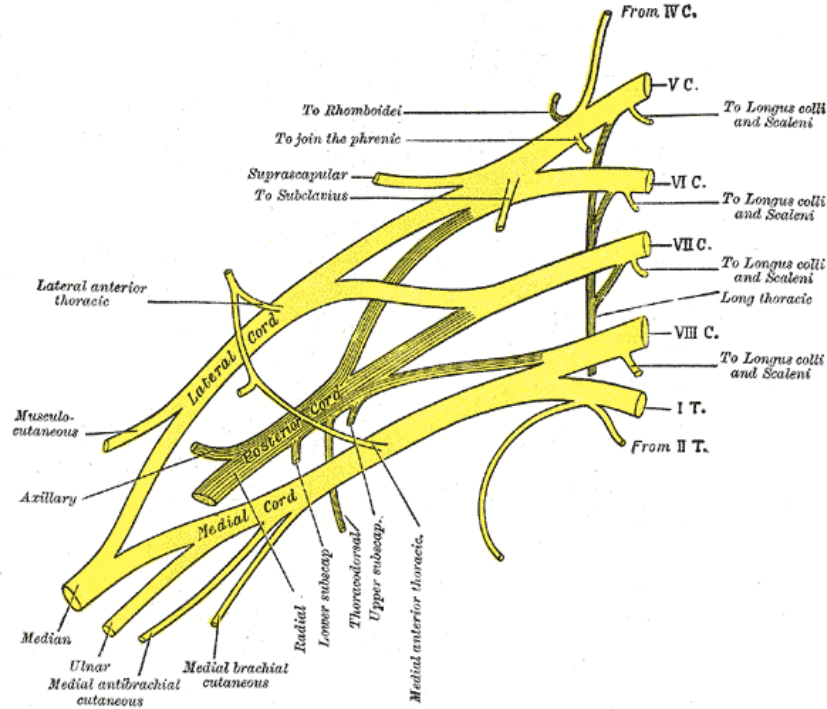
Somatik periferik sistem istemli hareketleri kontrol etmektedir. Otonomik sinir sistemi periferik sinirlere sahiptir ancak bunlar internal regülasyon ve iç organ inervasyonunu sağlamaktadır. Otonomik sinir sistemi kalp, immün sistem, endokrin bezler gibi özel hedef organlara efferent iletileri sağlayan periferik sinir sistemine sahiptir. Bunlar kendi içinde parasempatik ve simpatik alt gruplara ayrılmaktadır. Enterik sinir sistemi sindirim sistemindeki organlar ile yakın ilişkide ve parasempatik sistem hakimiyetindedir. Periferik sinirler miyelinli ve miyelinsiz aksonlardan meydana gelmektedir. Motor, pregangliyonik ve bazı duysal sinirler Schwann hücreleri aracılığı ile miyelinize yapıdadır. Her bir spinal sinir iki kökün birleşimiyle meydana gelmektedir. Ventral kök spinal motor rootletlerin birleşmesiyle, dorsal root ise periferik sinir sisteminin duysal nöron hücrelerinin birleşmesiyle meydana gelmektedir. Bu iki root birleşerek spinal siniri oluşturmaktadır (26, 27).



Şekil 4. Spinal Refleks arkının şematik görünümü (28)

Arka dallar, omurga boyunca uzanan cilt duyusunu almakta ve yine aynı bölgedeki paraspinal kasların inervasyonunu sağlamaktadır. Ön dallar servikal, brakiyal ve lumbosakral pleksusları oluşturmaktadır. Servikal pleksus, sternocleidomastoid kasın altında yer almaktadır. Skalp, boyun ve göğüs bölgesinde duysal sinir lifleri duysal uyarıları almaktadır. Yine aynı bölgedeki kas ve tendonlardan propriyoreseptif bilgileri almaktadır. Motor lifler ise diyafragma ve boyun kaslarını inerve etmektedir. Brakiyal pleksus C5, C6, C7, C8 ve T1 rootlarından oluşmaktadır. C4 ise brakiyal pleksusa çok az miktarda katkı sağlamaktadır. Brakiyal pleksus içerisinde sempatik lifleri de barındırmaktadır. Pleksus superior, middle ve inferior trunklara bölünmektedir. Üst ekstremitenin periferik sinir sistemini oluşturur. Musculocutaneus, scapular, aksiller, radial, median ve ulnar sinir burdan köken almaktadır. Mediyen sinirin oluşumunda C5, C6, C7, C8 ve T1 rootlarından lifler katılmaktadır (29).

Brakiyal pleksus doğum esnasında travmaya çok açık olup, travması halinde süperiyor pleksus palsisi ile sonlanır (30). İnferiyor pleksus palsisi ise servikal kostanın basısı ile ortaya çıkabilir. Meme ve akciğer kanserinde metastaz, inferiyor pleksus palsisine neden olabilmektedir (31). Musculokutaneus siniri C5, C6 katılımlıyla oluşarak biceps brachi, korarabracihialis inervasyonu ile kolun fleksiyonunu sağlar ve lateral ön kolun duyusunu iletir. Dorsal skapular sinir, levator scapula ve ramboid kası inerve ederek scapulanın elevasyon ve addüksiyonunu sağlar. Suprascapular sinir, supraspinatus ve infraspinatusu inerve ederek kolun abdüksiyon ve iç rotasyonunu sağlar .



Şekil 5. Brakiyal Pleksus Çizimi (Gray's illustrations)

Aksiller sinir C5, C6 köklerinin katılımlıyla oluşur. Deltoid ve teres minör kaslarını inerve eder. Radial sinir C6-C8 köklerinin katılımlıyla oluşur triceps, brakioradialis kaslarını inerve ederek dirseğin fleksiyonu ve ön kolun süpinasyonunu sağlar. Aynı zamanda ekstensör karpi ulnaris, abdükör pollisis longus, ekstensör pollisis longusu inerve eder. Baş parmağın abdüksiyonunu sağlar. Birinci, ikinci ve üçüncü el parmağı duyusu ile dördüncü parmağın yarısının dokunma duyusunu iletir. Mediyen sinir C5-T1 köklerinden oluşur. Dördüncü parmağın lateralini, avuç içini ve baş

parmağın duyusunu alır. Ulnar sinir fleksör karpi ulnaris, fleksör digitorum profundus, addüktör pollicis kaslarını inerve eder. El parmaklarına abdüksiyon ve addüksiyon yaptırır. El bileği fleksiyyonunu sağlar. Elin dorsal ve palmar mediyal yüzünün inervasyonunu sağlar (32).

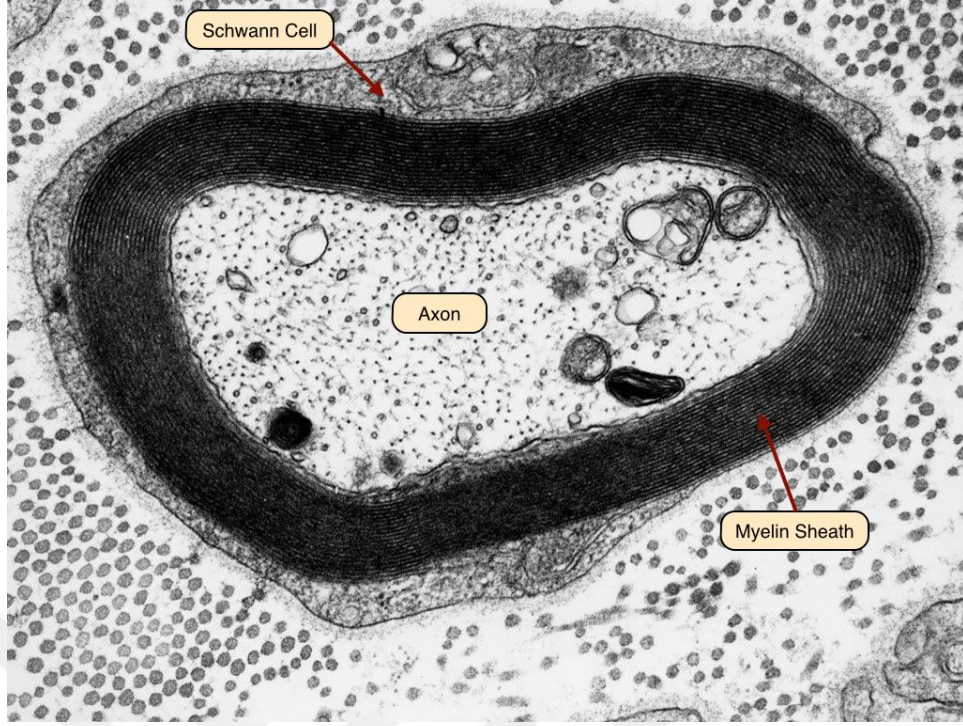
Torakal sinirler 12 çifttir. Karşılık gelen spinal segmentin dorsal ve ventral rootlarından meydana gelir. Herbir torakal sinir kendi dermatomunun duyusunu alır. Motor lifler ise torakal ve abdominal duvarın kaslarını inerve eder. Pre ve post gangliyonik sempatik lifler yine bu sinirler boyunca uzanır.

Lomber pleksus psoas kasının komşuluğunda yer almaktadır. Lomber pleksus L1, L2, L3, L4 sinirlerinden oluşmaktadır. İliogastrik, ilioingiunal ve genitofemoral sinirler L1 rootundan köken alır. Abdominal transvers ve oblik kasları inerve eder. Femoral, obtüktör ve lateral femoral kutaneöz sinirler ise geri kalan rootlardan köken alır. Kalçanın fleksiyyon ve addüksiyonundan, bacağın ise ekstansiyonundan sorumludur (33).

Sakral ve koksigeal pleksus piriformis kasının anteriorunda yerleşmiştir. L4-S4 rootları bu pleksusu oluşturur. Bu pleksustan süperiyor ve inferiyor gluteal sinirler, posterior femoral kutanöz sinir ve siyatik sinir köken alır. Yine common fibular ve pudental sinir bu pleksustan köken alır. Pudental sinir hasarı idrar ve gaita inkontinansına neden olabilmektedir (34).

#### **2.4.Miyelinli ve Miyelinsiz Sinirler**

Periferik bir sinir hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir lifleri barındırmaktadır. Bulunduğu anatomik bölgeye göre sinirin miyelinli ve miyelinsiz lif içeriği değişmektedir. Miyelinli olsun olmasın her şekilde Schwann hücreleri tarafından sinir yapısı desteklenmektedir. Schwann hücreleri nöral krestten köken alır ve yağ oranı açısından zengin bir tabaka olan miyelin kılıfı üretir. Miyelin kılıfının üretim prosesine miyelinizasyon denir (35).



**Şekil 6.** Miyelinli sinir aksonunun elektron mikroskop altında görünümü  
(<http://medcell.med.yale.edu> web sitesinden alınmıştır.)

Periferik sistem gelişimi sırasında akson boyunca Schwann hücresi sitoplazması uzanmaktadır. Bu haline Schwann hücresi kılıfı denmekle beraber aksonu spiral şekilde birden çok kere sarmaya devam eder. Bu tekrarlayan plazma membranından oluşan yapı sonunda miyelin kılıf ismini alır. Her sinirin miyelin kılıf kalınlığı farklı ve daha büyük sinirlerin kılıfları daha kalındır. Doğumla beraber miyelinizasyon tamamlanmaz ve doğumdan sonra da devam eder (36). Miyelinin yapısının içeriği yüzde 70 oranında lipiddir (37).

Miyelin kılıfın fonksiyonu akson plazma membranını çevre ekstraselüler içerik ve endonöryumdan ayırmaktır. Akson boyunca kesintisiz olarak uzanmaz ve Ranvier boğumları dediğimiz boşluklar ile aralıklı yapıda devam eder. Ranvier boğumu iki Schwann hücresi arasında miyelin kılıf olmayan noktalardır. Ranvier boğumlarında komplike iyon transferi ile aksiyon potansiyeli taşınması sağlanır. Elektron mikroskobu ile bakıldığında yoğun elektron dansitesi ve voltaj bağımlı iyon kanal kümeleri görülür (38).

Aksiyon potansiyelinin, voltaj bağımlı sodyum ve potasyum kanallarının aktivasyonu ile bir ranvier boğumundan diğerine atlaması hızlı bir iletim olmasını sağlar. İletim hızını Ranvier boğumları arasındaki mesafe, sinir lifinin çapı ve miyelin kılıfın kalınlığı etkiler. Miyelin kılıfın kalınlığı ile sinirin çapı arttıkça iletim hızı artar ve Ranvier boğumları arasındaki mesafenin artması aynı şekilde iletim hızını artırır (39). İletim hızının ön planda olmadığı sinirlerde Schwann hücresi miyelini yüksek miktarda üretmez ve sinyal iletimi bu sinirlerde daha düşüktür. Nonmiyelinize sinirlerde aksiyon potansiyeli aksonal plazma membranı boyunca iletilir. Aksonal iletim zincirleme depolarizasyon şeklinde sabit bir hız ile iletilir. Bu süreç kendi kendine yayılarak devam eder. Voltaj bağımlı iyon kanalları kullanılmaz. Sinirlerde miyelin kılıfın oluşup oluşmamasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, sinir çapının büyük olmasının miyelin kılıf oluşumunda önemli etkisi olduğu düşünülmektedir. Nonmiyelinize sinir lifleri Schwann hücreleri ile çevrilidir ancak miyelin kılıf bulunmaz.

## **2.5.Periferik Sinir Hasarı**

Periferik sinir sistemi rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Sinir hasar alması durumunda önce dejenerasyon sonrasında ise rejenerasyon başlar. Dejenerasyon süresi hasarın şiddeti ile uyumludur. Somatik hücrelerimizde her hangi bir fiziksel ya da kimyasal hasar alması durumunda iyileşme mitoz bölünme ile gerçekleşmektedir ancak periferik sinir sisteminde iyileşme hücresel düzeyde tamir ile mümkün olabilmektedir (23).

Schwann hücreleri rejenerasyon sürecinde kilit bir rol oynamaktadır. Bununla beraber makrofajlar, fibroblastlar ve nörotropik faktörler bu sürece etki ve katkı sağlamaktadır (40).

Sinirde hasar olması durumunda hasara uğrayan bölgenin sinir hücresinin gövdesine olan uzaklığına bağlı olarak iyileşme etkilenir. Hasarlanma olan bölgenin proksimal ve distalinde farklı değişiklikler meydana gelir. Travma sonrası sinir proksimalinde retraksiyon meydana gelir ve sinyal kaskadı başlayana kadar bir süre herhangi bir değişiklik olmaz. Daha sonrasında nörotrofik faktörler rejenerasyon süreci öncesi

hasarlı bölgeye gelir. Rejenerasyonun başlaması ile parent akson uzantılar şeklinde mikro aksonlar oluşturmaya başlar. Bu mikro akson filizlenmesi miyelinize sinir hücrelerinde Ranvier boğumlarındaki potansiyel boşlukta meydana gelir.

Distal segmentte Schwann hücreleri, fibroblast ve hasarlanmış aksondan nörotrofik faktörler salgılanır. Hücre zarında bozulmalar meydana gelir ve ortaya çıkan nöral yapılar Schwann hücrelerince oluşturulan fagositlerce ortadan kaldırıldığı bu süreçte Wallerian dejenerasyon denir. İyileşme hasarlı bölgedeki motor ve sensöriyel liflerin travma sonrası eşleşme oranına büyük ölçüde bağlıdır. Periferik sinir hasarı oluştuktan sonra iyileşme sürecinde Schwann hücrelerinin apoptozisi, iyileşmeyi engelleyen temel mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (41-43). Bir diğer faktör olan nörotropizm, hasarlı dokunun otokrin ya da parakrin yol ile nörotrofik faktörleri salgılamasıdır. Böylelikle hasarlı akson nörotrofik faktörlere doğru rejenerasyona gidecektir. Özellikle son organ bağlantısının ortadan kalktığı durumda daha önemli hale gelmektedir. Ancak son organ bağlantısının olmaması durumunda rejenerasyon ciddi ölçüde azaldığı bilinmektedir (44).

1) Wallerian Dejenerasyon: Aksonun hasarlanması durumunda hasarın distalinde olan akson miyelinin dejenerasyona uğramasıdır. Ortaya çıkan yıkım ürünleri makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından ortadan kaldırılır.

2) Aksonal Dejenerasyon: En şiddetli dejenerasyon formu olmakla birlikte irreversibledir. Burada hasar hem akson da hem de perikaryondadır. Toksik ve metabolik etkenler aksonal dejenerasyona yol açar.

3) Segmental Demiyelinizasyon : Aksonal hasarın olmadığı miyelinli sinir liflerinde, miyelin ve Schwann hücrelerinde meydana gelen hasardır. Progzun ve iyileşmenin en iyi olduğu tiptir.

Periferik sinir yaralanmasının sonucu ortaya çıkan aksiyon potansiyelleri ile tamirden sorumlu genleri aktifleşir. Makrofajlar ve Schwann hücreleri aksonal yıkım ve Wallerian dejenerasyondan sorumludur (45). Ortaya çıkan sonuca baktığımızda hem yapısal anlamda hem de fonksiyonel anlamda hasar mevcuttur. Fizyolojik şartlarda

akson ve endönöral kompartımanlar arasındaki iyonik denge aktif pompalar ile sağlanmaktadır. Bunların en önemlisi aktif kalsiyum pompalarıdır (44).

Aksonal hasar ile birlikte Schwann hücresindeki kalsiyum bağımlı proteazların aktivasyonuna sebep olur bu da proteolitik reaksiyonu başlatır. Wallerian dejenerasyon sürecinde hasarlı bölgeye gelen mast hücrelerinden salgılanan kemotaktik faktörler süreci hızlandırır. Salgılanan histamin ve serotonin vasküler permabilitiyi, inflamasyonu artırır ve makrofajların sayıca artmasına neden olur. Makrofajlar Schwann hücreleri tarafından aktive edilir. Miyelin debrisleri ve akson parçaları fagosite edilerek ortamdan kaldırılır. Aksonun distali kalsiyumun aktiflediği süreç nedeniyle parçalanıp fagosite olurken proksimalinde aktif pompalar sayesinde membran korunur (46).

Endonöral tüpün bazal membranı sağlam olması durumunda Schwann hücreleri longitudinal yapıdaki Büngner bandını oluşturur. Remiyelinizasyon ve rejenerasyonun kanıtı elektro mikroskopta görülebilen endonöryumda yer alan longitudinal uzanıma sahip Bungner bandıdır. Distal segmentten salgılanan maddelerin proksimal aksonda rejenere olan sinir liflerini kendilerine yöneltmesine nörotropizm denir. Schwann hücrelerinden salgılanan adhezyon molekülleri nörotropizme neden olmaktadır. N-CAM ve N- Cadherin rejenere olan aksonun bazal membran bütünlüğü sağlar ve süreci hızlandırır (47).

## **2.6.Periferik Sinir Hasarının Sınıflandırılması**

### **2.6.1.Seddon Sınıflaması**

Seddon sınıflaması hasara uğramış siniri 3 ayrı başlık altında inceler

1) Nöropraksi: Sinirin bası altında kalması ya da gerilmesi sonucu oluşur. Seddon sınıflaması içinde prognozu en iyi olan tiptir. Sinirin bütünlüğü korunmuştur ancak sinir iletim hızında yavaşlama tespit edilir. İnnerve edilen kasta paralizi görülür. Duyu iletimi ve otonomik fonksiyonlar korunabilir. Nöroprakside Wallerian dejenerasyon gözlemlenmez. İletim tamamen kesilmemiştir. Lezyonun proksimali ve

distali incelendiğinde iletim görülür. Hasarlı olan bölgede iletim tespit edilemez. Rejenerasyon ile iyileşmede görülür ancak proksimalden distale iyileşme olmaz.

2) Aksonotmezis : Daha ciddi künt bir travmaya maruz kaldığında sinirde aksonotmezis gelişebilir. Aksonda dejenerasyon oluşturacak kadar yüksek travma nedeniyle meydana gelir. Aksonotmezis demek için endonöriumun intakt olması gerekmektedir. Klinik olarak tam motor,duyu ve otonomik fonksiyon kaybı gözlenir. Hasarlı bölge ve distalinde iletim kaybı gözlenir. Wallerian dejenerasyon nöropraksinin aksine aksonotmeziste görülür. Sinir aksonol rejenerasyon ile proksimalden distale iyileşme gösterir.

3) Nörotmezis: Tüm konnektif doku katmanları ve aksonun tamamen hasarlandığı tiptir. Cerrahi tedavi yapılmadığı sürece iyileşme söz konusu değildir. Cerrahi tedaviyle birlikte bile prognoz yüz güldürücü değildir. Hasarlı bölgenin distalinde aksonal dejenerasyon görülür. Yüksek enerjili travma ya da laserasyon ile meydana gelir. İskemi ve toksik ajanlar nedeniyle de patoloji oluşabilir (48).

#### **2.6.2.Sunderland Sınıflaması**

1. Derece: Sinirdeki hasar elektrofizyolojik olarak tespit edilebilir. Akson ve konnektif doku katmanları intakttır. Hasara uğrayan segmentte ileti kaybı mevcuttur.

2. Derece: Akson intakt değildir. Ancak sinir kılıfı ve Schwann hücreleri korunmuştur. Hasarlı bölgenin distalinde Wallerian dejenerasyon gözlemlenir.

3. Derece: Perinörium ve fasiküler yapı intakttır. Ancak Schwann bazal laminası, akson ve endonörium hasara uğramıştır. Wallerian dejenerasyon ve retrograd dejenerasyon gözlenir. İskemi, hemoraji nedeniyle interfasiküler fibrozis görülür. Tam iyileşme gözlenmez.

4. Derece: Perinörium ve fasiküler yapı da hasarlıdır. Wallerian dejenerasyon ve retrograd dejenerasyon daha belirgindir. Fibrozise bağlı nörom yapısı oluşur. Çok sınırlı miktarda iyileşme olabilir.

5. Derece: Epinöral bütünlüğün bozulması ile birlikte sinir uçları ayrılabilir.

6. Derece: Mckinnon ve Dellon tarafından önerilen farklı derecedeki hasarların aynı anda bulunması durumudur (49) .

## 2.7.Periferik Sinir Hasarı Patofizyolojisi

Periferik sinir hasarı sonrası iskemik ve enflamatuvar süreç başlar. İskemik ve enflamatuvar sürecin sonucu olarak serbest oksijen radikalleri oluşarak birikmektedir (50). Yaralanmanın oluş mekanizması ve hasarın miktarına göre oluşan oksidatif stres değişmektedir (51). Periferik sinir hasarı sonrasında oksidatif stres göstergesi olan lipid peroksidasyonun arttığı gösterilmiştir (52). Sinir hasarı sonrası serbest oksijen radikalleri üretilmektedir (53). Serbest oksijen radikalleri oksidatif strese sebep olmaktadır (54). Oksidatif stres sinir hasarı sonrasında iyileşmeyi negatif yönde etkilemektedir (55). Antioksidan maddelerin periferik sinir hasarı sonrası fonksiyonel iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmektedir (56, 57). Antioksidan maddeler hücre ölümünü engelleyerek nöronal iyileşmeye fayda sağlamaktadır (52). Tromboksan A2 arasıdonik asitten sentezlenen güçlü bir vazokonstriktör maddedir (58). Serbest oksijen radikalleri tromboksan A2 ‘nin sentezini artırmaktadır. Bunun sonucu olarak iskemik hasar derinleşmektedir (59).

Periferik sinir hasarı sonrası enflamatuvar süreç tetiklenir. Enflamatuvar cevap periferik sinir hasarı sonrasında gerekli olduğu gibi cevabın boyutuna bağlı olarak zararlı olabilmektedir (60). Akut enflamasyon debris dokularının temizlenmesi ve rejenerasyon için uygun ortam için gereklidir. Ancak kronik enflamasyon hücre ölümüne sebep olmakta ve iyileşme süreci için zararlı olmaktadır (61). Periferik sinir hasarında antienflamatuvar madde ile yapılan çalışmalar, antienflamatuvar maddelerin apoptozisi engelleyerek periferik sinir iyileşmesine fayda sağladığını göstermektedir (60, 62-64).

Kaspazlar, bir aspartatın karboksil ucundaki peptid bağlarını seçici olarak hidrolize eden bir proteaz ailesidir (65). Kaspazlar apoptozisin oluşumunda önemli bir araçtır. Bunu ölüm reseptörlerini aktive ederek, mikondri fonksiyonlarını bozarak

ve endoplazmik retikulum üzerindeki etkisi aracılığıyla yapmaktadır (66). Proteaz bir enzim olan kaspaz-3 bu apoptik yolda en önemli enzimlerden biri olmasının yanında apoptozis için en önemli marker olduğu düşünülmektedir (67). İskemik beyin hasarı, Huntinton hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi sinir hücresinde hasar ve ölüme neden olan hastalıklarda kaspaz enzim aktivitesi saptanmıştır (68). Periferik sinir hasarı spinal kord dorsal hornu ve periferik sinirde apoptozis yol açan kaspaz aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (69, 70). Kaspaz aktivasyonunun engellenmesi spinal kord dorsal hornunda ve periferik sinirde apoptozisi engelleyerek nöroprotektif etki göstermektedir (71).

## **2.8.Argan Yağı**

Argan yağı Fas'ın güneybatı bölgesindeki Sous Vadisinde yetişebilen Tropikal Sapotaceae familyasının bir türü olan 'Arganio Spinosa' ağacının çekirdeklerinden elde edilen bitkisel bir yağ çeşidi olarak bilinmektedir. Arganio Spinosa Demir ağacı olarak da bilinmekle beraber Fas'a özgü endemik bir ağaç türüdür. Atlantik kıyılarına yakın olan Souss vadisinde geniş düzlüklere yayılmış olarak bulunmaktadır. Bu bölge 'Argan Ormanı' olarak isimlendirilmiştir. 1200-1500 metre yükseklikte yetişmekte olan termofilik bir ağaç türüdür. Unesco tarafından 1998 yılında dünya mirası olarak kabul edilmiştir. Arganio Spinosa orta boy ağaç boyutlarında olup 200 seneye yaklaşan yaşam süresine sahiptir. Görünüm olarak zeytine benzeyen argan meyvesi sert kabuklu bir çekirdeğe sahiptir. Bu çok sert kabuk nedeniyle granit taşlar ile ezilerek tohum açığa çıkartılır.



**Resim 1.** Argan yağı üretiminde kullanılan çekirdeklerin toplandığı Argania spinosa(Argan ağacı)

Yüksek oranda yağ içeriğine sahip çekirdeğinden %30-55 verimlilikte argan yağı ekstrakte edilmektedir (72). Yaklaşık 7 adet argan ağacından 1 litre argan yağı ancak elde edilebilmektedir (73). Soğuk pres ile hafif kurutulmuş argan çekirdeklerinden yağ elde edilir.



**Resim 2.** Argan yağı üretimi, çekirdekleri toplayan yerel çalışanlar

Argan yağı elde edilmesi zor olan, oldukça pahalı, aynı zamanda medikal alandaki potansiyel vaad eden sonuçları ve kozmetik alandaki kullanımı nedeniyle önemli bir yağdır. Argan yağının cilt üzerinde faydalı etkisi olduğu düşünülmekte ve gıda takviyesi olarak da kullanıldığı bilinmektedir. Farmakolojik özellikleri ve etki mekanizması ise son yıllarda gittikçe daha çok araştırma konusu haline gelmiştir. Oral alımlarda herhangi bir toksik etkisi bildirilmemiştir. Kozmetik sektöründe birçok ürünün içerisinde yer almaktadır.

### **2.8.1.Argan yağının içeriği**

Argan yağının içeriğini %95 ve üzeri oranda trigliserid oluşturmaktadır. Oleik ve linoleik asit, argan yağında bulunan yağ asitlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Yaklaşık yüzde %15'ini ise palmitik asit ve stearik asit oluşturmaktadır. Major trigliseritler, üç oleik asit (O, O, O), iki linoleik ve bir oleik (L, L, O), bir palmitik, bir oleik ve bir linoleik (P, O, L),iki oleik ve bir linoleik (O, O, L) veya bir palmitik ve iki oleik (P, O, O) ten oluşan trigliseritlerdir ([74](#), [75](#)).

Oleik asit kan basıncını lipid membran regülasyonu yaparak düzenler ([76](#)). Oleik asit aynı zamanda gelatinaz a enzimini inhibe ederek malign hücre proliferasyonunu engellediği ve Alzheimer hastalığında fayda sağladığı görülmüştür ([77](#)). Ancak argan yağının asıl medikal anlamda fayda gösterdiği düşünülen içeriği yağ asitleri ve bunların oranı değildir. Esas olarak argan yağının için bulunan spesifik oranlara sahip polifenol, skualen ve tokoferole atfedilmiştir. İçeriğindeki skualen miktarı zeytin yağı ve ayçiçek yağı ile benzer miktarlarda saptanmıştır. Özellikle gama tokoferolun argan yağındaki miktarının yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda argan yağının farklı üretilme yöntemleri arasında kıyas yapıldığında eksta virgin soğuk çekim yapıldığı zaman gama tokoferol miktarının daha çok olduğu ve antioksidan özelliğinin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Argan yağlarında tespit edilen başlıca steroller schottenol (%48) ve spinasterol (%40) dir. Bu sterollerin miktar ve oranları zeytin yağı ve ayçiçek yağında oldukça farklıdır. Bu yağlarda ana sterol b-sitosteroldir. Vanillic, syringic and ferulic asit, tyrosol içerdiği fenollerdir. Tyrosol serbest oksijen radikalleri bağlayarak antioksidan özellik

göstermektedir. Ancak fenollerin tespiti ve analizi oldukça zor olduğu, anlamlı bir kıyas yapılamadığı belirtilmiştir (78).

Gama tokoferol, alfa tokoferol ile kıyaslandığı çok daha önemli bir antioksidan olduğu gösterilmiştir (79). Gama tokoferol primer kalp rahatsızlarının önlenmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (80).

### **2.8.2.Farmakolojik etkileri**

Argan yağının içeriğindeki yüksek miktardaki gama tokoferol ve skulen içeriği mevcuttur. Bu içeriği nedeniyle kemoprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (81). İnsan fibrosarkom dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada net bir şekilde antiproliferatif etkisi görülmüştür. Yine aynı çalışmada insülin salgısını artırdığı tespit edilmiştir (82).

Hiperkolesteroleminin kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkileri bilinmektedir. Polifenol, tokoferol, skualen kompleksinin kolesterolü düşüren etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Bu etkisini Ldl üzerinden reverse kolesterol transportunu artırarak yapmaktadır (83). Bu konuda yapılan bir kohort çalışmasında 60 hastaya argan yağı verilmiş ve hipolipidemik etkisi görülmüştür (84). 96 kişi üzerinde yapılan Yapılan başka bir çalışmada kolesterol ve lipid seviyesini düşürdüğü ve antioksidan özelliği olduğu gösterilmiştir (85).

Argan yağı trombosit sayısında herhangi bir değişikliğe neden olmaksızın ve kanama süresini uzatmadan platelet agregasyonunu engellediği gösterilmiştir. Bir çalışmada yaklaşık %30 oranında platelet agregasyonunu engellediği gösterilmiştir. Etki mekanizması ise fibrinojenin glikoprotein 2b/3a reseptörüne bağlanma gücünü değiştirmesi ile açıklanmıştır (86).

Ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada antidiyabetik etkisi olduğu gösterilmiş. Bu etki stereptotozin ile indüklenerek diyabet oluşturulan ratlarda oral glukoz testi yapılarak değerlendirilmiş (87). Ratlar üzerinde yapılan çalışmada obezitenin metabolik etkilerini azalttığı görülmüş ve metabolik sendromda bir tedavi seçeneği

olabileceği düşünölmüştür (88). İmmün sistem üzerindeki etkileri de araştırılmış ancak oral yol ile alınabilen diğler yağlara bir üstünlüğü görölememiştir (89).

İçeriğindeki minör komponentler ile birlikte antienflamatuar etkinliğı gösterilmiştir. Bu etkinliğin saatler içersinde diklofenak sodyuma yakın bir antienflamuar etkiye sebep olduğı bildirilmiştir (90). Yapılan başka bir çalışmada argan yağının benzer antienflamatuar etkilerinin bulunmasıyla birlikte ağrı kesici özelliğinin de olduğundan bahsedilmiştir (91). Argan yağının, rat karaciğerinde oluşturulan deneysel oksidatif hasarda antienflamatuar ve antioksidan özelliğı görölmüştür (10).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 18.04.2022 tarihli Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ADÜ-HADYEK) 2022 Yılı II. Oturum ve 64583101/2022/38 sayılı onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan ratlar Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edildi. Bu çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında olan 24 adet dişi Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Tüm ratların çevre koşulları kontrol altında tutuldu. 22-25 derece sıcaklıkta, uygun nem oranı ile besin ve suya serbest erişim ile bakıldı. Araştırma sonuçlarının güvenilirliği ve sağlıklı olması için deneklerin daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, herhangi bir ilaca maruz kalmamış olmasına dikkat edildi. Yine deneklerin herhangi bir hastalığı olup olmadığı veteriner hekim tarafından kontrol edildi. Tüm deneklere cerrahi işlem öncesinde 6 saat gıda verilmedi. Denekler, rastgele seçilerek her grupta 8 adet rat olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

**Grup 1:** Sağ femoral bölgeden siyatik sinir boylu boyunca açıldı ve herhangi farklı bir işlem yapmaksızın anatomiye uygun kapatıldı (n=8).

**Grup 2:** Sağ femoral bölgeden siyatik sinir boylu boyunca açıldı ve anevrizma klibi ile siyatik sinire beş dakika süreyle kompresyon yapıldı (n=8).

**Grup 3:** Sağ femoral bölgeden siyatik sinir boylu boyunca açıldı ve anevrizma klibi ile beş dakika süreyle kompresyon yapıldı. Günlük 5 ml/kg oral gavaj ile argan yağı verildi (n=8).



**Resim 3.** Lineer insizyon ile ortaya konan rat siyatik siniri

Anesteziik yöntem olarak ketamin 50 mg/kg ve ksilazin 10 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. İlaç dozları uygulamadan önce tüm ratlar için tartılarak hesaplandı. Anesteziik uygulama sonrasında siyatik sinir ekspolarasyonu için cerrahi alan traşlandı sonra povidin iyot ile cerrahi alan temizliği sağlanarak insizyon yapıldı. İnsizyon sonrası anatomik katlar geçilerek siyatik sinire ulaşıldı. Grup 1 sıçanlarda bu aşamadan sonra siyatik sinire herhangi bir hasar oluşturmadan cerrahi katlara uygun kapatıldı. Grup 2 ve grup 3te yer alan sıçanlar için siyatik sinire ulaşıldıktan sonra beş dakika süreyle anevrizma klibi konuldu.



**Resim 4.** Sinir hasarı oluşturmak üzere kullanılan anevrizma klip ve klip atıcısı

Tercih edilen anevrizma klibinin kapanma basıncı daha önceki çalışmalardan örnek alınarak belirlenmiştir. Kapanma basıncı 185 g olan anevrizma klibi kullanıldı (yaklaşık olarak 1.82N) (92). Beş dakikanın sonunda anevrizma klibi alındı. Hasarlanan bölgenin hemen yanına kas dokusuna ipek suture patoloji için örnek alınması gerektiğinde hasarlı bölgeyi göstermesi için konuldu. Sonrasında anatomik katlara uygun şekilde cerrahi alan kapatıldı.



**Resim 5.** Rat siyatik siniri ve üzerinde anevrizma klibi

Grup 1 ve grup 2'deki sıçanlar için her hangi bir tedavi uygulanmadı. Grup 3'teki sıçanlara günlük 5ml/kg oral gavaj yoluyla 4 hafta süreyle argan yağı verildi. Verilen argan yağı daha önceki çalışmalar baz alınarak ekstra virgin ve soğuk basım olarak temin edildi. Argan yağının ratlara verilecek olan 5 ml/kg dozu daha önce yapılan çalışmalara bakılarak belirlendi(11, 93-96).

### 3.1.Yürüme analizi testi

Bain ve arkadaşları tarafından tanımlanan yürüme analizi testi iyileşmenin fonksiyonel yansımaları gözlemlemek amacıyla yapıldı (97). Daha önceki çalışmalar değerlendirilerek 15. ve 30. günlerde tüm gruplar için yürüme testi planlanarak yapıldı (6, 15, 98).



**Resim 6.** Argan grubundan rata ait yürüme testi

Test düzeneği olarak 42 cm boyunda, 8,2 cm eninde, 12 cm yüksekliğinde bir yürüme yolu kullanılmaktadır. Yürüme yolunun sonu karanlık bir kutu ile son bulmaktadır. Bu platformun içine uygun boyutta beyaz kağıt yerleştirildi. Sıçanların alt ekstremitelerinin plantar yüzeyleri gıda boyasıyla boyanarak yürüme yoluna bırakıldı.

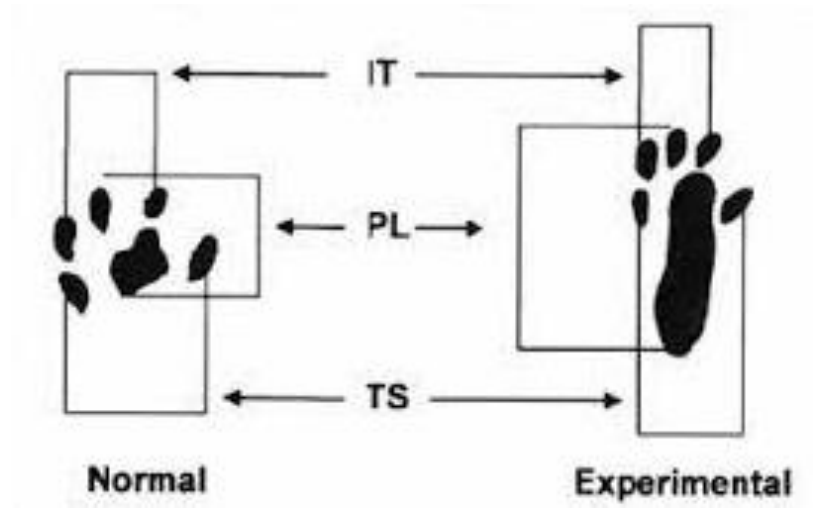


**Resim 7.** Travma grubundan rata ait yürüme testi

Print length (PL): Üçüncü parmak ile topuk arasında ölçülen mesafe

Toe spread (TS): Birinci parmak ile beşinci parmak arasında ölçülen mesafe

Intermediate toe spread (ITS): İkinci parmak ve dördüncü parmak arasında ölçülen mesafe



**Şekil 7.** Siyatik fonksiyon indeksi hesaplamak için gerekli ölçümlerin çizimi

Ölçüm sonrası elde edilen değerler excel yazılımı kullanılarak siyatik fonksiyon indeksi iki kere kontrol edilerek hesaplandı ve istatistiksel açıdan değerlendirildi (99).

$$SFI = -38.3 \left( \frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 109.5 \left( \frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 13.3 \left( \frac{BIT - NIT}{NIT} \right) - 8.8$$

Şekil 8. Siyatik fonksiyon indeksi hesaplamak için kullanılan formül

### 3.2. Patolojik inceleme:

Ratlardan alınan sağ siyatik sinir örnekleri patolojik inceleme için %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu içine konuldu. Rat siyatik siniri bütün halinde patolojiye teslim edildi. 1 milimlik kesitler alınarak incelendi. Dokular solüsyon içinde 24-48 saat fikse edildikten sonra siyatik sinirlerden aksiyal örnekler alındı ve kasetlendi. Daha sonra hazırlanan kasetler otomatik doku takip cihazında 14-16 saat süre ile takip işlemine alındı. Takip işlemi ardından dokular parafinde tespitlendi. Elde edilen parafin bloklardan mikrotom (Thermo Shandon HM 430 Sliding Microtome, Thermo Fisher Scientific Inc., MA, USA) ile 2-3 µm kalınlıkta seri kesitler elde edildi. Seri kesitlerden iki adet preparat hazırlandı. Bir adet preparat hematoksilin-eozin boyası ile boyanarak rutin histopatolojik inceleme yapıldı, diğer preparat toluidin blue ile boyanarak akson ve miyelin değerlendirmesi yapıldı. Kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX53, Olympus Co., Tokyo, Japan) ile incelendi. Fotomikrograflar, Olympus BX-53 model mikroskop (Olympus Co., Tokyo, Japan) üzerine adapte edilmiş yüksek rezolüsyonlu versiyon 2 video kamera (Olympus DP-22 Microscope digital camera software program, Tokyo, Japan) ile çekildi. Tüm örnekler deney gruplarından habersiz bir uzman patolog tarafından tek kör çalışma olarak incelendi.

### 3.3. Elektro Fizyolojik İnceleme

Sinir iletimi çalışmaları 2 kanallı Nicolet Viking Quest® (VIASYS) elektronöromiyografi (EMG) cihazı ile yapıldı. Elde edilen veriler EMG cihazının bağlı olduğu bilgisayarda depolandı ve aynı cihaza ait yazılım yardımıyla değerlendirildi. Bu araştırmada nervus ischiadicus'a ait motor sinir iletim

alışmalarından elde edilen verilerle motor sinir iletim hızı hesaplandı ve sonuçlar gruplar arasında karşılaştırmalı olarak incelendi.



**Resim 8.** Elektrofizyolojik ölçümlerin yapılması amacıyla emg elektrotları bağlanan rat

Ratlar ortam sıcaklığının sinir iletimi üzerine olan etkisinin önüne geçebilmek amacıyla uygulama öncesinde sıcaklığı 26 – 28 °C'ye ayarlanan EMG laboratuvarı ortamında ortalama 1 saat süreyle bekletildi. Ölçüm sırasında hayvanlar vücut ısılarının korunması için termal pede(termofor) yerleştirildi. Daha sonra aşağıda belirtilen protokoller doğrultusunda EMG uygulamaları gerçekleştirildi.



**Resim 9.** Rat siyatik sinir proximal uyarımı

N. ischiadicus proximal uyarımı için uyarım yeri Trochanter major düzeyi seçildi. Kayıt yeri ise plantar kaslar olarak seçildi. Uyarım için bipolar yüzeysel elektrot, kayıt için disk elektrotlar kullanıldı. Toprak elektrotu kuyruğa yerleştirildi.

Teknik: EMG cihazı'nın frekans aralığı (fitler setting) 10Hz-10kHz, uyarım süresi 0.5/1 ms, süpürme hızı 1 ms, gain (kazanç) 10 mV uyarım şiddeti supramaximal olarak ayarlandı. Tekrarlanabilirliği sağlamak amacıyla beş uyarım verildi ve bu yolla beş adet kas aksiyon potansiyeli elde edilerek kayıtları.

Elde edilen veriler: Proximal sinir iletim zamanı (proksimal latans), birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü.

N. ischiadicus (n. tibialis dalı) distal uyarımı için uyarım yeri popliteal bölge olarak seçildi. Kayıt yeri ise plantar kaslar olarak seçildi. Uyarım için bipolar yüzeysel elektrot, kayıt için disk elektrotlar kullanıldı. Toprak elektrotu kuyruğa yerleştirildi.



**Resim 10.** Rat siyatik sinir distal uyarımı

Teknik: EMG cihazı'nın frekans aralığı (fitler setting) 10Hz-10kHz, uyarım süresi 0.5/1 ms, süpürme hızı 1 ms, gain (kazanç) 10 mV uyarım şiddeti supramaximal olarak ayarlandı. Tekrarlanabilirliği sağlamak amacıyla beş uyarım verildi ve bu yolla beş adet kas aksiyon potansiyeli elde edilerek kayıtları.

Elde edilen veriler: Distal sinir iletim zamanı (distal latans), birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü.

### **3.4.İstatiksel Analiz**

Çalışmamızın istatiksel analizi Adnan Menderes Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 25 demo programı kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında, eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında, normallik varsayımının sağlanıp sağlanmaması ve bağımsız grup sayısı dikkate alınarak bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi ya da One-way ANOVA testi ya da Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (25.-75.persantil) şeklinde verildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1.Siyatik Sinir Fonksiyon İndeksleri

Çalışmamızın 15. ve 30. günlerinde tüm gruplardaki ratlar siyatik fonksiyon indeksini hesaplamak amacıyla yürüme testine tabi tutuldu.

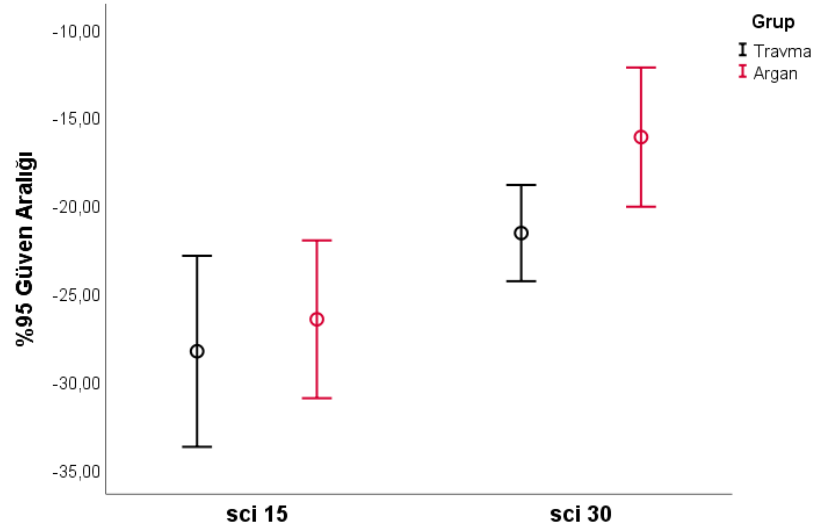
Tablo 1’te Travma ve argan grupları arasında sfi(siyatik fonksiyon indeksi) 15 ve sfi 30 ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları yer almaktadır. Gruplar arasında sfi 30 ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Argan grubunun sfi 30 ölçümleri travma grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,018$ ). Travma ve argan grupları arasında sfi 15 ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,551$ ). Travma ve argan grupları arasında sfi 15 ve sfi 30 ölçümlerinin güven aralığı grafiği Şekil 9’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Travma ve Argan grupları arasında 15. Ve 30. Gün siyatik fonksiyon indeks ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları

|        | Travma      | Argan       | p      |
|--------|-------------|-------------|--------|
| Sfi 15 | -28,30±6,47 | -26,49±5,35 | 0,551t |
| Sfi 30 | -21,60±3,26 | -16,16±4,72 | 0,018t |

t:Bağımsız Gruplarda t testi

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde belirtilmiştir.



**Şekil 9.** Travma ve argan grupları arasında 15. Ve 30. Gün siyatik fonksiyon indeks ölçümlerinin güven aralığı grafiği

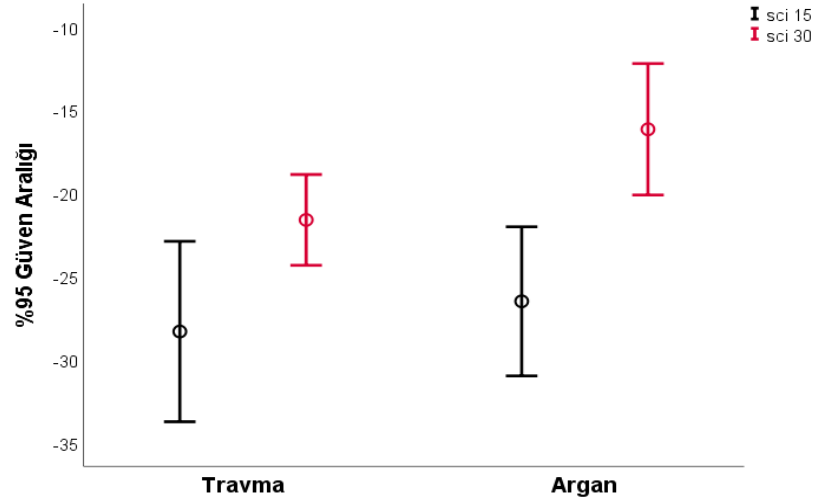
Tablo 2’te Travma ve argan grupları içerisinde sfi 15 ve sfi 30 ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları yer almaktadır. Hem Travma hem de argan grupları içerisinde sfi 15 ve sfi 30 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Travma ve argan gruplarında sfi 30 ölçümleri sfi 15 ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0,024$ ;  $p=0,008$ ). Travma ve argan grupları içerisinde sfi 15 ve sfi 30 ölçümlerinin güven aralığı grafiği Şekil 12’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Travma ve Argan grupları içinde sfi 15 ve sfi 30 ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları

|        | Sfi 15      | Sfi 30      | p      |
|--------|-------------|-------------|--------|
| Travma | -28,30±6,47 | -21,60±3,26 | 0,024e |
| Argan  | -26,49±5,35 | -16,16±4,72 | 0,008e |

e:Eşleştirilmiş t testi

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde belirtilmiştir.



**Şekil 10.** Travma ve argan grupları içinde sfi 15 ve sfi 30 ölçümlerinin güven aralığı grafiği

Elde ettiğimiz sonuçlar gösteriyor ki 15. günde argan ve travma grubundaki ratların sfi indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı değildir ( $p=0,551$ ). Bu da iyileşmenin 15. günde daha başlamadığını göstermektedir. Argan yağının iyileşme üzerindeki etkisi 30.günde ortaya çıkmaktadır.

Travma ve argan grubu kendi içinde kıyaslandığında her iki grupta da 15 ve 30 günler arasında siyatik fonksiyon indeksi iyileşmeyi destekler nitelikte istatistiksel olarak anlamlıdır. Argan grubunda  $p$  değeri 0,008 olarak bulunurken Travma grubunda  $p$  değeri 0,024 olarak bulunmuştur. Bu da her hangi bir ilaç verilmediği durumda bile 30. günde bir miktar fizyolojik iyileşmenin olacağını göstermektedir.

Ancak 30. günde argan ve travma grubundaki siyatik fonksiyon indeksleri karşılaştırıldığında günlük 5ml/kg dozunda argan yağı oral olarak verildiğinde fonksiyonel iyileşmeyi gösteren siyatik fonksiyon indeksi istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde ve fonksiyonel iyileşmeyi destekler niteliktedir ( $p=0,018$ ).

#### 4.2.Histopatolojik Sonuçlar

Rutin kesitler miyelin yıkımı ve aksonal değişiklikler açısından X200 büyütmede ışık mikroskobu ile incelendi ve histolojik olarak derecelendirildi. Dejenerasyona bağlı olarak aksonlarda şişme (soluk boyanma) veya büzülme (koyu boyanma) ve

vakuolizasyon gözlemlendi. Zayıflama, çökme veya bozulma dahil tipik miyelin değişiklikleri görüldü. Her değişiklik için 0'dan 3'e kadar derecelendirme yapıldı: 0=normal, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli (100).

Argan ve travma grupları arasındaki histopatolojik grade arasında fark değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu( $p=0,038$ ).

Argan grubu ve travma grubu hematoksil-eozin ve toluidin blue boyama kesitlerini karşılaştırıldığında rat siyatik sinirinde Argan grubunda, travma grubuna kıyasla daha hafif aksonal vakuolizasyon ve fokal odaklarda miyelin yıkımı görüldü.

**Tablo 3.** Travma ve argan gruplarından alınan siyatik sinirin histopatolojik grade karşılaştırılma sonuçları

|                      | Travma        | Argan         | p      |
|----------------------|---------------|---------------|--------|
| Histopatolojik Grade | 3,0 (2,0-3,0) | 2,0 (2,0-2,0) | 0,038m |

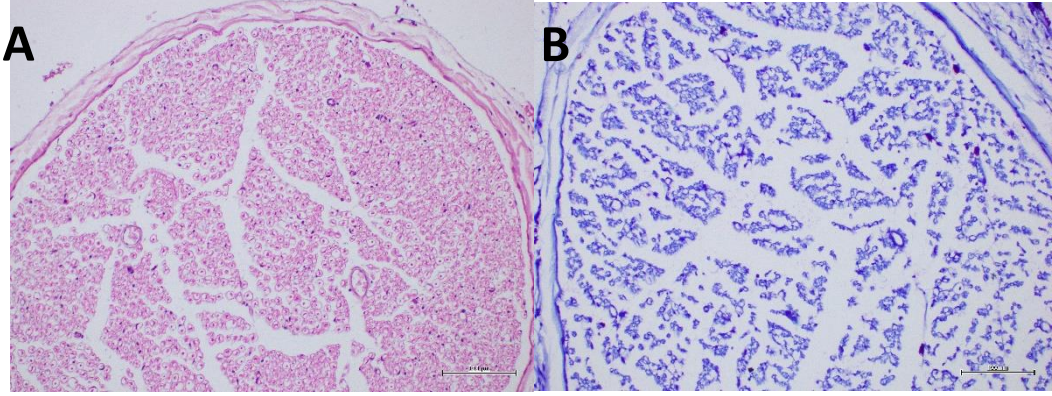
Aynı satırda yer alan benzer harfler istatistiksel olarak benzerliği, farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

m: Mann Whitney U testi, t:Bağımsız Gruplarda t testi

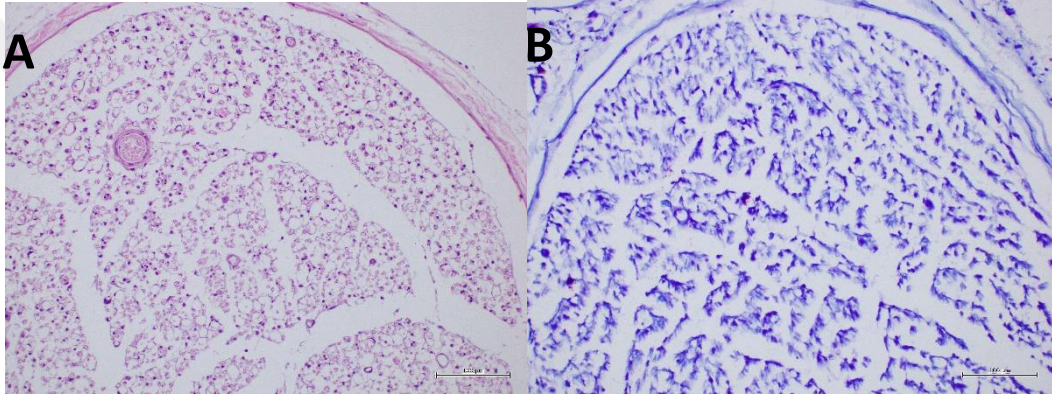
Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ya da medyan (25. – 75.persantil) şeklinde belirtilmiştir.

**Tablo 4.** Travma, argan ve kontrol grupları histopatolojik grade sonuçları

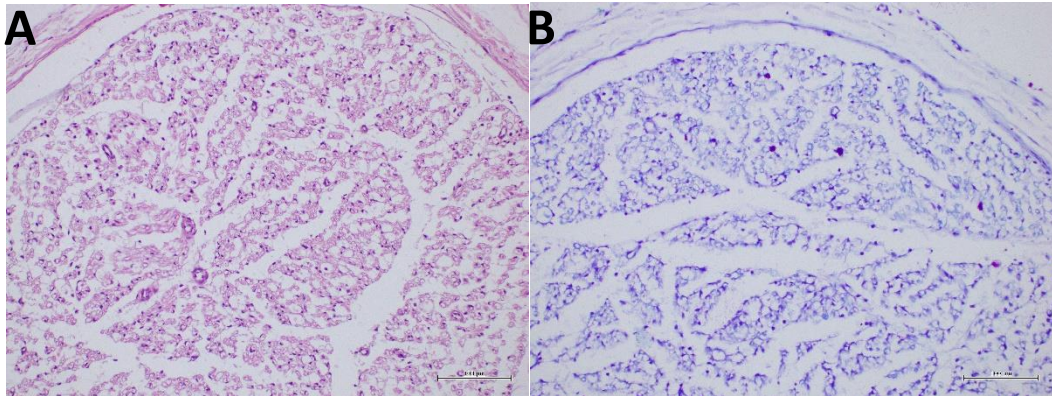
|         | Histopatolojik Grade 0 | Histopatolojik Grade 1 | Histopatolojik Grade 2 | Histopatolojik Grade 3 |
|---------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Travma  |                        |                        | %32,5(3)               | %67,5(5)               |
| Argan   |                        |                        | %100(8)                |                        |
| Kontrol | %100(8)                |                        |                        |                        |



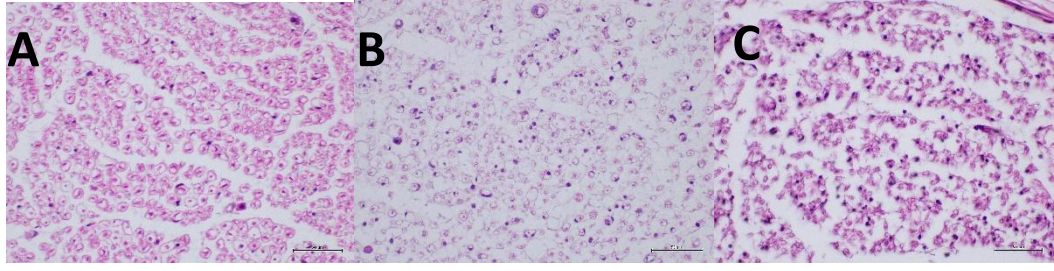
**Resim 11.** Kontrol grubu hematoksilen-eozin (A) ve toluidin blue (B) boyamada aksiyal kesitlerde rat siyatik sinirinin normal yapısı görünümü (X200 büyütme)



**Resim 12.** Travma grubunun hematoksilen-eozin (A) ve toluidin blue (B) boyamalarında kesitlerde rat siyatik sinirinde artmış akson vakuolizasyonu ve miyelin yıkımı görünümü(X200 büyütme)



**Resim 13.** Argan grubu hematoksilen-eozin (A) ve toluidin blue (B) boyama kesitlerinde rat siyatik sinirinde hafif aksonal vakuolizasyon ve fokal odaklarda miyelin yıkımı görünümü (X200 büyütme)



**Resim 14.** Siyatik sinir kesitlerinde yüksek büyütmede (X400) akson sayımı yapılan kontrol (A), travma (B) ve argan (C) grubuna ait örnek resimler

#### 4.3.Akson Sayımı

Siyatik sinir kesitlerinde akson sayıları ve aksonların morfolojik özellikleri değerlendirildi. Her preparattan beş resim alındı. Tüm preparatlar, ışık mikroskobu (Olympus BX53, Olympus Co., Tokyo) altında yüksek büyütmede (x400) program versiyon 2 (Olympus DP-22 Microscope digital camera software program, Tokyo, Japan) kullanılarak her örneğin rastgele alanlarından örnekler alınarak sayıldı. Bu sayım daha önce tanımlanmış olan akson sayma yöntemi ile yapılmıştır ([101](#)).

**Tablo 5.** Travma ve argan grubundan alınan siyatik sinirin akson sayımı karşılaştırma sonuçları

|              | Travma            | Argan         | p       |
|--------------|-------------------|---------------|---------|
| Akson Sayısı | 167,5 (160,5-187) | 202 (193-208) | <0,001m |

Aynı satırda yer alan benzer harfler istatistiksel olarak benzerliği, farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

m: Mann Whitney U testi, t:Bağımsız Gruplarda t testi

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ya da medyan (25. – 75.persantil) şeklinde belirtilmiştir.

Kontrol grubu akson sayısı, travma ve argan gruplarından istatistiksel olarak yüksek, travma grubu akson sayısı argan grubundan istatistiksel olarak anlamlı ve düşüktür ( $p<0,001$ ).

**Tablo 6.** Travma , argan ve kontrol grubundan alınan siyatik sinirin akson sayımı karşılaştırma sonuçları

|              | Kontrol        | Travma             | Argan          | p       |
|--------------|----------------|--------------------|----------------|---------|
| Akson Sayısı | 241 (240-242)a | 167,5 (160,5-187)b | 202 (193-208)c | <0,001k |

Aynı satırda yer alan benzer harfler istatistiksel olarak benzerliği, farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

k: Kruskal-Wallis H testi,

Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (25. – 75.persantil) şeklinde belirtilmiştir.

Tablo 5’te görüldüğü üzere travma ve argan grubu arasında akson sayımları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığından argan grubundaki akson sayısı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur( $p<0,001$ ).

#### 4.4.Elektro Fizyolojik İnceleme

Tablo 7’de grupların özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Gruplar arasında, sağ MCNV, sağ amp prox ve sağ amp distal değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubu sağ MCNV ölçümleri, travma ve argan gruplarından istatistiksel olarak yüksek, travma grubu sağ MCNV ölçümleri argan grubundan istatistiksel olarak düşüktür ( $p<0,001$ ). Kontrol grubu sağ amp prox ölçümleri, travma ve argan gruplarından istatistiksel olarak yüksektir ( $p=0,021$ ). Travma ve argan grupları arasında sağ amp prox ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu sağ amp distal ölçümleri, travma ve argan gruplarından istatistiksel olarak

yüksektir ( $p=0,034$ ). Travma ve argan grupları arasında sağ amp distal ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında sol MCNV, sol amp prox ve sol amp distal ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7.** Travma, argan ve kontrol gruplarının Emg sonuçlarına ilişkin karşılaştırma sonuçları

|                    | Kontrol           | Travma            | Argan             | p       |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Sol MNCV (m/sn)    | 64,64±3,63        | 64,44±3,82        | 62,29±2,11        | 0,303v  |
| Sağ MCNV (m/sn)    | 60 (60-66,6)a     | 34,4 (33,3-36,3)b | 52,6 (51,7-53,7)c | <0,001k |
| Sol Amp Prox(mV)   | 2,77±2,04         | 3,33±2,05         | 1,98±0,77         | 0,310v  |
| Sağ Amp Prox(mV)   | 1,52 (0,52-4,09)a | 0,19 (0,13-0,67)b | 0,32 (0,26-0,79)b | 0,021k  |
| Sol Amp Distal(mV) | 3,08±1,81         | 3,27±1,65         | 2,15±1,50         | 0,371v  |
| Sağ Amp Distal(mV) | 1,63 (0,55-4,68)a | 0,34 (0,16-1,15)b | 0,38 (0,31-0,88)b | 0,034k  |

Aynı satırda yer alan benzer harfler istatistiksel olarak benzerliği, farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

k: Kruskal-Wallis H testi, v: ANOVA

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ya da medyan (25. – 75.persantil) şeklinde belirtilmiştir.

Tablo 8’de travma ve argan gruplarının özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Travma ve argan grupları arasında sağ MCNV ve sağ/sol MCNV(%) değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Travma grubunda sağ MCNV ölçümleri argan grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p<0,001$ ). Travma grubunda sağ/sol MCNV(%) değerleri argan grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p<0,001$ ). Travma ve argan grupları arasında sol MCNV, sol amp prox, sağ amp prox, sol amp distal ve sağ amp distal değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8.** Travma ve Argan gruplarının Emg sonuçlarına ilişkin karşılaştırma sonuçları

|                    | Travma           | Argan            | p       |
|--------------------|------------------|------------------|---------|
| Sol MNCV(m/sn)     | 64,44±3,82       | 62,29±2,11       | 0,181t  |
| Sağ MCNV(m/sn)     | 34,4 (33,3-36,3) | 52,6 (51,7-53,7) | <0,001t |
| Sağ/Sol MCNV(%)    | 53,97±5,97       | 84,28±1,95       | <0,001t |
| Sol Amp Prox(mV)   | 3,33±2,05        | 1,98±0,77        | 0,114t  |
| Sağ Amp Prox(mV)   | 0,19 (0,13-0,67) | 0,32 (0,26-0,79) | 0,234m  |
| Sol Amp Distal(mV) | 3,27±1,65        | 2,15±1,50        | 0,179t  |
| Sağ Amp Distal(mV) | 0,34 (0,16-1,15) | 0,38 (0,31-0,88) | 0,574m  |

Aynı satırda yer alan benzer harfler istatistiksel olarak benzerliği, farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

m: Mann Whitney U testi, t:Bağımsız Gruplarda t testi

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ya da medyan (25. – 75.persantil) şeklinde belirtilmiştir.

Sonuçlar gösteriyor ki elektrofizyolojik iyileşmeyi en iyi göstergesi olan sinir iletim hızı argan ve travma grubunda istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında sağ MCNV ve sağ/sol MCNV anlamlı oranda yüksek bulunmuştur( $p<0,001$ t).



## 5.TARTIŞMA

Periferik sinirlerin yaralanması, günümüzde önemli bir morbidite ve sakatlık nedenidir. Giderek artan trafik ve iş kazaları, spor yaralanmaları, silahlı yaralanmalar periferik sinir hasarı oluşma ihtimalini ve önemini artırmaktadır. Travma nedeniyle başvuran hastaların yüzde 2-3'ünde periferik sinir hasarı olduğu görülmektedir (102). Bu yaralanmalara sinir kökü ve pleksus yaralanmaları da dahil edildiğinde oran yüzde 5'e yükselmektedir. Bu tip travmalar ile en fazla zarar gören periferik sinirlere bakıldığında üst ekstremitede sıra ile radial, ulnar ve mediyen sinir alt ekstremitede ise sırasıyla siyatik, peroneal ve tibial sinir olduğu görülmektedir (103). 1986-1996 Yılları arasında yapılan çalışmada herhangi bir uzuvda hasara neden olan travma nedeniyle periferik sinir hasarı oluşumunun yüzde 2.8 olduğu görülmüş. Yapılan aynı çalışmada, bu hastaların %59'unun 18-35 yaş arasında olduğu ve %83'ünün erkek olduğu gözlemlenmiştir (3). Periferik sinir yaralanmaları motor, duysal ve otonomik fonksiyonların kısmen veya tamamen kaybına, dejenerasyona ve sonuçta önemli fonksiyonel kayıplara ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olur (104).

Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemine kıyasla hasarlanan sinirin bütünlüğüne, yaralanma mekanizmasına, travma sonrası geçen süreye de bağlı olmakla beraber daha kolay rejenere olmaktadır (105). Ancak periferik sinirler oldukça hassas yapılar olması nedeniyle kolaylıkla travma ile hasara uğrayabilmektedir (106).

Hasarlanan periferik sinirlerin prognozuna bakıldığında büyük bir yüzdesinin kötü fonksiyonel sonuçlar ile iyileştiği görülür. Bu sonuçlar yetersiz sinir iyileşmesi, duysal ve motor tam ya da kısmi kayıp, kas atrofisi, kronik ağrı ve derin kas güçsüzlüğüdür. Aksonlar reinervasyon ve motor endplateye uzanmak için günlük 1-3 milimetre kadar yenilenme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle rejenerasyon süreci eksternal müdahale ya da tedavi olmaksızın çok zaman alacaktır. Aynı zamanda denervasyonun uzun süreli olması hedef organda geri dönüşümsüz atrofiye sebep olacak ve rejenerasyonu imkansız hale getirecektir (107). Tedavi seçenekleri ise mikrocerrahi yöntem ile direk tamir, uçtan uca gerilimsiz sutür ve otolog sinir grefti

kullanımıdır. Ancak otolog sinir grefti kullanımı için sağlıklı çalışan bir siniri feda etmek durumunda kalınmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda, birçok çalışma ile aksonal rejenerasyonu hedef alan etken madde arayışına odaklanılmıştır. Ancak sinir rejenerasyonuna katkı sağlayan ve tedavi seçeneği olarak kullanılabilecek bir etken madde bulunabilmiş değildir.

Periferik sinir yaralanması konusunda çalışmalarda, deney hayvanlarının kullanımı farklı tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi ve bilgi edinilmesi açısından faydalı olmaktadır. İnsan klinik çalışmalarından bu bilgilerin elde edilmesi hem etik hem de ekonomik sınırlar nedeniyle mümkün değildir. Bu nedenle sonraki insan klinik deneyleri için deney hayvanlarının doğru kullanımı değerli olmaktadır. Bu amaçla, hayvan deneylerinden anlamlı sonuçlar çıkarmak ve bunları insan tıbbına çevirmek için çalışmada kullanılacak en iyi hayvan modelini seçmek önemlidir. Çalışmamızda kolay bulunabilmesi, periferik sinir hasarında insana en yakın deneysel model olması, uygulama ve teknik olarak uygunluğu nedeniyle sıçan denek olarak seçilmiştir. Özellikle sıçan siyatik sinirinin uzun bir rotaya sahip olması, orta uyluk bölgesinde kolay diseksiyona izin vermesi ve manipülasyona uygun bir alana sahip olması bu siniri, sinir çalışmalarında vazgeçilmez kılmaktadır. Çalışmamızda bu nedenle deney hayvanı olarak rat kullandık. Rat siyatik sinirinde hasar oluşturmak için anevrizma klibini beş dakika süreyle siyatik sinir üzerine uyguladık. Anevrizma klibiyle sinir hasarı oluşturmamız hem tüm ratlarda oluşan hasarı standardize etmemizi hem de iskemik ve mekanik hasarı aynı anda oluşturmamızı sağladı (92). Nitekim travma grubumuzun histopatolojik incelemelerinin sonucu bu düşüncemizi destekler niteliktedir.

Yürüme testi, elektrofizyolojik değerlendirme ve histolojik inceleme siyatik sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için en popüler ve gerekli yöntemlerdir (108). Argan yağının periferik sinir hasarında etkilerini değerlendirmek amacıyla çalışmamızda yürüme analizi, elektrofizyolojik değerlendirme ve histolojik incelemeden faydalandık.

Yürüme analizini 15. ve 30. günlerde tüm gruplara uyguladık. Sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde 15. günde argan ve travma grupları arasında siyatik fonksiyon

indeksileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülememiştir. Ancak 30. günde yapılan yürüme analizinde argan ve travma grupları arasında siyatik fonksiyon indeksi değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmüştür ( $p= 0,018$ ). Travma ve argan grubunda elde edilen sonuçları kendi içinde değerlendirdiğimizde hem argan hem travma grubunda 15. ve 30. gün siyatik fonksiyon indekleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. Bu sonuçlar bize herhangi bir tedavi verilme bile sinirde iyileşme olacağını göstermektedir. Ancak çalışmamız ratlara oral yol ile günlük argan yağı verildiğinde fonksiyonel iyileşmenin istatistiksel açıdan anlamlı oranda arttığını göstermektedir.

Periferik sinir yaralanmalarında, elektrofizyolojik çalışmalar sinirdeki hasarı ve iyileşmeyi gösteren en objektif ve nicel yöntemdir ([109](#)). Argan, travma ve kontrol grubundaki tüm ratlara elektrofizyolojik değerlendirme yapıldı. Periferik motor sinirin değerlendirilmesinde motor iletim hızı(mnvc) en önemli parametredir ([110](#)). Kontrol grubunda mnvc değeri ortalama olarak 60 m/sn, travma grubunda 34,4 m/sn ve argan grubunda ise 52,6 m/sn olarak hesaplandı. Argan ve travma grubu arasında mnvc değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Argan grubundaki ratların mnvc değerlerinin istatistiksel olarak yüksek olması, argan yağının iyileşmeye olan etkisinin elektrofizyolojik testler ile doğrulandığını göstermektedir.

Argan ve travma grubundaki siyatik sinirlerin histolojik incelemesine bakıldığında hem argan hem de travma grubunda aksonal vakuolizasyon ve fokal odaklarda miyelin yıkımı görüldü. Ancak argan grubunda aksonal vakuolizasyon ve miyelin yıkımı daha hafif olarak izlendi. Argan ve travma grubundaki siyatik sinir spesmenleri histopatolojik grade derecesine göre değerlendirildi ve her iki grup kıyaslandı. Argan grubundaki sinirlerin histopatolojik grade derecesi istatistiksel açıdan anlamlı ve daha iyi olarak görüldü( $p=0,038$ ). Argan ve travma grubundaki ratların siyatik sinir spesmenlerinde akson sayımı yapılarak karşılaştırıldı. Travma grubunda ortalama akson sayısı 167.5, argan grubunda ise ortalama akson sayısı 202 olarak hesaplandı. İstatistiksel açıdan bu iki grup kıyaslandığında argan grubundaki akson sayısı anlamlı derece daha fazla bulunmuştur( $p<0,001$ ). Tüm sonuçlar beraber değerlendirildiğinde deneysel siyatik sinir hasarında argan yağı oral kullanımı iyileşmeye olan etkisi histolojik olarak kanıtlanmıştır.

Aksonal iskemi ve reperfüzyon, periferik sinirlerdeki lezyon bölgesinde lökositlerin migrasyonu dahil olmak üzere akut enflamatuar değişikliklere yol açar. Hücrel ödem ve hücrel bütünlüğün bozulmasına yol açan bir enflamatuar ve metabolik kaskadı indükler (111). Periferik sinir hasarı sonrası oksidatif stres meydana gelir ve bunun sonucu olarak serbest oksijen radikalleri mikro çevrede birikir (52). Serbest oksijen radikalleri, iskemi ve reperfüzyon sırasında üretilir. Özellikle reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin üretimi artmaktadır. Biriken serbest oksijen radikalleri güçlü bir vazokonstriktör olan tromboksan a2 sentezini artırmaktadır(58). Bunun sonucu olarak iskemi derinleşmekte ve hasar artmaktadır. Argan yağının oral olarak alımı tromboksan a2 üretim ve salımını engelleyerek iskemik hasarı azaltmaktadır (112, 113).

Antioksidanlar etkiye sahip maddeler periferik sinir yaralanmasında sinir rejenerasyonu ve onarımında yararlı etkiler gösterir (55). Argan yağının deneysel çalışmalar ile oksidatif hasarda antioksidan özelliği görülmüştür (10-12, 114, 115). Yapılan başka bir çalışma içeriğindeki minör komponentlerin ise antienflamatuar etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir(90).

Argan yağının nöral dokular üzerinde antioksidan ve antienflamatuar özelliği bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Nöral dokuların travma, iskemi ya da dejeneratif hasar sonrası korunmasına nöroprotektif etki denilmektedir (116). Argan yağı antioksidan ve antienflamatuar özellikleriyle nöroprotektif etkisi çalışmalarda gösterilmiştir (13, 117, 118). Ratlar üzerinde yapılan çalışmada pilokarpin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde argan yağı denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada oksidatif stresin nöbeti tetiklemesi ve argan yağının antioksidan özelliği nedeniyle etkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmada ratlarda kilo kaybının azaldığı daha önemlisi status epileptikus sonrası mortalitenin azaldığı görülmüştür. Çalışmanın sonucunda argan yağının antienflamatuar ve antioksidan özellikleri ile nöron hücrelerinde apoptozisi engelleyerek nöroprotektif etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (115). Başka bir çalışmada alkol bağımlılığı ve yoksunluk sendromu üzerinde argan yağının olumlu etkileri olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada argan yağının oral kullanımı ile istemli alkol tüketiminin azaldığı ve etanolün nörodejenaratif etkilerinin daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Hafıza ve çalışma performansı gibi kognitif

fonksiyonlarda olumlu gelişmeler olduğu izlenmiştir(13). Hidrojen peroksit ile rat beyin dokusunda oluşturulan hasarda, argan yağı kullanımının inflamatuvar cevabı azalttığı aynı zamanda hemoraji ve ödemi de engellediği gösterilmiştir (12). Akrilamid ile rat beyin dokusunda oluşturulan nörodejenaratif hastalık modelinde mitokondriyal metabolik fonksiyon ve kolinerjik fonksiyonlarda gelişme olduğu gözlemlenmiştir. Rat beyin hücrelerinde argan yağının oral kullanımı ile oksidatif stresin azaldığı aynı çalışmada görülmüştür (119).

Argan yağının farklı üretilme yöntemleri arasında kıyas yapıldığında ekstra virgin, soğuk çekim ile üretim yapıldığı zaman içeriğindeki gama tokoferol miktarının daha çok olduğu ve antioksidan özelliğinin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Gama tokoferol, alfa tokoferol ile kıyaslandığı çok daha önemli bir antioksidan olduğu bilinmektedir (79). Çalışmamızda kullanılan argan yağı daha önceki çalışmalar baz alınarak ekstra virgin ve soğuk basım olarak temin edildi. Argan yağı çalışmamızda ratlara 5ml/kg dozunda verildi. Argan yağının ratlar verilen dozu daha önce yapılan çalışmalar incelenerek belirlendi(11, 93-96).

Argan yağı kaspaz 3 üzerinden etki ederek apoptozis ve otofajiyi engellediği oligodentrisitler üzerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir (114). Kaspaz aktivitesinin kaspaz 3 üzerinden bloklanmasının periferik sinir hasarında apoptozisi önlediği ve iyileşmeye etki ettiği gösterilmiştir (71).

Antienflamatuvar ve antioksidan ajanların, apoptozisi engelleyerek periferik sinir hasarında nöroprotektif etki gösterdiği ve fonksiyonel iyileşmeye fayda sağladığı ratlarda deneysel periferik sinir hasarında gösterilmiştir. Argan yağı akut oksidatif stresini azaltarak , antienflamatuvar ve antiapoptik özelliğiyle sinir iyileşme sürecine fayda sağlamaktadır.

## 6.SONUÇ

Çalışmamız periferik sinir hasarı oluşturulduktan sonra oral yolla argan yağının verilmesinin iyileşmeye olan etkinliğini ortaya koyan ilk çalışmadır. Argan yağının iyileşmeye olan etkisini elektrofizyolojik, fonksiyonel ve histopatolojik incelemelerle değerlendirerek ortaya koyduk. Elektrofizyolojik ve fonksiyonel değerlendirmeler bize ratlarda siyatik sinir hasarında argan yağının fonksiyonel iyileşme ve sinir rejenerasyonu üzerinde faydalı etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Histopatolojik grade ve akson sayımı değerlerinin travma ve argan grupları arasında karşılaştırılması sonucunda istatistiksel açıdan iyileşmeyi destekler nitelikte anlamlı fark bulunmuştur. Böylelikle doku düzeyinde iyileşmeyi destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.

Ratlarda deneysel periferik sinir hasarından sonra günlük oral olarak uygulanan 5 ml/kg dozunda argan yağı, sinir rejenerasyonu ve fonksiyonel iyileşmeye anlamlı düzeyde katkı sağlamaktadır. Ancak argan yağının klinik olarak uygulanabilmesi için doz, yan etki ve kullanım süresi ile ilgili ek çalışmalara da ihtiyaç vardır. Yaptığımız çalışmanın periferik sinir hasarında uygulanabilecek tedaviler için yapılacak çalışmalara fayda sağlayacağı kanaatindeyiz.

## Ek. 1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 18/04/2022

**Oturum** : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2022 Yılı II. Oturum  
**Sayı** : 64583101/2022/38  
**Proje Başlığı** : Deneysel siyatik sinir hasarında argan yağı kullanımının sinir iyileşmesi üzerine etkileri  
**Proje Yürütücüsü** : Soner YAYCIOĞLU  
**Proje Ekibi** : Nesibe Kahraman Çetin, Ahmet Kürşat Kara, Erkut Turan, Zahir Kızılay  
**Hayvan Çalışması** : Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:  
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması  
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması  
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması  
İnsanlarda araştırma  
İnsan olmayan primatların kullanılması  
Transgenik hayvanların kullanılması  
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Fişek N. Sağlık Hizmetleri Ve İşçi Sağlığı Ailelerinin Sağlık Sorunları, Modern Yönetim Semineri, Türk-İş Yayınları No: 144. Erişim Tarihi: 28.12. 2008. 1982.
2. Naff NJ, Ecklund JM. History of peripheral nerve surgery techniques. *Neurosurgery clinics of North America*. 2001;12(1):197-209, x.
3. Noble J, Munro CA, Prasad VS, Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1998;45(1):116-22.
4. Osborne NR, Anastakis DJ, Davis KD. Peripheral nerve injuries, pain, and neuroplasticity. *Journal of Hand Therapy*. 2018;31(2):184-94.
5. Sezer A, Güçlü B, Kazancı B, Çakır M, Coban MK. Neuroprotective effects of agmatine in experimental peripheral nerve injury in rats: a prospective randomized and placebo-controlled trial. 2014.
6. Kizilay Z, Erken HA, Aktaş S, Ersoy N, Abas BI, Topçu A, et al. Effects of selenium on axon and myelin healing in an experimental sciatic nerve injury model. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2017;80(4):138-45.
7. Türedi S, Yuluğ E, Alver A, Bodur A, İnce İ. A morphological and biochemical evaluation of the effects of quercetin on experimental sciatic nerve damage in rats. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;15(4):3215-24.
8. Charrouf Z, Guillaume D. Argan oil: Occurrence, composition and impact on human health. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2008;110(7):632-6.
9. Guillaume D, Charrouf Z. Argan oil and other argan products: Use in dermocosmetology. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2011;113(4):403-8.
10. El Kamouni S, El Kebbij R, Andreoletti P, El Ktaibi A, Rharrassi I, Essamadi A, et al. Protective effect of argan and olive oils against LPS-induced oxidative stress and inflammation in mice livers. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(10):2181.

11. Şekeroğlu ZA, Aydın B, Şekeroğlu V. Argan oil reduces oxidative stress, genetic damage and emperipolesis in rats treated with acrylamide. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2017;94:873-9.
12. Bakour M, Soulo N, Hammas N, FATEMI HE, Aboulghazi A, Taroq A, et al. The antioxidant content and protective effect of argan oil and *Syzygium aromaticum* essential oil in hydrogen peroxide-induced biochemical and histological changes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(2):610.
13. ELMostafi H, Bahbiti Y, Elhessni A, Bousalham R, Doumar H, Ouichou A, et al. Neuroprotective potential of Argan oil in neuropsychiatric disorders in rats: A review. *Journal of Functional Foods*. 2020;75:104233.
14. Kızılay Z, Erken HA, Çetin NK, Aktaş S, Abas Bİ, Yılmaz A. Boric acid reduces axonal and myelin damage in experimental sciatic nerve injury. *Neural regeneration research*. 2016;11(10):1660.
15. Kizilay Z, Aktas S, Cetin NK, Kilic MA, Ozturk H. Effect of *Tarantula cubensis* extract (Theranechron) on peripheral nerve healing in an experimental sciatic nerve injury model in rats. *Turk Neurosurg*. 2019;29(5):743-9.
16. Matloub HS, Yousif NJ. Peripheral nerve anatomy and innervation pattern. *Hand clinics*. 1992;8(2):201-14.
17. Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, Di Scipio F, Tos P, Czaja K, et al. Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *International review of neurobiology*. 2009;87:27-46.
18. Le Douarin NM, Smith J. Development of the peripheral nervous system from the neural crest. *Annual review of cell biology*. 1988;4(1):375-404.
19. Garman RH. Histology of the central nervous system. *Toxicologic pathology*. 2011;39(1):22-35.
20. Barrett R. Novel processing routes for neural interfaces: University of Birmingham; 2014.
21. Muzio MR, Cascella M. Histology, axon. 2020.
22. Muzio MR, Cascella M. Histology, Axon. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

23. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical focus*. 2004;16(5):E1.
24. Monkhouse S. Cranial nerves: functional anatomy: Cambridge University Press; 2005.
25. Aldskogius H, Kozlova EN. Dorsal Root Injury—A Model for Exploring Pathophysiology and Therapeutic Strategies in Spinal Cord Injury. *Cells*. 2021;10(9):2185.
26. Nilsson S. Comparative anatomy of the autonomic nervous system. *Autonomic Neuroscience*. 2011;165(1):3-9.
27. Crock H. Normal and pathological anatomy of the lumbar spinal nerve root canals. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1981;63(4):487-90.
28. Santuz A. Extracting muscle synergies from human steady and unsteady locomotion: methods and experiments. 2018.
29. Leinberry CF, Wehbé MA. Brachial plexus anatomy. *Hand clinics*. 2004;20(1):1-5.
30. Piatt JH. Birth injuries of the brachial plexus. *Pediatric Clinics*. 2004;51(2):421-40.
31. Huang JH, Samadani U, Zager EL. Brachial plexus region tumors: a review of their history, classification, surgical management, and outcomes. *Neurosurgery Quarterly*. 2003;13(3):151-61.
32. Bertelli JA, Ghizoni MF. Reconstruction of C5 and C6 brachial plexus avulsion injury by multiple nerve transfers: spinal accessory to suprascapular, ulnar fascicles to biceps branch, and triceps long or lateral head branch to axillary nerve. *The Journal of hand surgery*. 2004;29(1):131-9.
33. Anloague PA, Huijbregts P. Anatomical variations of the lumbar plexus: a descriptive anatomy study with proposed clinical implications. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*. 2009;17(4):107E-14E.
34. Tubbs RS, Iwanaga J. Surgical anatomy of the sacral plexus and its branches: Elsevier Health Sciences; 2020.
35. Santos EN, Fields RD. Regulation of myelination by microglia. *Science Advances*. 2021;7(50):eabk1131.

36. Shaw JC, Berry MJ, Dyson RM, Crombie GK, Hirst JJ, Palliser HK. Reduced neurosteroid exposure following preterm birth and its' contribution to neurological impairment: a novel avenue for preventative therapies. *Frontiers in physiology*. 2019;10:599.
37. Fledrich R, Abdelaal T, Rasch L, Bansal V, Schütza V, Brügger B, et al. Targeting myelin lipid metabolism as a potential therapeutic strategy in a model of CMT1A neuropathy. *Nature communications*. 2018;9(1):1-14.
38. Rasband MN, Peles E. Mechanisms of node of Ranvier assembly. *Nature Reviews Neuroscience*. 2021;22(1):7-20.
39. Lubetzki C, Sol-Foulon N, Desmazières A. Nodes of Ranvier during development and repair in the CNS. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16(8):426-39.
40. Bunge RP. The role of the Schwann cell in trophic support and regeneration. *Journal of neurology*. 1994;242(Suppl 1):S19-S21.
41. Gordon T, Fu SY. Long-term response to nerve injury. *Advances in neurology*. 1997;72:185-99.
42. Hall SM. The biology of chronically denervated Schwann cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;883(1):215-33.
43. Jivan S, Novikova LN, Wiberg M, Novikov LN. The effects of delayed nerve repair on neuronal survival and axonal regeneration after seventh cervical spinal nerve axotomy in adult rats. *Experimental brain research*. 2006;170:245-54.
44. Conforti L, Gilley J, Coleman MP. Wallerian degeneration: an emerging axon death pathway linking injury and disease. *Nature reviews Neuroscience*. 2014;15(6):394-409.
45. Llobet Rosell A, Neukomm LJ. Axon death signalling in Wallerian degeneration among species and in disease. *Open biology*. 2019;9(8):190118.
46. Chen P, Piao X, Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Acta neuropathologica*. 2015;130(5):605-18.

47. Clements MP, Byrne E, Camarillo Guerrero LF, Cattin AL, Zakka L, Ashraf A, et al. The Wound Microenvironment Reprograms Schwann Cells to Invasive Mesenchymal-like Cells to Drive Peripheral Nerve Regeneration. *Neuron*. 2017;96(1):98-114.e7.
48. Kaya Y, Sarikcioglu L. Sir Herbert Seddon (1903-1977) and his classification scheme for peripheral nerve injury. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2015;31(2):177-80.
49. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain : a journal of neurology*. 1951;74(4):491-516.
50. Kaya Y, Savas K, Sarikcioglu L, Yaras N, N Angelov D. Melatonin leads to axonal regeneration, reduction in oxidative stress, and improved functional recovery following sciatic nerve injury. *Current neurovascular research*. 2015;12(1):53-62.
51. Wang H, Ding XG, Li SW, Zheng H, Zheng XM, Navin S, et al. Role of oxidative stress in surgical cavernous nerve injury in a rat model. *Journal of neuroscience research*. 2015;93(6):922-9.
52. Naik AK, Tandan SK, Dudhgaonkar SP, Jadhav SH, Kataria M, Prakash VR, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of peripheral neuropathy and modulation by N-acetyl-L-cysteine in rats. *European Journal of Pain*. 2006;10(7):573-9.
53. Tan EC, Bahrami S, Kozlov AV, Kurvers HA, Ter Laak HJ, Nohl H, et al. The oxidative response in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Journal of Surgical Research*. 2009;152(1):84-8.
54. Atilgan D, Parlaktas BS, Uluocak N, Erdemir F, Markoc F, Saylan O, et al. The effects of trimetazidine and sildenafil on bilateral cavernosal nerve injury induced oxidative damage and cavernosal fibrosis in rats. *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
55. Qiu T, Yin Y, Li B, Xie L, Yan Q, Dai H, et al. PDLLA/PRGD/ $\beta$ -TCP conduits build the neurotrophin-rich microenvironment suppressing the oxidative stress and promoting the sciatic nerve regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2014;102(10):3734-43.

56. Renno WM, Benov L, Khan KM. Possible role of antioxidative capacity of (–)-epigallocatechin-3-gallate treatment in morphological and neurobehavioral recovery after sciatic nerve crush injury. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2017;27(5):593-613.
57. Qian Y, Han Q, Zhao X, Song J, Cheng Y, Fang Z, et al. 3D melatonin nerve scaffold reduces oxidative stress and inflammation and increases autophagy in peripheral nerve regeneration. *Journal of pineal research*. 2018;65(4):e12516.
58. Ogletree ML, editor Overview of physiological and pathophysiological effects of thromboxane A2. *Federation proceedings*; 1987.
59. Benndorf RA, Schwedhelm E, Gnann A, Taheri R, Kom G, Didié M, et al. Isoprostanes Inhibit Vascular Endothelial Growth Factor–Induced Endothelial Cell Migration, Tube Formation, and Cardiac Vessel Sprouting In Vitro, As Well As Angiogenesis In Vivo via Activation of the Thromboxane A2 Receptor: A Potential Link Between Oxidative Stress and Impaired Angiogenesis. *Circulation research*. 2008;103(9):1037-46.
60. Fregnan F, Muratori L, Simões AR, Giacobini-Robecchi MG, Raimondo S. Role of inflammatory cytokines in peripheral nerve injury. *Neural Regeneration Research*. 2012;7(29):2259.
61. Rock KL. Pathobiology of inflammation to cell death. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;15(1 Suppl):137.
62. Ehmedah A, Nedeljkovic P, Dacic S, Repac J, Draskovic Pavlovic B, Vucevic D, et al. Vitamin B complex treatment attenuates local inflammation after peripheral nerve injury. *Molecules*. 2019;24(24):4615.
63. Li X, Guan Y, Li C, Zhang T, Meng F, Zhang J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in peripheral nerve injury. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022;13(1):1-13.
64. Fu ES, Zhang YP, Sagen J, Candiotti KA, Morton PD, Liebl DJ, et al. Transgenic inhibition of glial NF-kappa B reduces pain behavior and inflammation after peripheral nerve injury. *PAIN®*. 2010;148(3):509-18.
65. Degterev A, Boyce M, Yuan J. A decade of caspases. *Oncogene*. 2003;22(53):8543-67.

66. Ferri KF, Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death pathways. *Nature cell biology*. 2001;3(11):E255-E63.
67. Tatton WG, Chalmers-Redman R, Brown D, Tatton N. Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degradation. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2003;53(S3):S61-S72.
68. Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1365-75.
69. Whiteside GT, Munglani R. Cell death in the superficial dorsal horn in a model of neuropathic pain. *Journal of neuroscience research*. 2001;64(2):168-73.
70. HU T, Liu X. The effects of rat brain ischemia on the expression of Acetylcholinesterase and Caspase-3 of the immune system. *Chinese Journal of Immunology*. 1985.
71. Scholz J, Broom DC, Youn D-H, Mills CD, Kohno T, Suter MR, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(32):7317-23.
72. Hilali M, Charrouf Z, Aziz Soulhi AE, Hachimi L, Guillaume D. Influence of origin and extraction method on argan oil physico-chemical characteristics and composition. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005;53(6):2081-7.
73. Hilali M, Charrouf Z, Soulhi AEA, Hachimi L, Guillaume D. Detection of argan oil adulteration using quantitative campesterol GC-analysis. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 2007;84(8):761-4.
74. Yaghmur A, Aserin A, Mizrahi Y, Nerd A, Garti N. Evaluation of argan oil for deep-fat frying. *LWT-Food Science and Technology*. 2001;34(3):124-30.
75. Charrouf Z, Guillaume D. Ethnoeconomical, ethnomedical, and phytochemical study of *Argania spinosa* (L.) Skeels. *Journal of ethnopharmacology*. 1999;67(1):7-14.
76. Teres S, Barceló-Coblijn G, Benet M, Alvarez R, Bressani R, Halver JE, et al. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(37):13811-6.

77. Emonard H, Marcq V, Mirand C, Hornebeck W. Inhibition of gelatinase A by oleic acid. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;878(1):647-9.
78. Khallouki F, Younos C, Soulimani R, Oster T, Charrouf Z, Spiegelhalder B, et al. Consumption of argan oil (Morocco) with its unique profile of fatty acids, tocopherols, squalene, sterols and phenolic compounds should confer valuable cancer chemopreventive effects. *European journal of cancer prevention*. 2003;67-75.
79. Jiang Q, Elson-Schwab I, Courtemanche C, Ames BN.  $\gamma$ -Tocopherol and its major metabolite, in contrast to  $\alpha$ -tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(21):11494-9.
80. Dietrich M, Traber MG, Jacques PF, Cross CE, Hu Y, Block G. Does  $\gamma$ -tocopherol play a role in the primary prevention of heart disease and cancer? A review. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006;25(4):292-9.
81. Hübner J, Micke O. Extra-european phytotherapeutics in oncology-part 1. *Onkologe*. 2009;15(3):302-+.
82. Samane S, Noel J, Charrouf Z, Amarouch H, Haddad PS. Insulin-sensitizing and anti-proliferative effects of *Argania spinosa* seed extracts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2006;3(3):317-27.
83. Berrougui H, Cloutier M, Isabelle M, Khalil A. Phenolic-extract from argan oil (*Argania spinosa* L.) inhibits human low-density lipoprotein (LDL) oxidation and enhances cholesterol efflux from human THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):389-96.
84. Cherki M, Derouiche A, Drissi A, El Messal M, Bamou Y, Idrissi-Ouadghiri A, et al. Consumption of argan oil may have an antiatherogenic effect by improving paraoxonase activities and antioxidant status: Intervention study in healthy men. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2005;15(5):352-60.
85. Drissi A, Girona J, Cherki M, Godàs G, Derouiche A, El Messal M, et al. Evidence of hypolipemiant and antioxidant properties of argan oil derived from the argan tree (*Argania spinosa*). *Clinical Nutrition*. 2004;23(5):1159-66.

86. Mekhfi H, Gadi D, Bnouham M, Ziyyat A, Legssyer A, Aziz M. Effect of argan oil on platelet aggregation and bleeding time: a beneficial nutritional property. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 2008;5(1).
87. Bnouham M, Bellahcen S, Benalla W, Legssyer A, Ziyyat A, Mekhfi H. Antidiabetic activity assessment of *Argania spinosa* oil. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 2008;5(1).
88. Sour S, Belarbi M, Sari N, Benammar C, Baghdad C, Visioli F. Argan oil reduces, in rats, the high fat diet-induced metabolic effects of obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(4):382-7.
89. Benzaria A, Meskini N, Dubois M, Croset M, Némot G, Lagarde M, et al. Effect of dietary argan oil on fatty acid composition, proliferation, and phospholipase D activity of rat thymocytes. *Nutrition*. 2006;22(6):628-37.
90. Menni HB, Belarbi M, Menni DB, Bendiab H, Kherraf Y, Ksouri R, et al. Anti-inflammatory activity of argan oil and its minor components. *International journal of food sciences and nutrition*. 2020;71(3):307-14.
91. Kamal R, Kharbach M, Vander Heyden Y, Doukkali Z, Ghchime R, Bouklouze A, et al. In vivo anti-inflammatory response and bioactive compounds' profile of polyphenolic extracts from edible Argan oil (*Argania spinosa* L.), obtained by two extraction methods. *Journal of food biochemistry*. 2019;43(12):e13066.
92. Sarikcioglu L, Ozkan O. Instrumentation Note: YASARGIL-PHYNOX ANEURYSM CLIP: A SIMPLE AND RELIABLE DEVICE FOR MAKING A PERIPHERAL NERVE INJURY. *International journal of neuroscience*. 2003;113(4):455-64.
93. Necib Y, Bahi A, Zerizer S. Argan oil (*Argania spinosa* L) provides protection against mercuric chloride induced oxidative stress in rat Albinos Wistar. *Int J Bas Applied Sci*. 2013;2:73-80.
94. Lizard G, Filali-Zegzouti Y, El Midaoui A. Benefits of argan oil on human health—May 4–6 2017, Errachidia, Morocco. MDPI; 2017.
95. Berrada Y, Settaf A, Baddouri K, Cherrah A, Hassar M. Experimental evidence of an antihypertensive and hypocholesterolemic effect of oil of argan, *Argania sideroxylon*. *Thérapie*. 2000;55(3):375-8.

96. AL-Ahmari SAS. Effect of Argan Oil (*Argania spinosa*) on Hypercholesterolemic Male Rats.
97. Bain J, Mackinnon S, Hunter D. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plastic and reconstructive surgery*. 1989;83(1):129-36.
98. Shenaq JM, Shenaq SM, Spira M. Reliability of sciatic function index in assessing nerve regeneration across a 1 cm gap. *Microsurgery*. 1989;10(3):214-9.
99. Marcolino AM, Barbosa RI, das Neves LMS, Mazzer N, de Jesus Guirro RR, de Cássia Registro Fonseca M. Assessment of functional recovery of sciatic nerve in rats submitted to low-level laser therapy with different fluences. An experimental study. *Journal of hand and microsurgery*. 2013;5(2):49-53.
100. Coban YK, Ciralik H, Kurutas EB. Ischemic preconditioning reduces the severity of ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury*. 2006;1(01):e3-e7.
101. Yang L, Bashaw GJ. Son of sevenless directly links the Robo receptor to rac activation to control axon repulsion at the midline. *Neuron*. 2006;52(4):595-607.
102. Selecki B, Ring I, Simpson DA, Vanderfield G, Sewell M. Trauma to the central and peripheral nervous systems part II: a statistical profile of surgical treatment new south wales 1977. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1982;52(2):111-6.
103. Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2008;87(5):381-5.
104. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Progress in neurobiology*. 2007;82(4):163-201.
105. Zhang M, Li L, An H, Zhang P, Liu P. Repair of peripheral nerve injury using hydrogels based on self-Assembled peptides. *Gels*. 2021;7(4):152.

106. Hussain G, Wang J, Rasul A, Anwar H, Qasim M, Zafar S, et al. Current status of therapeutic approaches against peripheral nerve injuries: a detailed story from injury to recovery. *International journal of biological sciences*. 2020;16(1):116.
107. Kornfeld T, Vogt PM, Radtke C. Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes. *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946). 2019;169(9):240.
108. Dellon AL, Mackinnon SE. Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration. *Annals of plastic surgery*. 1989;23(3):197-202.
109. Quan D, Bird SJ. Nerve conduction studies and electromyography in the evaluation of peripheral nerve injuries. *Univ Pa Orthop J*. 1999;12:45-51.
110. Johnson EW, Olsen KJ. Clinical value of motor nerve conduction velocity determination. *Journal of the American Medical Association*. 1960;172(18):2030-5.
111. Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ, Mitsui M, Kihara M, Low PA. Hypothermic neuroprotection of peripheral nerve of rats from ischemia–reperfusion injury: intransischemic vs. reperfusion hypothermia. *Brain research*. 1999;827(1-2):63-9.
112. Cherki M, Berrougui H, Drissi A, Adlouni A, Khalil A. Argan oil: which benefits on cardiovascular diseases? *Pharmacological Research*. 2006;54(1):1-5.
113. Berrougui H, de Sotomayor MA, Pérez-Guerrero C, Ettaib A, Hmamouchi M, Marhuenda E, et al. Argan (*Argania spinosa*) oil lowers blood pressure and improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Nutrition*. 2004;92(6):921-9.
114. Badreddine A, Zarrouk A, Karym EM, Debbabi M, Nury T, Meddeb W, et al. Argan oil-mediated attenuation of organelle dysfunction, oxidative stress and cell death induced by 7-ketocholesterol in murine oligodendrocytes 158N. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(10):2220.
115. Bahbiti Y, Ammouri H, Berkiks I, Hessni AE, Ouichou A, Nakache R, et al. Anticonvulsant effect of argan oil on pilocarpine model induced status epilepticus in wistar rats. *Nutritional Neuroscience*. 2018;21(2):116-22.

116. Ahmad Bhat S, Amjad Kamal M, Sastry Yarla N, Md Ashraf G. Synopsis on management strategies for neurodegenerative disorders: Challenges from bench to bedside in successful drug discovery and development. *Current topics in medicinal chemistry*. 2017;17(12):1371-8.
117. N'Go PK, Diboh E, Sylla I, Ahami AOT, Aboussaleh Y, Azzaoui F-Z, et al. Comparison of the effects of argan and nigella oils on malathion-induced cognitive-behavioral alterations and brain histopathology in male Wistar rats. *Toxicology*. 2021;17.
118. El Mostafi H, Elhessni A, Touil T, Ouichou A, Laaziz A, Doumar H, et al. Argan oil supplementation attenuates voluntary ethanol consumption and withdrawal syndrome promoted by adolescent intermittent ethanol in rat. *Alcohol*. 2020;87:39-50.
119. Wu Y-B, Zhang L, Li W-t, Yang Y, Zhao J-m. Artesunate restores spatial learning of rats with hepatic encephalopathy by inhibiting ammonia-induced oxidative damage in neurons and dysfunction of glutamate signaling in astroglial cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;84:972-8.