

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİYATİK SİNİR HASARINDA BORİK ASİT (SODYUM
TETRABORAT) VE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE (MKH)
UYGULAMALARININ SİNİR DOKU İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Hazırlayan
Muhammed AKTOPRAK

Danışman
Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM

Doktora Tezi

Kasım 2022
KAYSERİ

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİYATİK SİNİR HASARINDA BORİK ASİT
(SODYUM TETRABORAT) VE MEZENKİMAL
KÖK HÜCRE (MKH) UYGULAMALARININ
SİNİR DOKU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

(Doktora Tezi)

Hazırlayan
Muhammed AKTOPRAK

Danışman
Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM

**Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2020-10073 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Kasım 2022
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Muhammed AKTOPRAK

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Siyatik Sinir Hasarında Borik Asit (Sodyum Tetraborat) ve Mezenkimal Kök Hücre (MKH) Uygulamalarının Sinir Doku İyilişmesi Üzerine Etkisi” adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Muhammed AKTOPRAK

Danışman

Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM

Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nurcan DURSUN

KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM danışmanlığında **Muhammed AKTOPRAK** tarafından hazırlanan “**Siyatik Sinir Hasarında Borik Asit (Sodyum Tetraborat) ve Mezenkimal Kök Hücre (MKH) Uygulamalarının Sinir Doku İyileşmesi Üzerine Etkisi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

25./11/2022

JÜRİ:

İmza

Danışman: Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM

Üye: Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ

Üye: Doç. Dr. Soner AKKURT

Üye: Prof. Dr. Ayşegül KÜÇÜK

Üye: Doç. Dr. Faruk Metin ÇOMU

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu Doktora (PhD) tez projesinin planlanması, yürütülmesi ve yazılması hususlarında göstermiş olduğu destek ve yardımlarından ötürü tez danışmanın ve kıymetli Hocam Sayın Prof.Dr. Bekir ÇOKSEVİM' e, bilimsel deneyimleri ile tez aşamasında destekleri ve katkılarını esirgemeyen kıymetli Tez İnceleme Komisyonu Üye Hocalarım Sayın Prof.Dr. Asuman GÖLGELİ ve Sayın Prof.Dr. Soner AKKURT hocalarıma şükranlarımı sunarım. Ayrıca TDK-2020-10073 proje kodu ile tez projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) ve birim personeline, tez çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nurcan DURSUN hocama, yüksek lisans (MSc) danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Sami AYDOĞAN' a, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Dr.Öğr. Üyesi Sevil KESTANE' ye, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD Doç.Dr. Ahmet EKEN' e ERÜ DEKAM Müdürlüğü ve teknik personellerine, Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Genom ve Kök Hücre Enstitüsü (GEN-KÖK) Müdürü Prof.Dr. Yusuf ÖZKUL' a, Milletim ve Devletime sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Benim bugünlere gelmem için ellerinden gelen tüm gayreti gösterip ellerinden gelen tüm gayreti gösteren, her türlü fedakarlığı esirgemeyen ve yaşamımın her döneminde bana güven duyan, beni cesaretlendiren çok kıymetli annem ve babama en kalbi sevgi ve saygılarımı sunarım. Çalışmalarım süresince verdiği sonsuz destek ve sabır için kıymetli eşim Sibel AKTOPRAK' a, oğullarım M.Furkan ve Berat' a en derin duygularıyla teşekkür ederim.

Muhammed AKTOPRAK

SIYATİK SİNİR HASARINDA BORİK ASİT (SODYUM TETRABORAT) VE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE (MKH) UYGULAMALARININ SİNİR DOKU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Muhammed AKTOPRAK

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Kasım 2022

Danışman: Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM

ÖZET

Mevcut çalışmada sıçanlarda oluşturulan deneysel siyatik sinir hasarına karşı borik asit ve mezenkimal kök hücre uygulamalarının terapötik etki potansiyelleri araştırıldı. Erciyes Üniversitesi (ERÜ) Etik Kurul Onayı ve ERÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi desteği (TDK-2020-10073) alındıktan sonra 2-3 aylık (200-300gr ağırlığında) Erkek Wistar Albino sıçan (36 adet) kullanıldı. Deneklerden rastgele altı grup (n=6) oluşturuldu. Gruplar: (I)-Kontrol (K), (II)-Borik asit İntakt (Bİ), (III)-Borik asit Cerrahi (BC), (IV)-Akut Mezenkimal Kök Hücre (A-MKH), (V)-Geç Mezenkimal Kök Hücre (G-MKH) ve (VI)-Mezenkimal Kök Hücre+Borik Asit (MKH+B) şeklinde belirlendi. Sıçanlarda deneysel siyatik sinir hasarı cerrahi olarak anestezi altında ve siyatik sinirin nörotomezis tipi (oblik kesi) dejenerasyonu ile gerçekleştirildi. Siyatik sinirin serbest sinir uçları (proksimal ve distal) uç-uca getirilerek, epinöral dikiş ile biceps kası ve cilt sütur ile onarıldı. Pansuman sonrası sıçanlar oda sıcaklığında 7 gün süresince iyileşmeye bırakıldı. Borik asit (100 mg/kg) yaralanmadan sonra 0, 24, 48 ve 72. saatlerde intragastrik olarak sıçanlara uygulandı. 14 günlük sıçan yağ dokusundan elde edilen (36 milyon adet) mezenkimal kök hücre (MKH) uygulamaları: IV ve VI. gruplara hasar oluşturulduktan hemen sonra, V. gruba ise 14 gün sonra hasarlı siyatik sinir bölgesine 24 saat arayla ve iki doz (2×10^6 adet/0,5ml) şeklinde uygulandı. Peryodik aralıklarla sıçanların fiziksel (vücut boyu vücut ağırlığı, beden kitle indeksi), fizyolojik özellikleri (vücut sıcaklığı, kan glukozu ve %oksijen saturasyonu), motor fonksiyon parametreleri (denge testi, kavrama testi ve siyatik fonksiyon indeksi) tespit edildi. Sıçanlarda sinirsel hasar öncesi, sinirsel hasar sonrası ve hasardan 14 gün sonra elektrofizyolojik parametrelerden EMG, EEG, EKG ve gastrocnemius kası izotonik kontraksiyon güçleri ölçülerek değerlendirildi. Deney hayvanlarından alınan venöz kan örneklerinden ELISA yöntemi kullanılarak büyüme faktörlerinden (Nükleer Faktör Kappa B: NF-kB, Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü: BDNF, Nörotrofin-3: NT-3) ve sitokinlerden; İnterferon Gama (IFN- γ), Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF), İnterlökin-1Alpha (IL-1 α), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-18(IL-18), İnterlökin-12p70(IL-12p70), İnterlökin-17A (IL-17A) ve İnterlökin-33 (IL-33)' in serum düzeyleri belirlendi. Deney süresince elde edilen tüm veriler SPSS 22.0 paket programı ile bilgisayar ortamında değerlendirildi ve istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Çalışma bulgularımız sıçanlarda deneysel sinir hasarı sonrasında vücut ağırlığı ve BKİ düzeylerinde anlamlı azalma ve kan glukoz düzeylerinde ise belirgin düzeylerde artış tespit edildi. Motor fonksiyon test bulgularında, kavrama gücü ve denge testi bulgularında cerrahi gruplarda cerrahi işlem sonrasında anlamlı azalma tespit edildi. Siyatik fonksiyon indeksi (SFİ) düzeyi cerrahi

gruplarda cerrahi işlem sonrasında %93 oranında azalırken, tedavi sonunda %74 oranında yüksek düzeyde anlamlı artış belirlendi ($p<0,05$). EMG verileri grup içi ve gruplara arasında cerrahi gruplarda cerrahi işlem sonrası anlamlı olarak artan latans, bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) toplam yanıt süresi tedavi süreci sonunda düşüşü, cerrahi işlem sonrasında azalan izotonik kasılma gücünün tedavi süreci sonunda artışı anlamlı bulundu ($p<0,05$). EEG verileri ortalama güç potansiyeli frontal bölgede cerrahi işlem sonrasında BC ve MKH+B gruplarında anlamlı olarak azalırken, A-MKH ve G-MKH gruplarında anlamlı artış, parietal ve oksipital bölgelerde cerrahi gruplarda sinir hasarı öncesine göre tedavi sonunda anlamlı düşüş ve EEG amplitüdlerinde belirgin düzeyde azalma tespit edildi. EKG’de artan taşikardiye bağlı olarak sinir hasarı sonrasında cerrahi gruplarda QT, QTc ve R-R intervalleri sürelerinde anlamlı azalmalar belirlendi. Histopatolojik ve immunofloresan bulgularında cerrahi gruplar arasında aksonal atrofi, demiyelinizasyon, dejenerasyon ve nekroz oluşumunun BC grubunda en yüksek düzeyde, MKH+B grubunda ise en düşük düzeyde olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Deney grupları arasında en yüksek apoptozis düzeyinin tespit edildiği grup BC olurken, en düşük apoptozis MKH+B grubunda tespit edildi ($p<0,05$). Borik asit uygulanan Bİ ve BC gruplarına kıyasla MKH ile borik asit kombinasyonu uygulanan grupta (MKH+B) serum NF-kB düzeyleri anlamlı düzeyde ($p<0,05$) artış gösterdi. Sonuç olarak; borik asit ve mezenkimal kök hücre uygulanan gruplarda sinir rejenerasyonu, reinnervasyonu, kasılma performansı ve motor fonksiyonlarda iyileşme ile nörolojik ve histopatolojik açılardan olumlu etkiler gözlemlendi. Bulgularımız doğrultusunda, MKH uygulamalarının rejenerasyondaki olumlu etkilerinin borik asit desteği ile artırılabilceği değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Siyatik sinir yaralanması; Borik asit; Mezenkimal kök hücre; Elektrofizyoloji; Apoptozis; Sıçan

**THE EFFECT OF BORIC ACID (SODIUM TETRABORATE) AND
MESENCHYMAL STEM CELL (MSC) APPLICATIONS ON NERVE TISSUE
HEALING IN SCIATIC NERVE DAMAGE**

Muhammed AKTOPRAK

**Erciyes University, Institute of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department
of Physiology, PhD Thesis, November 2022**

Supervisor: Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM

ABSTRACT

In the present study, the potential therapeutic effects of boric acid and mesenchymal stem cell applications against experimental sciatic nerve injury in rats were investigated. After obtaining Erciyes University (ERU) EthHS Committee Approval and ERU Scientific Research Projects (BAP) Unit support (TDK-2020-10073), 2-3 months old (weighing 200-300 g) male Wistar Albino rats (36) were used. Six groups (n=6) were randomly assigned. The groups were: (I)-Control (C), (II)-Boric acid Intact (BI), (III)-Boric acid Surgical (BC), (IV)-Acute Mesenchymal Stem Cell (MSC-A), (V)-Delayed Mesenchymal Stem Cell (MSC-D) and (VI)-Mesenchymal Stem Cell+Boric Acid (MSC+BA). Experimental sciatic nerve injury in rats was performed surgically under anesthesia and by neurotmesis-type (oblique incision) degeneration of the sciatic nerve. The free nerve endings (proximal and distal) of the sciatic nerve were brought end-to-end and repaired with epineural suture, biceps muscle, and skin suture. After dressing, the rats were allowed to heal at room temperature for seven days. Boric acid (100 mg/kg) was administered intragastrically at 0, 24, 48 and 72 hours after injury. Mesenchymal stem cell (MSC) applications obtained from 14-day-old rat adipose tissue (36 million): Groups IV and VI were administered immediately after the injury and group V was administered two doses (2×10^6 pieces/0.5ml) to the damaged sciatic nerve area every 24 hours 14 days later. Physical (body length, body weight, body mass index (BMI)), physiologic (body temperature, blood glucose and oxygen saturation) and motor function parameters (balance test, grip test and sciatic function index) were determined periodically. Electrophysiologic parameters EMG, EEG, ECG and gastrocnemius muscle isotonic contraction strength were measured and evaluated before, after and 14 days after neural injury. Venous blood samples obtained from the experimental animals were analyzed for growth factors (Nuclear Factor Kappa B: NF- κ B, Brain-Derived Growth Factor: BDNF, Neurotrophin-3: NT-3) and cytokines; Interferon Gamma (IFN- γ), Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-HSF), Interleukin-1Alpha (IL-1 α), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-18 (IL-18), Interleukin-12p70 (IL-12p70), Interleukin-17A (IL-17A) and Interleukin-33 (IL-33) were determined. All data obtained during the experiment were evaluated in a computer with SPSS 22.0 package program and $p < 0.05$ was accepted as a statistical significance level. Our study findings showed that body weight and BMI levels decreased

significantly and blood glucose levels increased significantly after experimental nerve injury in rats. There was a significant decrease in motor function test findings, grip strength and balance test findings in the operated groups after the surgical procedure. Sciatic function index (SFI) level decreased by 93% in the operated groups after the surgical procedure and increased significantly by 74% at the end of the treatment ($p<0.05$). According to EMG data, a significant increase in latency in the operated groups after the surgical procedure within and between groups, a significant decrease in the total response time of the compound muscle action potential (CMAP) at the end of the treatment period, and a significant increase in the isotonic contraction strength at the end of the treatment period after the surgical procedure were found to be significant ($p<0.05$). According to the EEG data, a significant decrease in the BC and MSC+BA groups after the surgical procedure in the frontal region in the mean power potential, a significant increase in the MSC-A and MSC-D groups, a significant decrease in the parietal and occipital regions at the end of the treatment compared to before nerve damage in the operated groups and a significant decrease in the EEG amplitudes has been observed. Significant decreases in QT, QTc and R-R interval were detected durations in the operated groups after nerve injury due to increased tachycardia in the ECG. According to histopathological and immunofluorescent findings, axonal atrophy, demyelination, degeneration and necrosis formation among operated groups were highest in BC group and lowest in MSC+BA group ($p<0.05$). Among the experimental groups, the highest level of apoptosis was detected in the BC group, while the lowest apoptosis was detected in the MSC+BA group ($p<0.05$). Serum NF- κ B levels in the group treated with the combination of MSC and boric acid (MSC+BA) were significantly ($p<0.05$) increased compared to the BI and BC groups treated with boric acid. In conclusion, positive effects in motor functions in terms of neurological and histopathological and improvement in nerve regeneration, reinnervation, and contraction performance in the groups treated with boric acid and mesenchymal stem cells were observed. In line with our findings, it was evaluated that the positive effects of MSC applications on regeneration could be increased with boric acid supplementation.

Keywords: Sciatic nerve injury; Boric acid; Mesenchymal Stem Cell; Electrophysiology; Apoptosis; Rat.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
KISALTMALAR	xx
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	9
2.1. SİNİR SİSTEMİ GELİŞİMİ	9
2.2. SİNİR LİFLERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	10
2.2.1. Sinir Liflerinde İletim.....	12
2.3. SİYATİK SİNİR ANATOMİSİ	13
2.3.1. Siyatik Sinir Gelişimi	15
2.4. PERİFERİK SİNİRLERDE YARALANMA	16
2.4.1. Periferik Sinir Yaralanma Şekilleri	16
2.5. PERİFERİK SİNİR DEJENERASYONU VE REJENERASYONUNDA MEYDANA GELEN DEĞİŞİMLER	22
2.5.1. Histopatolojik Değişimler	22
2.5.2. Sinir Hasarında Kaslarda Oluşan Değişimler.....	24
2.5.3. Elektrofizyolojik Değişimler	25
2.5.4. Rejenerasyonda Etkili Faktörler	29

2.6. SİNİRLERDE HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	30
2.6.1. Elektrofizyolojik Değerlendirme	30
2.6.2. Histopatolojik Değerlendirme	33
2.7. KÖK HÜCRELER	34
2.7.1. Kök Hücre Nedir?.....	34
2.7.2. Kök Hücre Tipleri ve Kaynakları	38
2.7.3. Mezenkimal Kök Hücrelerin Etkileri	47
2.8.BOR.....	49
2.8.1.Bor Toksisitesi ve Tolerans Mekanizmaları.....	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1. DEMİRBAŞ CİHAZLAR VE DONANIMLAR	55
3.2. SARF MALZEMELER, KİMYASALLAR	57
3.3. YÖNTEM.....	58
3.3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	58
3.3.2. Deney Protokolleri.....	60
3.3.3. Mezenkimal Kök Hücre (MKH) Protokolleri	60
3.3.4. Kök Hücrelerin İzolasyonu ve Elde Edilme Aşamaları	60
3.3.5. Mezenkimal Kök Hücre Kültürü	63
3.3.6. Mezenkimal Kök Hücrelerin Pasajlanması.....	64
3.3.7. Mezenkimal Kök Hücrelerinin Sayımı.....	64
3.3.8. Kök Hücrelerin Canlılığının Belirlenmesi.....	66
3.3.9. Mezenkimal Kök Hücrelerin Karakterizasyonu ve Akış Sitometri Analizi	66
3.3.10. Mezenkimal Kök Hücrelerin Uygulanması.....	67
3.3.11. Mezenkimal Kök Hücrelerin Saklanması.....	69
3.3.12. Mezenkimal Kök Hücrelerin Soğuk Zincirden Çıkarılması.....	70
3.3.13. Siyatik Sinirinde Deneysel Hasar Oluşturulması	70

3.3.14. Borik Asit Hazırlanması ve Uygulaması	72
3.3.15. Deneklerin Fiziksel ve Fizyolojik Özelliklerinin Belirlenmesi...	73
3.3.16. Sıçanlarda Elektrofizyolojik Veri Eldesi Yöntemleri.....	80
3.3.17. Sonlandırma Periyodu	84
3.3.18. Kan Örneklerinin Analizi	85
3.3.19. Elisa Kit Ölçümleri.....	86
3.3.20. Sitokin Düzeyinin Rat Multipleks Kiti ile Ölçülmesi	90
3.3.21. Ratların Siyatik Sinir Dokusunun Histopatolojik Değerlendirilmesi	96
3.4. İstatistiksel Analiz	97
4. BULGULAR.....	99
4.1. DENEKLERİN FİZİKSEL ÖZELLİK VERİLERİ	99
4.1.1. Vücut Ağırlığı Bulguları.....	99
4.1.2. Vücut Uzunluğu Bulguları	101
4.1.3. Beden Kitle İndeksi Bulguları	103
4.2. DENEKLERİN FİZYOLOJİK ÖZELLİK BULGULARI.....	104
4.2.1. Vücut Sıcaklıkları Verileri	104
4.2.2. Oksijen Satürasyon (%) Düzeyi Verileri	106
4.2.3. Kan Glukoz Düzeyi Verileri.....	107
4.2.4. Tam Kan Sayım Verileri	108
4.2.5. Kalp Atım Sayısı (Nabız) Düzeyi Verileri	121
4.2.6. Serum Nörotrofik Faktör Düzeyi Verileri	122
4.2.7. Serum Sitokin Düzeyi Verileri	126
4.3. FONKSİYONEL TEST VERİLERİ	127
4.3.1. Kavrama Test Verileri	127
4.3.2. Siyatik Fonksiyon İndeksi Test Verileri.....	1335
4.3.3. Denge Testi Verileri.....	136

4.4. ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLER	137
4.4.1.Elektrokardiyografik Verileri	137
4.4.2. Elektromiyografik Veriler	146
4.4.3. Elektroensefalografik Veriler	151
4.5. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	169
4.6. İMMUNOFLORESAN BULGULAR	176
5. TARTIŞMA	181
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	202
7. KAYNAKLAR	205
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Çaplarına göre sinir lif tipleri.....	11
Tablo 2.2.	Sinir liflerinin tipleri	12
Tablo 2.3.	Sinirsel yaralanma sınıflandırmaları	19
Tablo 2.4.	Sinirsel yaralanmalarındaki elektrofizyolojik değişiklikler	27
Tablo 3.1.	Kit komponentleri	91
Tablo 3.2.	Üst standart konsantrasyonları.....	93
Tablo 4.1a.	Deneklerin vücut ağırlıklarındaki değişiklikler.	99
Tablo 4.1b.	Deneklerin vücut ağırlıklarındaki değişiklikler.	101
Tablo 4.2a.	Deneklerin vücut uzunluğundaki değişimler.	102
Tablo 4.2b.	Deneklerin vücut uzunluğundaki değişimler.	102
Tablo 4.3a.	Deneklerin beden kitle indeks bulguları	103
Tablo 4.3b.	Deneklerin beden kitle indeks bulguları	104
Tablo 4.4a.	Deneklerin vücut sıcaklık bulguları	105
Tablo 4.4b.	Deneklerin vücut sıcaklık bulguları.....	105
Tablo 4.5a.	Deneklerin % oksijen saturasyon düzeyi bulguları.....	106
Tablo 4.5b.	Deneklerin % oksijen saturasyon düzeyi bulguları.....	106
Tablo 4.6a.	Deneklerin kan glukoz düzeyleri bulguları.....	107
Tablo 4.6b.	Deneklerin kan glukoz düzeyleri bulguları.....	108
Tablo 4.7a.	Deneklerin kan şekili elemanları düzey verileri	109
Tablo 4.7b.	Deneklerin kan şekili elemanları düzey verileri	109
Tablo 4.8a.	Deneklerin eritrositer parametre-1 düzeyi verileri.....	110
Tablo 4.8b.	Deneklerin eritrositer parametre-1 düzey verileri.....	111
Tablo 4.9.	Deneklerin eritrositer parametre-2 düzey verileri.....	112
Tablo 4.10.	Deneklerin eritrositer parametre-3 düzey verileri.....	113
Tablo 4.11.	Deneklerin lökositler düzey verileri.....	114

Tablo 4.12. Deneklerin lökositler düzey verileri.....	115
Tablo 4.13a. Deneklerin lökositler düzey verileri.....	117
Tablo 4.13b. Deneklerin lökositler düzey verileri.....	117
Tablo 4.14a. Deneklerin trombositler düzey verileri	118
Tablo 4.14b. Deneklerin trombositler düzey verileri	120
Tablo 4.15a. Deneklerin nabız sayısı düzey verileri	121
Tablo 4.15b. Deneklerin nabız sayısı düzey verileri.....	122
Tablo 4.16a. Serum nörofaktör absorbands (nm) düzey verileri	123
Tablo 4.16b. Serum nörofaktör absorbands (nm) düzey verileri	123
Tablo 4.17a. Serum nörofaktör protein (ng/ml) düzey verileri.....	124
Tablo 4.17b. Serum nörofaktör protein (ng/ml) düzey verileri.....	125
Tablo 4.18a: Deneklerin sitokin düzey verileri.....	126
Tablo 4.18b: Deneklerin sitokin düzey verileri	127
Tablo 4.19a: Deneklerin kavrama testi-1 verileri.....	129
Tablo 4.19b. Deneklerin kavrama testi verileri.....	128
Tablo 4.20a. Deneklerin kavrama testi-2 verileri.....	129
Tablo 4.20b. Deneklerin kavrama testi-2 verileri	130
Tablo 4.21. Deneklerin Siyatik Fonksiyon İndeks (SFI) verileri	133
Tablo 4.22a. Deneklerin denge testi verileri.....	135
Tablo 4.22b. Deneklerin denge testi verileri	135
Tablo 4.23. Deneklerin EKG (P dalgası) verileri	137
Tablo 4.24. Deneklerin EKG (QRS dalgası) verileri	138
Tablo 4.25. Deneklerin EKG (T dalgası) verileri.....	139
Tablo 4.26. Deneklerin EKG (QT) verileri	140
Tablo 4.27. Deneklerin EKG (HR) verileri	140
Tablo 4.28. Deneklerin EKG (RR) verileri	141

Tablo 4.29. Deneklerin EKG (QTc) verileri	142
Tablo 4.30. Deneklerin EKG (PRS) verileri	143
Tablo 4.31. Deneklerin EKG (PRI) verileri	144
Tablo 4.32. Deneklerin EKG (ST) verileri	145
Tablo 4.33. Deneklerin EKG (TP) verileri	146
Tablo 4.34. Deneklerin sağ arka bacak latans (ms) verileri	147
Tablo 4.35. Deneklerin sol arka bacak latans (ms) verileri	148
Tablo 4.36. Deneklerin Sağ arka bacak BKAP toplam yanıt süresi verileri	148
Tablo 4.37. Deneklerin sol arka BKAP toplam yanıt süresi verileri	149
Tablo 4.38. Deneklerin sağ arka bacak izotonik kasılma gücü verileri	150
Tablo 4.39. Deneklerin sol arka bacak izotonik kasılma gücü verileri	151
Tablo 4.40. Deneklerin EEG frontal genlik verileri (5-100Hz)	151
Tablo 4.41. Deneklerin EEG frontal minimum verileri (5-100Hz)	153
Tablo 4.42. Deneklerin EEG frontal maksimum verileri (5-100Hz)	154
Tablo 4.43. Deneklerin EEG frontal güç verileri (5-100Hz)	155
Tablo 4.44. Deneklerin EEG parietal genlik verileri (5-100Hz)	156
Tablo 4.45. Deneklerin EEG parietal minimum verileri (5-100Hz)	158
Tablo 4.46. Deneklerin EEG parietal maksimum verileri (5-100Hz)	159
Tablo 4.47. Deneklerin EEG parietal güç verileri (5-100Hz)	161
Tablo 4.48. Deneklerin EEG oksipital genlik verileri (5-100Hz)	163
Tablo 4.49. Deneklerin EEG oksipital minimum verileri (5-100Hz)	164
Tablo 4.50. Deneklerin EEG oksipital maksimum verileri (5-100Hz)	166
Tablo 4.51. Deneklerin EEG oksipital güç verileri (5-100Hz)	167
Tablo 4.52. Siyatik sinir dokusunda gözlenen histopatolojik bulguların skorlanması.	170
Tablo 4.53. Siyatik sinir dokusunda gözlenen İmmunofloresan bulguların skorlanması	177

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Nörotmezis: Periferik sinir kopması	20
Şekil 2.2.	Aksonotmezis: Akson hasarı	21
Şekil 2.3.	Nöropraksi görünümü: sinir iletiminde fonksiyonel bloklanma	22
Şekil 2.4.	Bileşik kas aksiyon potansiyeli bileşenleri (BKAP).....	33
Şekil 2.5.	Döllenmiş yumurta (Zigot); totipotent.....	35
Şekil 2.6.	Kök hücre tipleri ve farklılaşması.....	38
Şekil 2.7.	Kök hücre çeşitleri	40
Şekil 2.8.	İndüklenmiş pluripotent hücre	41
Şekil 2.9.	Hematopoetik kök hücrelerin hiyerarşisi	44
Şekil 2.10.	Yağ doku kökenli (AHSC) MKH' lerinin multipotent özelliği görülmetedir.....	47
Şekil 2.11.	MKH' lerin, beynin farklı hücrelerini uyarıcı (+) veya inhibe edici (-) etkileri.	47
Şekil 3.1.	Sıçanlardan yağ doku kök hücresi izalasyonu	61
Şekil 3.2.	Yağ dokusunun ışık mikroskopunda histo-morfolojik görüntüsü..	62
Şekil 3.3.	Steril (Laminar) kabin: Yağ doku kökenli mezenkimal kök hücrelerinin pasajlama işlemleri gerçekleştirildi.	62
Şekil 3.4.	Sıçan yağ dokusundan mezenkimal kök hücre elde etme işlem sırası	62
Şekil 3.5.	Yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin flaska ekimi.....	63
Şekil 3.6.	Mezenkimal kök hücrelerin (MKH) mikroskopik görüntüsü.	63
Şekil 3.7.	Mezenkimal kök hücrelerin mikroskop görüntüsü..	64
Şekil 3.8.	Mezenkimal kök hücre sayımı:.....	65
Şekil 3.9.	Trypan mavisi ile boyanan hücreler.....	66
Şekil 3.10.	Çalışma protokolünde yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücre (YDMKH) uygulamak için belirlenen enjeksiyon günleri	68

Şekil 3.11.	Siyatik sinir hasarının oluşturulması ve mezenkimal kök hücre uygulama görüntüleri.....	69
Şekil 3.12.	Mezenkimal kök hücrelerinin soğuk zincir öncesi mikroskop görüntüsü (10x20).....	70
Şekil 3.13.	Soğuk zincirden çıkarılarak çözündürülme işlemi sonrası kök hücrelerin mikroskop görüntüsü (10x20).....	70
Şekil 3.14.	Siyatik sinir aksonunda hasar oluşturulması.....	71
Şekil 3.15.	Hasarlanan siyatik siniri aksonunun onarımı.....	72
Şekil 3.16.	Sıçanlara 16G-gavaj ile intragastrik Borik asit uygulaması	73
Şekil 3.17.	Fizik profil özelliklerinin belirlenmesi	73
Şekil 3.18.	Sıçanların ağırlık ve boy uzunluğu ölçümleri.....	74
Şekil 3.19.	Sıçanların anal bölgesinden vücut sıcaklığının ölçümü.....	75
Şekil 3.20.	Kan glukoz düzeyinin belirlenmesi	75
Şekil 3.21.	Deneklerin % Oksijen Satürasyon düzeyinin ve nabızlarının belirlenmesi.....	76
Şekil 3.22.	Denge çubuğu ile balance beam testi ölçümü.....	76
Şekil 3.23.	Kavrama testi skora sistemi.	77
Şekil 3.24.	Arka ekstremitelerde kavrama gücü ölçümü	78
Şekil 3.25.	Yürüme analizi düzeneğin ve sıçanların ayak izlerinin alınması.	78
Şekil 3.26.	Siyatik fonksiyon indeksi hesaplaması için ayak izlerinde bakılan parametreler	79
Şekil 3.27.	Elektrofizyolojik ölçümler için kullanılan MP 36 Biopack Sistem.....	80
Şekil 3.28.	Sıçanlarda EMG ölçümü.....	81
Şekil 3.29.	Tek (single) uyarı ve kayıt görüntüsü	82
Şekil 3.30.	Sıçanlarda elektrot bağlantısı ve EEG ölçümü	83
Şekil 3.31.	Sıçanlarda elektrokardiyogram kaydı	84
Şekil 3.32.	Ratlardan anestezi altında kan örneklerinin alınması.	85
Şekil 3.33.	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ölçümü için yapılan seri dilüsyonlar.....	87

Şekil 3.34.	Nörotrofin-3 ölçümü için yapılan seri dilüsyonlar	88
Şekil 3.35.	Nükleer faktör kappa-B ölçümü için yapılan seri dilüsyonlar	89
Şekil 3.36.	Elisa kitleri ve okuma işlemleri aşamaları:.....	90
Şekil 3.37.	Filtre plate için tahlil prosedürü.....	95
Şekil 3.38.	Sitokin Kit Analizinde kullanılan malzemeler.....	96
Şekil 4.1.	Deneklerin monosit (%) düzeylerinin hasar öncesi (1.gün) ve sinirsel hasar sonrası (28.gün) karşılaştırılması	116
Şekil 4.2.	Deneklerin bazofil (%) düzeyleri hasar öncesi (1.gün) ve sinirsel hasar sonrası (28.gün) karşılaştırılması	116
Şekil 4.3.	Deneklerin immature granulosit (%) düzeyleri hasar öncesi ve sonu karşılaştırması	118
Şekil 4.4.	Platekrit (%) düzey verileri hasar öncesi (1.gün) ve sinirsel hasar sonrası (28.gün) karşılaştırması.	121
Şekil 4.5.	Deneklerin hasar öncesi ve hasar sonrası NF- κ B (nm) düzeylerinin karşılaştırılması.....	124
Şekil 4.6.	Deneklerin hasar öncesi ve sinirsel hasar sonrası NF- κ B (ng/ml) düzeylerinin karşılaştırılması	126
Şekil 4.7.	Deneklerin hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası kavrama gücü verilerinin karşılaştırılması	128
Tablo 4.19.	Deneklerin kavrama testi-1 verileri	128
Şekil 4.8.	Hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası siyatik fonksiyon indeks düzeyleri.....	134
Şekil 4.9.	Siyatik sinir doku, K grubu, normal histolojik görünüm, H&E, Bar: 100 μ m.	170
Şekil 4.10.	Siyatik sinir doku, K grubu, normal histolojik görünüm, H&E, Bar: 20 μ m (H&E: Hematoksilen ve Eozin boyama)	171
Şekil 4.11.	Siyatik sinir doku, Bİ grubu, normal histolojik görünüm, H&E, Bar: 100 μ m.	171
Şekil 4.12.	Siyatik sinir doku, Bİ grubu, normal histolojik görünüm, H&E, Bar: 20 μ m.	172
Şekil 4.13.	Siyatik sinir doku, BC grubu, şiddetli düzeyde nöronlarda dejenerasyon ve nekroz, H&E, Bar: 100 μ m.....	172

Şekil 4.14.	Siyatik sinir doku, BC grubu, şiddetli düzeyde nöronlarda dejenerasyon ve nekroz, damarlarda dilatasyon, nöronal aralıklarda genişleme, H&E, Bar: 20µm.	173
Şekil 4.15.	Siyatik sinir doku, A-MKH grubu, nöronlarda orta düzeyde dejenerasyon ve nekroz, sinirler arası aralıkta genişleme, H&E, Bar: 100µm.	173
Şekil 4.16.	Siyatik sinir doku, A-MKH grubu, nöronlarda orta düzeyde dejenerasyon ve nekroz, sinirler arası aralıkta genişleme, H&E, Bar: 20µm.	174
Şekil 4.17.	Siyatik sinir doku, G-MKH grubu, nöronlarda orta düzeyde dejenerasyon ve nekroz, boşluklarda dilatasyon, H&E, Bar: 100µm.	174
Şekil 4.18.	Siyatik sinir doku, G-MKH grubu, nöronlarda orta düzeyde dejenerasyon ve nekroz, boşluklarda dilatasyon, H&E, Bar: 20µm.	175
Şekil 4.19.	Siyatik sinir doku, MKH+Borik Asit grup, hafif düzeyde dejenerasyon, H&E, Bar: 100µm.	175
Şekil 4.20.	Siyatik sinir doku, MKH+Borik Asit grup, hafif düzeyde dejenerasyon, H&E, Bar: 20µm.	176
Şekil 4.21.	Siyatik sinir doku, K grubu, negatif apoptozis ekspresyonu, IF-TUNEL, Bar: 200µm.	177
Şekil 4.22.	Siyatik sinir doku, Bİ grubu, negatif apoptozis ekspresyonu, IF-TUNEL, Bar: 200µm.	178
Şekil 4.23.	Siyatik sinir doku, BC grubu, çok şiddetli düzeyde apoptozis ekspresyonu, IF-TUNEL, Bar: 200µm.	178
Şekil 4.24.	Siyatik sinir doku, A-MKH grubu, orta düzeyde apoptozis ekspresyonu, IF- TUNEL, Bar: 200µm.	179
Şekil 4.25.	Siyatik sinir doku, G-MKH grubu, orta düzeyde apoptozis ekspresyonu, IF- TUNEL, Bar: 200µm.	179
Şekil 4.26.	Siyatik sinir doku, MKH+B grubu, hafif düzeyde apoptozis ekspresyonu, IF- TUNEL, Bar: 200µm.	180

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AD	: Anlamlı Değil
ADSC	: Adiposit (Yağ) Doku Kökenli Kök Hücre
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Sistem Yetersizliği Sendromu
A-MKH	: Akut Mezenkimal Kök Hücre
BA	: Bazofil
BBT	: Balance Beam Testi, Denge Testi
BC	: Borik Cerrahi
BDNF	: Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü
Bİ	: Borik İntakt
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü-Beta
BKAP	: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
BSP	: Kemik Sialoprotein
°C	: Santigrad Derece
CD-11b	: Farklılaşma Kümesi-11b
CD-14	: Farklılaşma Kümesi-14
CD-19	: Farklılaşma Kümesi-19
CD-34	: Farklılaşma Kümesi-34
CD-45	: Farklılaşma Kümesi-45
CD-73	: Farklılaşma Kümesi-73
CD-79	: Farklılaşma Kümesi-79
CD-90	: Farklılaşma Kümesi-90
CD-105	: Farklılaşma Kümesi-105
CFU-F	: Fibroblast Kolonisi Yapan Birim

CNTF	: Siliyer Nörotrofik Faktör
CO₂	: Karbon Dioksit
COLI	: Kollojen Tip-1
CXCL-12	: Kemokin-12
DEKAM	: Deneysel Klinik Araştırma Merkezi
DMEM	: Dulbeccoo's Modified Eagle Media, Kültür Besiyeri
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (W.H.O.)
DU-145	: Prostat Kanseri Hücre Hattı
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetik Asit
EEG	: Elektroensefalogram
EIT	: Hasarlı ayakta ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe
EKG	: Elektrokardiyogram
EKH	: Embriyonik Kök Hücresi
EMG	: Elektromiyografi
EO	: Eozinofil
EPL	: Hasarlı ayakta topuktan üçüncü ayak parmağına olan mesafe
ETS	: Hasarlı ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe
ERÜHADYEK	: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu
FBS	: Fetal Sığır Serumı
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FGF-8	: Fibroblast Büyüme Faktörü-8
FGF-20	: Fibroblast Büyüme Faktörü-20

FL	: Femtolitre
G-CSF	: Granülosit Uyarıcı Faktör
GDNF	: Glial Kaynaklı(türevli) Büyüme Faktörü
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
G-MKH	: Geç Mezenkimal Kök Hücre
gr	: Gram
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre
HLA-DR	: İnsan Lökosit Antijen Yüzey Belirtecisi
Hz	: Hertz, Frekans Birimi
IFN Gama	: İnterferon Gama
IG	: İmmatüre Granülosit
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL	: İnterlökin
IPs	: İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücre
ISCT	: Uluslararası Hücre Terapi Birliği
K	: Kontrol
KGD	: Kan Glikoz Düzeyi
K-MKH	: Kemik İliği Kaynaklı Kök Hücre
KT-1	: Kavrama Testi-1
KT-2	: Kavrama Testi-2
LNCaP	: Androjen Bağımlı Prostat Kanseri Hücre Hattı
LT-HKH	: Long Term (uzun süreli) Hematopoetik Kök Hücre
LY	: Lenfosit

MCH	: Kan Hücresinde Ortalama Hemoglobin
MCHC	: Ortalama kan Hücresi Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama kan Hücresi Hacmi
mg	: Miligram
ms	: Mili Saniye
MKH	: Mezenkimal Kök Hücre
MKH+B	: Mezenkimal Kök Hücre + Borik Asit
MO	: Monosit
MPP	: Multipotent Projenitör Hücre
mV	: Mili Volt
ND	: Nabız Düzeyi
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NIT	: Normal ayakta ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe
NPL	: Normal ayakta topuktan üçüncü ayak parmağına olan mesafe
NRBC	: Çekirdekli Eritrosit
NT-3	: Nörotrofin-3
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
NTS	: Normal ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe
NK	: Natural Killer, Doğal Katil Hücreler
OCN	: Osteokalsin
OPN	: Osteopontin
OS	: Oksijen Satürasyonu
PBS	: Fosfat Tuz Solüsyonu

PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
PEH	: Projenitör Endotelial Hücresi
P-LCR	: Büyük Trombosit Hücresi oranı
PLT	: Platelet
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
SD	: Standart Sapma
SFİ	: Siyatik Fonksiyon İndeksi
SH	: Schwann Hücresi
S	: Saniye
SNAP	: Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli
ST-HKH	: Short Term (kısa süreli) Hematopoetik Kök Hücre
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TGF Beta	: Beta Büyüme Faktörü Dönüştürücüsü
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
X$\pm$SH	: Ortalama $\pm$ Standart Hata
V	: Volt
VS	: Vücut Sıcaklığı
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
YDMKH	: Yağ Doku Kökenli Mezenkimal Kök Hücre
YKH	: Yekişkin Kök Hücre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan hayatının artan karmaşası ve bireylerin değişen oranlarda fiziksel aktiviteler yapması günümüzde giderek yaygınlaşan sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu sağlık sorunları arasında periferik sinir hasarları da yer almaktadır. Günlük faaliyetlerde başta travmalar, trafik kazaları, iş kazaları, ateşli silah yaralanmaları, düşmeler, enfeksiyonlar, traksiyonlar, cerrahi girişimler ve birçok nedenle oluşabilen kompresyonlar, ezilmeye bağlı yaralanmalar, kimyasal maddeler ve inflamatuvar durumlar periferik sinirlerde; özellikle siyatik sinirinde hasara neden olmaktadır. Yeterli ve gerekli rehabilitasyon yöntemlerinin uygulanmaması ve tedavi edilmemesi durumunda ise kalıcı sakatlıklar ile ekstremiteler sekelleri ortaya çıkmaktadır (Lawrence, 2000; Akbaş, 2014).

Uzun seyirli olmaları nedeniyle diğer sinirlere oranla periferik sinirler çok daha sık travmaya maruz kalmaktadırlar. Son yıllarda travma ve kaza kaynaklı sinir hasarlarına neden olan olaylara daha sık rastlanmaktadır. Periferik sinir yaralanmaları genel olarak operasyonel müdahale gerektiren ve cerrahisyon öncesi ve sonrasında morbiditede artışlara neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Ayrıca operasyon sonrası iyileşme süresi uzun sürer. Mevcut tedavi yöntemleri ile bu hasarları tam olarak geri döndürmek mümkün görülmemekte ve sonuçta bireylerde iş gücü kayıplarına neden olduğu bildirilmiştir (Hu J ve ark,2007). Yapılan bir çalışmada yılda 100.000 kişinin 13-23'ünde periferik sinir hasarı olduğu bildirilmiştir (Taylor ve ark, 2008). Literatürde bu bilgiyi destekleyen travma hastalarında periferik sinir yaralanma oranının %2,8'e ulaştığı ayrıca bu hastaların %50' sinden fazlasının tedavi sonrası normal motor ve duyu işlevlerini geri kazanamadığı bildirilmiştir; (Scholz ve ark.2011; Grinsell D.ve Keating

CP, 2014). Periferik sinir sistemi (PSS), sadece merkezi sinir sistemi ile çevresel hedef organlar arasında uyarı iletimi taşıma yapmasının yanı sıra motor fonksiyonlarda, duyu fonksiyonlarda ve otonom fonksiyonlarda da düzenleme görevleri görmektedir. Demet halindeki periferik sinirlerin motor, duyu ve otonom sinir lifleri vardır (Akbaş, 2014; Smith, 2006).

Periferik sinir sistemi hücreleri nöron hücreleri ve Schwann hücrelerinden oluşmaktadır. Sinir hücreleri olan nöronun hücre gövde kısmı yani soması ve bu bölgeden uzayan akson kısmı bulunmaktadır. Schwann hücreleri ise nöronun akson kısmı üzerinde peş peşe olacak şekilde yerleşerek miyelinizasyon yaparak aksonun etrafını miyelin kılıfı ile kuşatırlar. Ayrıca peş peşe yerleşmiş olan Schwann hücreleri arasında miyelin bulunmayan boğum bölgeleri bulunur bu bölgeler ranvier boğumu olarak adlandırılmaktadır. Miyelin kılıf aksonu izole ederek impuls taşıma hızını artırmasının yanı sıra çevresel faktörlerden etkilenmesini önlemektedir (Akbaş, 2014).

Periferik sinirlerde oluşan yaralanmalarda, bu sinirlerin çevresel dokular ile etkileşim içinde oluşu nedeni ile birden çok doku hasarına daha sık rastlanılmaktadır. Hasar sonrasında yirmi dört saat içinde proksimal aksonlarda Schwann hücrelerinin bazal laminasında yeni filizlerin oluşumu ile aksonlar yenilenmektedir. Aksonların yenilenmesinde aksonal miyelinizasyon, akson çapında artış ve onarılan sinirin olgunlaşması görülmektedir. Fonksiyonel reinnervasyon, aksonların hedef organlarına ulaşana kadar yeniden innerve olmasını gerektirir (Smith, 2006).

Memeliler ve tabii ki insanlarda mevcut bilgilere göre nöronların bölünme yetenekleri bulunmaz ve bu nedenle nöronlarda hasar sonucunda oluşan ileri fonksiyon kayıpları geri dönüşsüzdür. Ancak oluşan hasarlar nöronun somasını içermiyorsa nöronun uzantılarında oluşan hasarlarda onarım mümkün olabilmektedir. Aksonlarda oluşan yaralanmalarda ilk başta dejenerasyon gözlemlenir bunun ardından aksonda yenilenme başlar. Bu yenilenmenin süresi ve onarım oranı hasarlı bölge ile nöron hücre gövdesi arasındaki mesafeye bağlıdır. Ayrıca aksonal hasarlanmalarda nöronun soma kısmında büyüme gözlemlenir. Bu aksonal yenilenme ve onarım sürecinde Schwann hücreleri ve farklı glia hücrelerince salgılanan ve nörotrofin olarak adlandırılan büyüme faktörü, onarım ve yenilenme sürecini yönetir. Ayrıca bazı yaralanmalarda sinaptik

bağlantılarında kaybedildiği gözlenmiş buna karşın yetişkinlerde yenilenme sürecinde kaybedilen sinaptik bağlantıların tekrar oluşturulduğu gösterilmiştir. (Danielsen ve Varon 1995). Ayrıca siyatik sinir hasarı sonrasında plazma nitrik oksit, malondialdehit düzeyleri ve Glutasyon düzeyleri etkilenecek oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir (Kuzey-Kestane ve ark, 2020).

Periferik sinir yaralanmalarının, alt ekstremitelerde sıklıkla siyatik sinir, peroneal sinir ve nadiren tibial ve femoral sinirlerde görüldüğü belirtilmiştir. (Lawrence ve Robinson, 2000; Akbaş, 2014). Periferik sinir büyüklüğü sebebi ile sıçan siyatik siniri, periferik sinir rejenerasyonunda ve muhtemel terapötik yaklaşımlarla bağlantılı çalışmalarda sıklıkla tercih edilen sinir hasarı modelleri oluşturmaya uygun bir sinirdir (Gärtner ve ark, 2012; Haapaniemi ve ark, 1998).

Bu çalışmada literatüre uygun olarak deneysel siyatik sinir hasarı oluşturulmuştur.

Wallerian dejenerasyonu, hücre gövdesinin dışında aksonun ezilmesi veya kesilmesi sonucu oluşan bir sinir hasar tipidir. Aksonal hasar sonrasında distal segmentteki aksonlar, hücre gövdelerinin metabolik kaynaklarından yararlanamaması sonucu olarak bozulma ile lezyon oluşumu başlar. Aksonların dejenerasyonu ve miyelinin parçalanması, daha sonra Schwann hücrelerinin çoğalmasını, makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin toplanması (hücre döküntülerini ve miyelini ortadan kaldırarak) ve dokuların yeniden yapılandırılması meydana gelir (Ünlühırcı ve ark, 2007). Aksonal rejenerasyonda, yaralanmadan sonraki 24 ila 36 saatte, rejenere aksonların filizlenmeye başladığı ileri sürülmüştür. Rejenerasyonun hızı; hastanın yaşına, skar oluşumunun varlığına, iki sinir ucunun yakınlığına ve yaralanma derecesine bağlıdır. Komplet lezyonlarda, motor fonksiyonunun geri kazanılmasının kasın bütünlüğüne bağlı olduğu gösterilmiştir. Kasların yaralanma sonrası 18 ila 24 ay reinnervasyon için uygun kaldığı ileri sürülmektedir. Bu sürede, atrofi ve fibroz nedeniyle, motor nöronun akson büyümesinin işe yaramadığı ve brakial pleksus lezyonlarında, cerrahi greftleme çok iyi yapılsa bile, el fonksiyonunun iyileşmesinin gerçekleşmeyeceği belirtilmiştir. Ayrıca duyu fonksiyonunun iyileşmesinin, motor iyileşmeden daha uzun süreceği ileri sürülmüştür (Lawrence, 2000).

Periferik sinir hasarı, sinir dokusu kaybı şiddetliyse ve defekt yaygınsa kopan aksonların distal dejenere sinire dönüşmesini kolaylaştırmak için cerrahi onarım ile sinir rekonstrüksiyonu yapılması gerektiği ileri sürülmüştür. Mikrocerrahi müdahale ile proksimal ve distal güdükleri yeniden birleştirerek, büyüyen aksonların hedeflerine uygun şekilde yönlendirilmesini kolaylaştırmak için fasiküllerle eşleşmeleriyle çalıştığı ileri sürülmüştür. Yaralanma sonrası sinir rejenerasyonu üzerinde olumlu etkileri olan en yaygın çalışılmış büyüme faktörleri olarak sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), fibroblast büyütmü faktör (FGF), glia kaynaklı nörotrföfik faktör (GDNF) ve nörotrofin türevleri (NT-3, NT-4, NT-5) en çok çalışılan büyüme faktörleridir. Periferik sinir rejenerasyonu için kullanılan ana hücre tipleri olarak, Schwann hücreleri, mesenkimal kök hücreleri, immunosupresyon ve immunofilinlerin kullanıldığı literatürde ileri sürülmüştür (Nicholas ve ark.; 2005).

Bu çalışmamızda deneysel siyatik hasarlanma sonrasında aksonda oluşturulan tam kesi ile siyatik sinir aksonunun tam olarak ayrılması sağlandı. Akson rejenerasyonunun gerçekleşebilmesi için mikrocerrahi ile onarım gerçekleştirildi. Sinir rejenerasyonunu belirlemek için literatürde sıkça kullanılan nörotrofik faktörlerden BDNF, NF-Kappa B ve NT-3 ölçümü ELİSA kitleri yardımı ile yapılarak araştırıldı.

Değişik dokusal kaynaklardan elde edilebilen kök hücrelerin çeşitli doku ve organlardaki hasarları geri döndüren geleceğin tedavi yöntemleri arasında olacağı öngörülmektedir. Kök hücreler; kendini yenileme, farklı hücrelere farklılaşma yetkinliği, klon oluşturma yeteneği olan hücrelerdir. Bu hücreler az sayıda bulunmalarının yanı sıra yaşam boyunca belli bir miktarda bölünmektedirler. Bölünme sonrasında sayılarının korunduğu görülmektedir. Kök hücreler bölündükten sonra oluşan hücrelerden en az birisi yine kök hücre olarak kalmaya devam etmektedir. Kök hücreler bölünmeler sonrasında çoğu zaman farklı dokulara dönüşecek olan transit hücreleri oluştururlar. Ayrıca kök hücrelerin normal zamanlarda yavaş süren bölünmeleri yaralanma durumlarında hızlanarak yoğun bölünme sürecine geçtikleri bilinmektedir. Canlı dokularda en uzun süre bulunan yani uzun ömürlü olan kök hücreler hayat boyu varlıklarını sürdürmekteyken organizmanın yaşlanmasına bağlı

olarak kök hücre sayısında da belli oranda azalma olduğu bilinmektedir (Venkatamarana ve ark, 2010; Kocacan, 2014)

Son yıllarda birçok çalışmada kullanılan ve yüksek derecede potansiyeli olan mezenkimal kök hücreleri (MKH), birçok dejeneratif bozukluklarda tedavi amaçlı kullanılmakta ve sonuçların umut verici olduğu bilinmektedir. Mezenkimal kök hücreler (MKH) kendini yenileyebildiği gibi mezoderm kökenli birçok dokuya dönüşebilen hücrelerdir. Mezenkimal kök hücrelerin diğer bir avantajı ise transplantasyon yapılacak canlının kendisinden veya farklı bir donörden alınabilmesi yanında immünojenik bir etki oluşturmamalarıdır. Mezenkimal kök hücrelerin in vitro ortamda nöronal morfoloji göstermeleri, sinir hücreleri ile glia hücre marker ekspresyonu sağlamaları nedeni ile sinir sistemi hasarında kullanımlarını giderek artırmaktadır. Ayrıca MKH' lerinin transplantasyonu ile bu potansiyel özelliklerinden faydalanılabileceği düşünülmektedir. Kök hücrelerin aynı zamanda hasarlı hücrelerin yerini alması, nöron koruyucu etkileri, endojen hücrelerle beraber sinir rejenerasyonunu oluşumu için gerekli mikroçevrenin hazırlanmasında görev aldığı bilinmektedir. Bu özellikleri ile günümüzde çoğu nörolojik ve nörodejeneratif hastalık tedavisinde MKH transplantasyonu ile ilgili çalışmalara literatürde sıklıkla rastlanmaktadır (Venkatamarana ve ark, 2010; Venkatamarana ve ark. 2009; Parr ve ark. 2007). Yine literatürde farklılaşmanın yanı sıra kök hücrelerin hasarlı nöronlara rejenerasyon sürecinde trofik destek sağlamasının da başka bir olası mekanizma olduğu ile ilgili bilgiler yer almaktadır (Schwarz SO ve Schwarz, 2010). Kök hücre tedavisinin bazı durumlarda yeni nöron oluşumundan çok nöronal koruma ve anti-inflamatuvar özellikleri ile tedaviye katkısını gösteren bilgiler olduğu gösterilmiştir. (Einstein ve ark, 2007; Vercelli ve ark, 2008).

Bazı çalışmalarda hayvan modellerinde oluşturulan periferik sinir hasarlarında çeşitli kaynaklardan elde edilerek nöron ya da glia hücrelerine dönüşebilen mezenkimal kök hücrelerin, anatomik, histolojik, fizyolojik, nöronal fonksiyonel iyileşmeyi sağladığı, kas atrofisini önlediği, perinöral skar dokusunu ve nöropatik ağrıyı azalttığı, Schwann hücrelerine farklılaşabildiği ve ayrıca aktivitesini düzenleyerek, nörotrofik faktörleri salgılayarak (NGF, BDNF, IGF-1 ve VEGF ekspresyonu) ve miyelinizasyonu artırarak akson rejenerasyonunu, remiyelinizasyonu, angiyojenesis, nöroproteksiyon ve

nörorejenerasyonu, siyatik fonksiyon indeksini (SFI) geliştirdiği, IL-10 ve TGF-11 gibi trofik faktörlerin ve anti-enflamatuvar sitokinlerin sentezi ve salgılanmasını arttırdığı, büyüme faktörlerinin ekspresyonunu uyardığı da gösterilmiştir (Çelebi, 2013; Kocacan, 2014; Ashoura ve ark., 2015).

Bor ve bor içeren bileşiklerin insan ve hayvanların metabolizması için faydalı olduğu bir süredir bilinmektedir. Borun insan için gerekliliği bildirilmemiş olmasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından muhtemel temel bir element olarak kabul edilmektedir. Kemiklerin sağlıklı gelişimi ve steroid hormon metabolizmasında, hücre zarı bakımında görevleri bilinmektedir (Tanaka ve Fujiwara, 2008; Cui ve ark, 2004).

Hayvanlarda borun, başta birçok enzim aktivitelerinde düzenleyici olduğu, mineral ve karbonhidrat metabolizması, enerji tüketimi, embriyonik gelişimi içeren çeşitli mekanizmaları etkilediği bilinmektedir (Tanaka, 2008). Bor yoksunluğu ise kurbağalar, zebra balığı, sıçan ve fareler gibi organizmalarda üremeyi ve gelişmeyi etkiler (Kot, 2009.; Eckhert, 1998.; Fort, 1998.; Lanoue, 1998). Bu çalışmalar gibi birçok çalışma, borun yeni kullanım alanlarının giderek arttığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada borun yaraların iyileşmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Nzietchueng ve ark, 2002).

Borik asit ve bor içeren ürünler incelendiğinde; kozmetik sanayi ürünlerinde, gübrelerde, böcek öldürücülerde, ilaçlarda, gıda takviyelerinde, temizlik ve kişisel bakım ürünleri gibi dört yüzden çok üründe kullanıldığı görülmektedir. (Türkez, 2008; Hosmane, 2012; Hosmane, 2018). Borik asit ile ilgili çalışmalar toksik etkili olabileceğinin düşünülmesi nedeni ile sınırlı kalmakla beraber yapılan son çalışmalarda borik asit ve türevlerinin *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda çeşitli bor bileşiklerinin toksik olmayan özellikleri ve potansiyelleri bildirilmiştir (Alak ve ark, 2019; Türkez ve ark, 2010).

İnsanlar günlük yaşamında bor içeren farklı gıdalar tüketirler, günlük bor alımı 7 mg'a kadar ulaşabilmektedir. Meyvede, sebzede ve kabuklu yemiş ve bunların yan ürünlerinde bol bulunduğu bildirilmiştir (Chui ve ark, 2004; Baker ve ark, 2011). Sağlıklı kişilerde bor seviyesi 15 ile 80 µg/kg arasında değişmektedir (Clarke ve ark,

1987). Bor, gastrointestinal sistem üzerinden kana tamamen emilerek geçer ve vücutta borik asit formunda bulunduğu bildirilmektedir (Hunt, 1998). Borun bazı iltihabi hastalıklarda (eklem şişmesi) spesifik enzimlerin aktivitelerini baskılayarak inflamatuvar yanıtta rol aldığı bilinmektedir (Hunt, 1998). Borik asidin insanda prostat kanseri hücreleri üzerindeki olumlu etkilerini gösteren birkaç deneysel ve epidemiyolojik çalışma vardır (Barranco, 2006; Barranco, 2009; Chui ve ark, 2004).

Dünya bor rezervinin %70 ülkemizde bulunmaktadır (Helvacı, 2003). Bor rezervlerinin çok büyük kısmının ülkemizde olması nedeni ile bor ve borik asit türevleri ile ilgili çalışmaların önemi daha da artmaktadır. Literatürdeki son çalışmalardan birinde borik asit ve türevlerinin farmakolojik olarak yeni kullanım alanlarına işaret edilmektedir. Anti-enflamatuvar, antikanserojenik etkileri gösterilmiştir (Türkez ve ark, 2021). Yine başka bir çalışmada bor nitrür nanoparçacıklarının nöroprotektif özelliği olduğu ve ayrıca antioksidan kapasitesini artırdığı buna ek olarak nöroprotektif olarak ve ilaç dağıtıcı olarak kullanılabileceğine işaret edilmektedir (Küçükdoğru ve ark, 2020).

Bu çalışmanın sonucunda Mezenkimal kök hücre ile Borik Asit tedavilerinin siyatik sinir yaralanmaları üzerine etki düzeyinin tespiti amaçlandı. Son dönemlerde siyatik sinir yaralanma hastalıklarında kök hücreleri hedef alan klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Yapılan araştırmalar siyatik sinir yaralanmalarında kök hücre tedavilerinin umut vaat ettiğini göstermektedir. Yine literatürde borik asit ile ilgili birçok çalışma yapılmasına karşın periferik sinir yaralanmaları ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı kalmaktadır. Son dönemlerde borik asitin nöroprotektif, DNA koruyucu ve antikanserojen özelliklerine dair güncel çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Devam eden araştırmalar borik asitin tedavi amaçlı kullanıldığı alanların artacağını göstermektedir. Çalışmamızda sıçanlarda sağ arka ekstremitte siyatik sinir hasarında sadece borik asit ve MKH uygulamaları ile bu uygulamaların kombinasyonlarının aksonal rejenerasyonu ve hedef kas ve sinirler üzerindeki reinnervasyon, yürüme stabilitesi, kassal performans ve fonksiyonel iyileşme üzerine olan etkilerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışma gerçekleştirildi. Bu amaçla tüm deney ve kontrol gruplarında, Borik Asit ve MKH uygulamalarının sıçanların fizik profil özellikleri, fizyolojik özellikleri, motor fonksiyon test verileri, EKG, EMG ve EEG gibi

elektrofizyolojik kayıt yöntemleri ile izotonik kontraksiyon düzeyleri üzerindeki etkilerini tespit etmede kullanılan yöntemler ile amacına uygun olarak elde edilen veriler, literatür ve değerlendirmeler rapor halinde sunuldu.

Borik asit uygulamalarının rejenerasyon süreçlerindeki yararlı etkilerine, MKH uygulamalarında doku onarımı üzerindeki etki gücünü artırarak borik asit ile MKH kombine uygulanmasında sinerjizma oluşturduğu ve bu tip uygulamaların rehabilitasyon süreçleri üzerinde yararlı etkiler sağlayabileceği değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİNİR SİSTEMİ GELİŞİMİ

Sinir sistemi, Merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Sinir sisteminin bu iki kısmının gelişimi de embriyonik dönemde notokordun dorsalinde bulunan, ektodermden köken alan ve kalın bir tabaka halindeki nöral plaktan gerçekleşmektedir. Nöral plak üzerinde yüzeysel bir girinti oluşur ki bu girintiye nöral oluk denilmektedir. Gelişimin ilerlemesiyle nöral oluk derinliği artar ve kenar bölgelerin birleşmesi ile embriyo boyunca uzanan nöral tüp oluşur. Merkezi sinir sisteminin öncüsü bu nöral tüptür. Nöral tüpün etrafını saran ektoderm tabakası arasında bulunan ve yine ektoderm tabakası kökenli hücre kümesi olan nöral krest bulunmakta ve periferik sinir sistemi genel olarak bu hücre kümesinden gelişmektedir. Ayrıca nöral krest hücrelerinden beyin zarları ile Schwann hücreleri gibi bazı glia hücreleri gelişmektedir (Him, 2008; Drews, 2000).

Embriyonik gelişim sürecinde, histogenez, organogenez ve daha sonra organların sistemlere organizasyonu ve mobilizasyonu gözlenmektedir. Bu süreçler canlı türleri arasında değişiklikler göstermektedir. Sıçanlarda organ oluşumu gebelik döneminin 6. gün ile 15. günler arasındayken, maymunlarda 20. gün ile 25. günler arasında, farelerde 7. gün ile 15. gün arasında ve insanda ise 20. gün ile 25. günler arasında gözlemlenmektedir (Kaufmann, 2000). Sıçanlarda sinir sisteminin temelini oluşturan nöral tüp oluşumunun gebeliğin 11. gününde olduğu görülmektedir (Drews, 2000). Oluşan nöral tüpün etrafını saran epitelyal hücreleri (nöroepitelyum), merkezi sinir sistemindeki tüm nöron ve glia hücrelerinin kökenini oluşturmaktadır (Kaufmann,

2000). Periferik sinir sisteminin kökeni oluşturan nöral krest hücrelerinden bazılarının hücre somaları nöral tüpün dışında bulunur ve bu hücreler nöron öncüsü olarak görev yapan nöroblastlar olarak adlandırılmaktadır. Bu hücreler bölünme ve farklılaşma potansiyeli yüksek hücrelerdir. Ayrıca bu hücrelerin programlı olarak farklılaşmalar sonucu beyin farklı kısımlarının oluşumunda görev görmektedirler. Fötal dönemde beyinde büyüme devam etmekte ve yine bu dönemde hücre sayısı artışı ve farklılaşma devam etmektedir (Kaufmann, 2000).

Sıçanların beyin yapısı ve bileşimi incelenirse, spinal kordanın oluşumunda nöral tüpteki bazı hücrelerin programlı biçimde artışıyla olmaktadır. Doğumdan sonraki dönemde sıçanlarda beyinde kapsamlı bir büyüme gözlenmektedir. Hatta sıçan beyin hücre sayısının yarısına yakın kısmı doğum sonrası dönemde oluşmaktadır. Bu dönemde sıçan beyindeki bu büyümenin doğum sonrasında ortalama 3 hafta sonunda tamamlanan, oligodentrosit hücrelerinin miyelin sentezini artırması sonucu olduğu düşünülmektedir (Morell ve Quarle, 1999). Gelişme dönemindeki serebral kortekste ilk miyelinleşme öncesi dönemdeki oligodentrosit hücrelerin yaklaşık %20 kadarının ilk 3 haftada dejenere olduğu bilinmektedir. Miyelinleşme olayı doğum sonrası onuncu gün başlayarak maksimum seviyesine yirminci gün ulaşırken otuzuncu gün sonrası giderek azalır ve hayvanın geri kalan yaşamı boyunca en düşük seviyede seyreder (Bruce ve ark, 1997).

2.2. SİNİR LİFLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Periferik sinirler için literatürde birçok farklı sınıflandırma bulunmaktadır. Bunlar: akson çapı kalınlığı, sinir lifindeki iletim hızı ve sinir lifinin işlevine göre yapılmıştır.

Periferik sinirlerin akson çaplarına veya kalınlıklarına göre sınıflandırılmalarında tip I, tip II, tip III ve tip IV olarak gruplandırılmaktadırlar. En büyük periferik sinir lifi tip I olarak tanımlanırken, en küçük periferik sinir lifi tip IV olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2.1). Miyelin bulundurup bulundurmamalarına göre bakıldığında aksonları miyelinli olanlar; tip I, tip II ve tip III lifleri iken, aksonu miyelinsiz olan ise tip IV lifidir. Aksonların çap kalınlığındaki değişim impuls iletim hızını ve uyarılma için gereken eşik değerini etkilemektedir. Akson çapı büyüdükçe impuls iletim hızı artarken, uyarılma

için gerekli eşik değer düzeyinin düştüğü bilinmektedir (Flores ve ark, 2000). Fonksiyonellik açısından incelendiğinde uyarı taşımamasını daha hızlı yapması gereken liflerin daha büyük çaplı olduğu görülmektedir. Çünkü daha büyük çapa sahip liflerin elektriksel dirençleri küçük çaplı liflere göre daha azdır. Bu nedenler ile sinir sisteminde çaplarına ve miyelinizasyon derecesine göre değişen birçok lif çeşidi vardır. Büyük çaplı liflerde fonksiyonellik bakımından miyelinli olma eğilimi vardır (Tuncer, 2005).

Başka bir sinir lifi sınıflandırılmasını ise Gasser ve Erlanger yapmıştır. Bu sınıflandırmada lifleri: A, B ve C kategorilerine ayırmışlar ve A grubunda alfa, beta, delta ve gama (α , β , δ , γ) olmak üzere dört alt gruba ayırmışlardır. Sinir liflerinin aksonlarında miyelin bulunduranları A grubunda yer almaktadır. Yine akson çaplarına bakıldığında A grubundaki miyelinli nöronların akson çapları 1 ila 22 mikron arasındadır. A grubundaki nöronların ileti hızları 5 m/s ile 120 m/s arasındadır (Tablo 2.2). Bu özelliklerine bakıldığında sinirlerde ileti hızı ile akson çapı arasında doğrudan bir bağ bulunur (Sarı, 2007).

Otonom sinir sisteminin ganglioner liflerini oluşturan B lifleri miyelinlidir ve çapları 3 mikron veya daha azdır. İleti hızları 3-15 m/s arasındadır. Bu yüzden aynı hızda impuls ileten bazı A liflerinden ayırt edilmeleri zordur (Gutmann ve Holubar, 1950; Asbury ve Jhonson, 1978; McDonald, 1980).

C tipi lifleri otonom sinirlerin postgangliyon bölgeleri ile dorsal köklerdeki periferik sinirlerden oluşur ve aksonları miyelinsizdir (Gutmann ve ark, 1950; Asbury ve ark, 1978; McDonald, 1980).

Tablo 2.1. Çaplarına göre sinir lif tipleri (Flores ve ark, 2000)

Lifin tipi	Lifin Çapı (μm)	Fonksiyon
Ia	12-201 μm arası	Kas içiği primer sonlanma
Ib	11-19 μm arası	Golgi tendon organı
II	5-12 μm arası	Dokunma, kinestezi, kas içiği sekonder sonlanma
III	1-5 μm arası	Ağrı, kaba dokunma, basınç, ısı
IV	0,1-2 μm arası	Ağrı, dokunma, basınç, ısı

Tablo 2.2. Sinir liflerinin tipleri (Sarı, 2007)

Lifin tipi	Lifin fonksiyonu	Lifin çapı (μm)	Lifin İleti hızı (m/s)
A			
α (alfa)	Propriosepsiyon, somatik motor	12-20	70-120
β (beta)	Dokunma, basınç	5-12	30-70
δ (teta)	Ağrı, ısı, dokunma	3-6	1-30
γ (gama)	Kas içciklerine motor	2-5	12-30
B	Pregangliyonik otonomik	<3	3-15
C			
Dorsal kök	Ağrı, refleks cevaplar	0.4-1.2	0.5-2.5
Sempatik	Postgangliyonik sempatikler	0.3-1.3	0.7-2.3

2.2.1. Sinir Liflerinde İletim

Sinir liflerinde elektrokimyasal olarak taşınan impuls, sinaptik bölgelerde kimyasal araçlar ile taşınmaktadır. Sinir liflerinde meydana gelen elektrokimyasal değişimler hücrede aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Aksiyon potansiyelinin oluşabilmesi için sinir lifinde oluşan elektriksel yük değişiminin her lif için belli olan eşik düzeyine ulaşması gerekmektedir. Sinir hücrelerinin nöroplazması ile hücre dışı sıvı arasında yük farkının oluşmasını nörolemma denilen yarı geçirgen hücre zarı neden olmaktadır. Ayrıca akson kısmında membranın Na^+ iyonlarına geçirgen olmadığı buna karşın sodyum iyonunun taşınması membran üzerinde bulunan Na^+/K^+ pompası ile aktif olarak sağlanmaktadır. Böylece sodyum (Na^+) iyonları ve klor (Cl^-) iyonları hücre içine oranla hücre dışı sıvıda daha yoğun bulunur. Hücre içi sıvıda ise potasyum (K^+) iyonu ile diğer anyonlar hücre dışı ortama oranla daha yoğun bulunur. Sonuç olarak hücre zarında dinlenim halindeyken -70 mV düzeyinde zar potansiyeli oluşmaktadır. Sinir lifinin uyarılması ile hücre zarı polarize durumdan depolarize duruma geçer ve membran üzerindeki Na^+ kanallarından iyon geçişi hızlanır hücre içinde artan Na^+ miktarı zar potansiyelini +30 mV düzeyine kadar artırarak aksiyon potansiyelini şekilendirir.

Oluşan aksiyon potansiyeli membran boyunca yayılım göstererek ilerler. Aksiyon potansiyelinin akson üzerinde ilerlemesi miyelinsiz liflerde kesintisiz biçimde devam ederken, aksonları miyelinli olan liflerde iyon geçişleri ve depolarizasyon yalnızca Ranvier boğumlarında gerçekleşmekte ve akım bir boğumdan diğer boğuma sıçramalı olarak ilerlemektedir (sıçrayıcı iletim). Bu sıçrayıcı ileti sayesinde miyelinli liflerde iletim hızı miyelinsiz liflere göre çok daha hızlı gerçekleştirilmiş olur (Koçbeker ve Oğuz, 1995).

Sinaptik bölgelerde impuls taşınımında görev alan maddeler nörotransmitterlerdir. Hücre gövdesinde üretildikten sonra aksoplazmik yolla akson ucuna doğru taşınmaktadırlar. Anterograd akımı yavaş (0,25-4 mm/gün) ya da hızlı (200-400 mm/gün) oluşarak hücre somasından uzak iletimi sağlar. Ayrıca sinir liflerinde akson rejenerasyon hızı ile yavaş taşıma sistemi hızı birbirine eşittir. Hızlı taşıma sistemiyle nörotransmitter sentezleyen enzimler, membran bileşenleri ve glikoproteinler ile taşıma yapılı ve taşımayı etkileyenler ise enerjiye ve ısıya duyarlıdır. Retrograd akım ise hücre gövdesine doğru olan, sürekli ve yavaş akımdır. Bu şekilde akson uç kısmından içeri alınan sinir büyüme faktörü (NGF) gibi maddeler taşınmaktadır (LunHÖorg ve Dahlin, 1998).

2.3. SİYATİK SİNİR ANATOMİSİ

Vücudun en büyük çaplı yani en kalın ve en uzun sinir lifi olan siyatik sinirin başlangıcı sakral pleksustur. Siyatik sinir lifinin pelvis bölgesinden çıkış yolu infrapiriform deliği yoluyla olur. Pelvis bölgesinden çıkışı sonrasında enine genişleyip yassılaşıp 1 ila 1,5 cm' ye kadar genişler. Periferik sinirler incelendiğinde 3 farklı sinirden oluşur. Bu sinirler: motor sinir lifleri, duyu sinir lifleri ve otonomik sinir liflerinden oluşmaktadırlar (Kadioğlu, 2004). Periferik sinirlerde bulunan motor sinir lifleri spinal kordun ventral boynuzuna yerleşmiş olan ikinci efferent nöronlardan çıkar. Periferik sinirlerdeki duysal nöronların hücre somaları omuriliğin dışında bulunan intervertebral foramendeki dorsal kök ganglionu içinde bulunmaktadır. Bu duysal nöronlar pseudo bipolar yapılı olmaları nedeni ile periferik uzantıları periferik sinirlerin içinde bulunurken santral uzantı kısımları dorsal kök yoluyla omurilik içine giriş yapar (Terzis ve ark, 1997).

31 çift olan spinal sinirler aynı zamanda periferik sinir sistemi içinde bulunmaktadır. Medulla spinalisin 33 segmentinden çıkış yapan spinal sinirlerin dağılımı şu şekildedir; servikal bölgede sekiz (nervi cervicales), torasikal bölgede on iki (nervi thoracici), lumbal bölgede beş (nervi lumbales), sakral bölgede beş (nervi sacrales) ve koksigeal bölgede bir adettir (nervus coccygeus). Spinal sinirlerin omuriliğe bağlanmaları dorsal ve ventral kökler ile olmaktadır. Ventral köklerde motor sinir lifleri bulunduğu için radix motoria olarak adlandırılırken, dorsal köklerde duysal lifler bulunmakta ve bu nedenle de radix sensoria olarak da adlandırılmaktadırlar. Sakral bölgede bulunan ve bir üçgen şekline benzeyen plexus sacralis denilen bölgenin tepe kısmından (foramen ischiadicum), aşağı doğru uzanan siyatik siniri (nervus ischiadicus) üçgenin taban kısmına (sacrum) yönelerek plexus sacralisin uzantısı şeklide devam eder. Nervus Ischiadicus, vücuttaki en kalın siniridir. Ayağın derisinin tümü ile bacadaki derinin büyük kısmına sensitif dallar, uyluk arka tarafındaki kaslar ile bacağın ve ayağın tüm kaslarına somatomotor lifler gönderir. Plexus sacrali' in devamı şeklinde olan n. ischiadicus, pelvis' i foramen infrapiriforme' den terk eder; M. Piriformis' in alt kenarından uyluğun alt 1/3'üne kadar uzanır, burada uç dalları olan n. tibialis ile n. fibularis (peroneus) communis' e ayrılır. N. tibialis daha kalın olup n. İchiadicus' un devamı şeklinde seyreder. N. ischiadicus gluteal bölgede m. gemellus superior, m. gemellus inferior, m. obturator internus ve m. quadratus femoris' in arkasında, m. gluteus maximus' un ön tarafında bulunur. Burada n. cutaneus femoris posterior ve a. glutea inferior ile birlikte seyreder. Uylukta m. adductor magnus' un arkasında ve m. biceps femoris' in önünde bulunur. M. biceps femoris' in uzun başı, siniri yukarıdan aşağıya ve içten dışa doğru arkadan çaprazlar. Plexus sacralis' in arka bölüm liflerinden n. fibularis communis, ön bölüm liflerinden ise n. tibialis oluşur. Bu iki sinir birlikte, n. ischiadicus adı altında fossa poplitea yakınına kadar, bir kılıfla sarılı olarak uzanır. Ancak fossa poplitea yakınında birbirinden ayrılırlar (Arıncı ve Elhan, 2001).

N. ischiadicus' un tam kesisi genel olarak karşılaşılan bir durum bulunmadır, ancak kesi sonrası bacak kullanılamamaktadır. Bu bacağın fleksiyonu gibi kalçanın ekstansiyonun da bozulmuş olmasından kaynaklanmaktadır. Tüm bilek ve ayak hareketleri kaybolur. Silahla ya da bıçakla yaralanma sonucu oluşan n. İchiadicus' un kısmi kesisine, n.

gluteus inferior ve/veya n. cutaneus femoris posterior da katılabilir. Siyatik lezyonunun iyileşmesi yavaştır ve genellikle tam iyileşme olmaz. N. ischiadicus' un konumuna göre kalçanın bir güvenli tarafı (dış taraf) ve bir de tehlikeli tarafı (iç tarafı) vardır. Kalçanın iç tarafından yaralanması ya da bu bölgeye yapılan cerrahi girişimler, n. ischiadicus' un ya da uyluğun arka tarafındaki hamstring kaslarına (m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. biceps femoris) giden dallarının hasar görmesine neden olur. Bu kasların paralizi uyluğun ekstansiyonunun ve bacağın fleksiyonunun bozulmasıyla sonuçlanır (Moore ve Dalley, 2007).

N. ischiadicus' un duysal liflerinin yayıldığı alanlarda ağrı duyulmasına siyatik denilir. Siyatikte, uyluğun arka yüzünde, bacağın arka ve dış yüzlerinde ve ayağın lateralinde ağrı duyulur. Siyatik, farklı nedenlerle oluşabilir. Birincisi intervertebral disklerin prolapsusu sonucu alt lumbal ve sakral spinal sinirlerin bir veya birkaçının ön köklerine basınç yapması sonucu, ikincisi plexus sacralis veya n. ischiadicus' u, pelvis içindeki bir tümörün sıkıştırması sonucu, üçüncüsü n. ischiadicus veya dallarının inflamasyonu sonucu ortaya çıkabilir (Snell, 2004).

Sıçanlarda siyatik siniri anatomisi incelendiğinde, pelviste ön ve arka dallara ayrılan sakral pleksus (5, 6 ve kısmen 4. lumbal sinirler tarafından oluşturulur)'un arka dalı olarak bilinir. Siyatik sinir devamında ise nerves tibialis, nerves common peroneales ve kollateral dallara ayrılmaktadır (Çınar, 2008).

2.3.1. Siyatik Sinir Gelişimi

Siyatik sinirlerin gelişimi embriyonik gelişimin 3. haftasının başlarında başlayan merkezi sinir sisteminin gelişiminin başlamasıyla öncelikle bir terlik şeklini andıran ektodermal plak şeklinde kalınlaşarak belirginleşir ve nöral plak meydana gelir. Daha sonra nöral plağın yan kısımlarının katlanma yapması ile yukarı doğru yükselir. Gelişim sürecinin ilerlemesiyle nöral plaktan yükselen yan kısımlar birleşerek nöral tüpü oluşturur. Nöral tüp ile yüzeydeki ektoderm tabakası arasında kalan hücre grubu krista nöralis hücrelerinden spinal gangliyonlar ve kaudal gangliyonlar gelişir (Sadler, 1995). Periferik sinir sistemine ait bütün hücrelerin kökeni krista nöralistir. Buna ek olarak yine krista nöralisten sempatik sinirlerin öncü hücreleri olan nöroblastlar, glia

hücrelerinden Schwann hücreleri gibi hücrelerde farklılaşarak oluşmaktadırlar (Kauffman, 2000). Ayrıca omuriliğin arka-yan kısmındaki dorsal kök gangliyonları da yine krista nöralisten oluşmaktadır. Periferik sinir sistemindeki afferent ve efferent sinir lifleri aynı fasikül içinde ilerlerler. Medulla spinalis içindeki motor nöron lifleri embriyonik gelişim sürecinin 4. haftasında görünmeye başlamaktadırlar. Ayrıca m. spinalisin bazal plaklarında bulunan hücrelerden oluşan sinir lifleri m. spinalisin ön-yan yüzey kısmı boyunca nöral kökleri şeklinde devam eder. Bu sinir liflerinden aynı kas gruplarına yönelerek birleşerek ön (ventral) sinir kökünü oluştururlar. Arka sinir kökleri yine krista nöralis hücrelerinin aksonlarından köken almaktadır. Arka sinir kökleri spinal gangliyon hücrelerinin olduğu yerde yani m. spinalisin arka-yan kısmına göç eden nöral krista hücrelerinden gelişmişlerdir. Spinal sinir liflerinin oluşumuna spinal gangliyon nöronlarının santral ve periferik uzantıları bir araya gelerek oluşturmaktadır. Böylece spinal sinir lifleri ön ve arka dalları ile birçok fleksör kas grupları innerve edilmektedir (Kayalı ve ark.; 1992; Song ve ark.; 1999).

2.4. PERİFERİK SİNİRLERDE YARALANMA

2.4.1. Periferik Sinir Yaralanma Şekilleri

Periferik sinir sisteminde oluşan yaralanma durumlarını en başta trafik kazaları ve iş ortamlarındaki kazalar neden olmaktadır. Bunların dışında kesilme, batma, silah yaralanmaları, ezilme, kırıklar ve eklemlerde oluşan çıkık olayları sonucunda hasarlanma ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca kimyasal olaylar, radyoterapi, elektrige maruziyet gibi fiziksel etkiler, aterosklerozis sonucu oluşan iskemik durumlar ve diyabet gibi metabolik hastalıklar sonucunda da periferik sinirlerde hasarlanma ortaya çıkabilir (Asbury ve Jhonson, 1978; Dawson ve ark 1990). Bu değişik nedenlerden en sık rastlananları travmaya bağlı yaralanmalardır. Yaralanma sonucu periferik sinirlerde oluşan hasarın düzeyi sinirlerin maruz kaldığı baskının süresi ve baskının gücüne göre değişmektedir. Genel olarak daha kalın sinir lifleri iskemi durumuna ve baskılanmaya karşı diğer liflere oranla daha hassastırlar. Ayrıca yüzeysel seyreden fasiküller daha derinden seyreden fasiküllere oranla baskılanmaya karşı hassasiyetleri yüksektir. Sinir lifinin perinerium kalınlığı baskıya duyarlılığı etkilemektedir. Kalın perineriuma sahip lifler, ince olan liflere göre daha az duyarlılık gösterirler (Lunborg ve Dahlin, 1996).

En yaygın gözlemlenen yaralanma çeşitlerinden birisi de ezilme tipi yaralanmadır. Bu yaralanmalarda sinirsel yapılarda kopma veya ayrılma görülmemektedir. Ancak ezilme sonucunda duyu ve motor işlevlerde tamamen kayıp oluşabilmektedir. Bu tür kayıpların patofizyolojisi tam olarak belirgin bulunmadır. Bunun nedeni ezilme sonrasında sinir lifinde devamlılığın korunmasıdır. Yapılan çalışmalarda kısa süreli ezilmelerin oluşturduğu iskeminin sinirsel iletiyi durdurduğu ortaya konmuş olsa da bu durumun mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmalarda büyük çaplı miyelinli liflerde küçük çaplı liflere oranla daha fazla iskemiyeye maruz kalma tespit edilmiştir. Ayrıca iskeminin süresinin kısa olması halinde oluşan histolojik değişimlerde genellikle geri dönüşümün mümkün olduğu gösterilmiştir. İskemi süresinin uzaması ile sinir liflerinde oluşan işlev kaybında tam iyileşme olamayacağı kabul edilmektedir (Robinson, 2000; Burnett ve Zager, 2004).

Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Periferik sinir yaralanmasının sınıflandırılma çeşitlerine baktığımızda Seddon ve Sunderland'ın çalışmaları genel olarak bir çerçeve oluşturmaktadır. Seddon, kabul edilen farklı travmatik sinir yaralanmalarını; nöron, akson, miyelin kılıf, Schwann hücreleri, epinörium, perinörium ve endonöriumun hasarlarının tam ya da inkomplet olmasına göre, nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak 3 kategoride sınıflandırmıştır. Wallerian dejenerasyonda aksonun ve miyelin kılıfın yaralanma bölgesinin distal tarafında oluştuğunu ve komplet denervasyona neden olduğunu, kronik kompresyon, akut ezilme ve esneme gibi nedenlerle ortaya çıktığını ayrıca nöronun etrafındaki hasar almamış mezenkimal dokuların klavuzluğu ile aksonların filizlenmesini sağlayarak hedef organın reinnervasyonunu sağlamış ve böylece iyileşme oranlarının yüksek olduğunu ifade etmiştir. Sonuç olarak yaralanmanın sınıflandırılmasında sinir hasarları, histolojik sonuçlara ve fonksiyonel kayıplara göre Sunderland sınıflandırılması kullanılırken yaralanma şiddetine göre sınıflandırılmada ise Seddon'ın değerlendirmesi yaygın olarak kullanılmaktadır (Seddon, 1975; Sunderland, 1991).

Sunderland Sınıflandırması

Sunderland sınıflandırılmasında yaralanmalarını beş derecede değerlendirmiştir. Derecelendirmede seviye arttıkça sinir iletisi, akson, miyelin kılıfı, endonörium, Schwann hücreleri, perinörium ve epinöriumun sırasıyla hasar görmeye başladığını, 5. derecede epinörium dahil tüm nöron yapılarının zarar gördüğünü, Seddon' un sınıflandırmasına göre 1, 2. ve 3. derecesinde görülen nöropraksianın, aksonotmezisin ve nörotmezisin Sunderland sınıflandırılmasının 4 ve 5. derecede görüldüğünü ifade etmiştir. Sunderland' a göre, hasarlanan periferik sinirlerde hasar sonrası denerve bölgelerde motor, duyuşal ve otonom fonksiyon kaybı vardır. Motor aksonlarında oluşan zarar aynı zamanda nöronun bağlı olduğu kasların paralizi ya da paresisine yol açmakta ve kasta tonus kaybı, atrofi, fibrilasyon ve fasikülasyonlar görülmektedir. Periferik sinir hasarında primer duyuşal nöronların etkilenmesi nedeniyle duyuşal algı kaybıyla birlikte, hiperaljezi, allodini ve parestezi gibi semptomların da görülebildiği bildirilmiştir (Sunderland, 1991).

Mackinnon 1988 yılında Sunderland' ın bu sınıflandırmasına 6. derece sinir hasarı adıyla yeni bir sinir hasarı belirlemiştir. Bu yeni sinir hasarının özelliklerini şu şekilde belirtmiştir: sinir boyunca değişik seviyelerde ve farklı derecelerde sinir hasarlarının bir arada olduğunu ve bu yeni 6. derece sinir hasarının özellikle ezici tipte yaralanmalarda görüldüğü belirtilmiş ve fasiküllerin cerrahi onarımı gerektiği ifade edilmektedir. Ayrıca makrofajların ve Schwann hücrelerinin miyelin ve aksonal kalıntıları temizlediğini ve sinir büyümesini arttırmak için sitokinler ürettiğini, sinir kütüğünün proksimal ucunda minimal bozulma olduğunu, proksimal segmentte birçok nörofizyolojik değişikliğin meydana geldiğini vurgulamıştır (Çoksevim ve ark, 2007).

Tablo 2.3. Sinirsel yaralanma sınıflandırmaları (Avcı ve ark, 2002)

SEDDON SINIFLANDIRMASI	SUNDERLAND SINIFLANDIRMASI	SİNİRDE HASAR DURUMU
Nöropraksia	1. derece yaralanma	Segmental demiyelinizasyon, lokalize iletim bloğu
Aksonotmezis	2. derece yaralanma	Aksonal yaralanma, distalde Wallerian dejenerasyonu
	3. derece yaralanma	Wallerian dejenerasyonu endonörümde fibrozis ile birlikte
	4. derece yaralanma	İntakt olan tek yapı eksternal epinörumdur
Nörotmezis	5. derece yaralanma	Sinir tamamen ayrılmıştır
	6. derece yaralanma	Tüm yaralanmaların kombinasyonudur

1. Derece yaralanma: Aksonda ve diğer yapılarda hasar olmaksızın yaralanma bölgesinde iletim bloğu mevcuttur.

2. Derece yaralanma: Yaralı bölgede akson yapısı bozulur, hasar bölgesinin distalinde ve belki de bir kısım proksimalinde Wallerian dejenerasyonu görülür. Aksonların genel olarak bozulmamıştır. Sinirin geri kalan kısımları sağlamdır ve endonöral tüplerin devamlılığı vardır.

3. Derece yaralanma: Aksonal yapıda bozulma ve Wallerian dejenerasyonunun yanı sıra endonöral tüplerin de bütünlüğü bozulmuştur. Bu nedenle rejenerasyon gösteren aksonların çaprazlaşması ve uygun olmayan yollarda ilerlemeleri söz konusudur.

4. Derece yaralanma: Sinir gövdesinin bütünlüğünün korunmasına rağmen yaralanan segmenti fibröz doku kaplar. Schwann hücreleri ve rejenere olan aksonlar genişleyerek nörinom oluşturabilir. Bu yaralanmada, sinir devamlılığı korunurken iç yapı tamamen bozulmuştur.

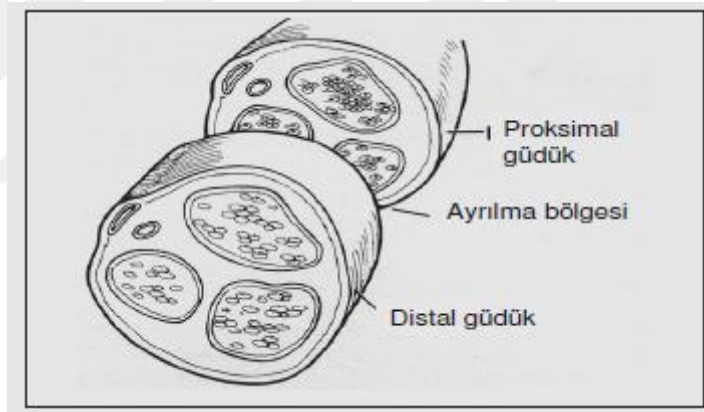
5. Derece yaralanma: Sinir gövdesinin devamlılığı bozulmuştur.

6. Derece yaralanma: Yukarıdaki yaralanma derecelerinin birlikte bulunduğu durumdur ve geri dönüş değişik derecelerde olabilir (Sunderland 1990; Brandt ve ark, 1997).

Seddon Sınıflandırması

1. Nörotmezis: Akson ve endonöriumu içeren sinirin tüm kısımlarının hasarudur (Şekil 2.1). Nöronun görünümü iyi bulunmadır, nöronun etrafında ödem benzeri tümör oluşumu sık görülmekte, hasarlı bölgenin çıkarılması ile yeni filizlenmelerin oluşmasına olanak sağlanabilir (Seddon 1943; Landon ve Hall, 1975).

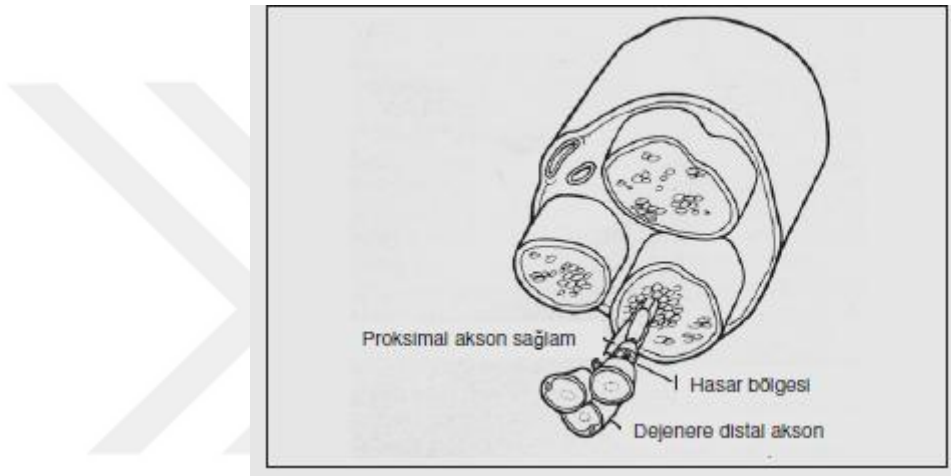
Kopmuş sinirler bulunur. Bu hasarlanma çeşidinde fonksiyonlarda tam kayıp vardır ve cerrahi müdahale olmaksızın iyileşme söz konusu bulunmadır. Çünkü aksonların yeniden uzaması için kılavuzluk edecek mezenşimal doku kaybı olmuş ve skar dokusu oluşmuştur.



Şekil 2.1. Nörotmezis: Periferik sinir kopması (Sarı, 2007)

2. Aksonotmezis: Yaralı bölgenin distal segmentinde birkaç gün içinde Wallerian dejenerasyonu sonrasında anatomik bütünlüğünün bozulmasıdır (Şekil 2.2). Epinörium, perinörium ve Schwann hücreleri sağlam kalmıştır. Duysal motor ve ter bezlerinde sudomotor işlevsizleşme gelişir. İyileşme süresi ve derecesi lezyonun konumu, hastanın yaşı ve durumuna bağlı olarak değişik oranlarda olur. Akson iyileşme hızı günde yaklaşık 1,5-2 mm uzunluğundadır (Seddon, 1943; Landon ve Hall, 1975).

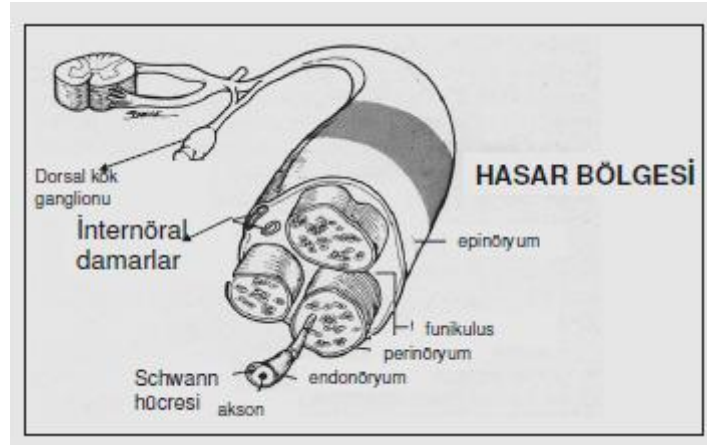
Sinir çevresindeki mezenşimal yapılar olan perinöryum ve epinöryum korunmuş, sinirin akson ve çevresindeki miyelin kılıfta kesilme vardır. Akson ve miyelinde yaralanma bölgesinin distalinde oluşan Wallerian dejenerasyon tam denervasyona neden olur. Bu tip yaralanmaların; kronik bası, akut ezilmeler ve sinir bölgesinde esneme gibi sayısız birçok nedeni vardır. Bu tür hasarlanma tipinde iyileşme oranları, sinir çevresindeki hasarlanmamış mezenşimal dokuların kafes görevi görerek, hedef organın yeniden uyarılması için aksonların filizlenmesine kılavuzluk etmesiyle artmaktadır. Aksonal filizler endonöral tüpler boyunca günde 1,5-2 mm olacak şekilde yenilenirler.



Şekil 2.2. Aksonotmezis: Akson hasarı (Sarı, 2007)

3. Nöropraksi: Aksonda ölüm ve Wallerian dejenerasyonu oluşmaz (Şekil 2.3). Baskı ile gelişen lokal sinir hasarındır. Motor fonksiyon kaybı ve pareteziler gelişebilir. Ağrı duyusunun etkilenmesi nadir görülürken, derin duyuda veya dokunma duyusunda azalma gözlenir (Seddon, 1943; Landon ve Hall, 1975).

Sinirin devamlılığı bozulmamıştır. Tuzak nöropatilerinde görülen hasar tipidir. Çok zor tespit edilebilen segmental demiyelinizasyon gibi miyelin yapılarıdaki değişikliklere rağmen, bu tip hasarlanmada semptomların geçici olma nedeni yaralanma yerinde iletinin lokal olarak kesintiye uğramasından kaynaklanır. Hasarlı alanın proksimal ve distalinde iletim normaldir.



Şekil 2.3. Nöropraksi görünümü: sinir iletiminde fonksiyonel bloklanma (Sarı 2007)

2.5. PERİFERİK SİNİR DEJENERASYONU VE REJENERASYONUNDA MEYDANA GELEN DEĞİŞİMLER

Sinir liflerindeki travmalara bağlı olarak veya çeşitli kazalar sonucu ya da deneysel çalışmalar için kesilmesi durumunda sinir hücresinden ayrılan bölgede hem morfolojik hem de işlevsellikte değişimler olmasının yanı sıra birçok kimyasal değişiklikler olmakta sinir lifinin normal işleyişinden uzaklaşan bu değişiklikler ile oluşan yeni duruma sinir dejenerasyonu denilir ve ilk kez Waller tarafından ortaya konduğu için bu olay “Wallerian dejenerasyonu” olarak tanımlanmıştır. Bu hasar oluşumu sonrasında sinir lifinin onarımı sonrasında normal fizyolojisine ve işlevselliğine ulaşmasına ise sinir rejenerasyonu denilmektedir. Rejenerasyon iki evrede meydana gelmektedir. Birinci evrede sinir lifi silindirik eksenin ganglion hücresine bağlı kısmından çevreye doğru yalancı uzantı (pseudopod) gibi ilerlemektedir. İkinci evrede ise yeni sinir lifleri filizlenerek olgunlaşmasını tamamladıktan sonra da miyelin kılıf oluşumu tamamlanır ve uyarılabilirlik özelliği kazanılmış olur (Sarı, 2007).

2.5.1. Histopatolojik Değişimler

Wallerian tipi dejenerasyon sonrasında görülen primer histolojik değişimler: aksonda ve miyelin kılıfta meydana gelen yapısal bozulmalardır. Bu yapısal bozukluklardan en önemli olanları: nörondaki nörotübül ve nöroflamentlerin düzenlerinin bozulması, aksonu izole eden miyelin kılıfın aksondan ayrılması ve akson üzerinde varikoz

şişkinliklerin ortaya çıkmasıdır. Miyelin kılıfın dejenerasyonu ilk 36 ila 48 saat içerisinde belirginleşmeye başlar. Yaralanma sonrasındaki 48 ile 96 saate varan sürelerde genel olarak akson devamlılığının ortadan kalktığı gözlenir ve sonuç olarak akson devamlılığının olmaması nedeni ile sinirsel iletim bozulmaktadır. Wallerian tipi dejenerasyonunda Schwann hücrelerinin anahtar rolleri olduğu genel kabul görmektedir. Nöroglia hücrelerinden olan Schwann hücreleri yaralanma sonrasındaki 24 saatlik dönemde aktive olur ve hem çekirdeklerinde hem de sitoplazmalarında büyümeye oluşturarak hızla bölünmeye geçerler. Sonuçta hasarlı nöronun çevresinde artan Schwann hücreleri hem dejenerasyon ve hem de rejenerasyon olaylarında görev alarak sinir onarım sürecinde görevli birçok molekülü eksprese ederler (Kazuho ve Masaru, 2002; Mirajullah ve Xinya, 2002).

İlk başta travmaya tepki olarak endonöral tüpte şişme gözlenir. İlk 2 hafta sonrasında akson çapı oldukça azalmaktadır. Beşinci ve sekizinci haftalarda dejenerasyon sonrası ortaya çıkan sinirsel artıkların ortadan kaldırılmış olduğu gözlenir. 3. derecedeki yaralanma olaylarında travma-aracılı bölgesel bir tepkime meydana gelmektedir. İntrafasiküler yaralanmalarda sinir lifi distal bölgesinde endonöriumun daha esnek olmasından dolayı bu bölge retraksiyona uğrar. Bölgesel vasküler travma sonucunda hemoraji ve ödeme yol açar bunun sonucunda inflamasyon gözlenir. Fibroblast hücrelerinin proliferasyona uğramasıyla oluşan bağ doku yaralı bölgedeki şişkinliğe neden olmaktadır. İntrafasiküler kısımda oluşan skar dokusu gibi sinir gövdesinde de skar doku gelişimi meydana gelir ve genelde perinöral skar dokusu ile kaynaşmaktadır (Burnett ve Zager, 2004).

Travmatik hasarlanmanın ilk iki haftası içinde sinir hücresi çekirdeğindeki Nissl taneciklerinin eriyerek kaybolması gözlenir bu olaya kromatolizis denmektedir (Lieberman 1971). Nöronda çekirdek konumunu değiştirmekte ve merkezden perifer doğru hareket ederken bu arada hücre soma kısmında şişme görülmektedir. Ayrıca aksonda oluşan hasarın hücrenin soma kısmına olan yakınlık arttıkça hücre somasında daha da önemli değişiklikler oluşturduğu kabul edilmektedir (Lieberman 1971; Zochodne 2000; Burnett ve Zager, 2004).

Yaralı lezyon bölgesinden itibaren proksimaldeki ilk Ranvier boğumu arasındaki kısımda öncelikle dejenerasyonla ilintili değişimler meydana gelmektedir. Bir süre sonra ise proksimal bölgeden çıkan aksonal uzantılar endonöral tüplerin içinden devam ederek lezyon bölgesine ulaşır. Yaralanmanın hemen başında kopan sinir uçları cerrahi olarak birleştirilirse proksimaldeki aksonal uzantılar distalde yer alan sinir bölgesine doğru uzamaya devam ederler. Eğer bu dönemde ayrılan sinir uçları birleştirilmezse aksonal uzantılar çevresel doku içine uzama yaparak yanlış yönelim göstererek sonlanım yaparlar (Fernandez ve ark 1997, Stoll ve ark 2002).

Rejenerasyon olayında iyileşmenin hızı, aksonal yavaş taşıma akımı ile ilişkilidir. Bu süreçte hücre iskeleti proteinleri sentezinde gözlemlenebilir değişiklikler araştırılmıştır. Aksotominin ardından 2 ila 4 gün sonra aktin ve tubulin proteinlerde artış görülmesine karşın, nörofilament proteinlerin miktarında azalma olduğu bildirilmiştir (Canda 1992).

Aksonal reaksiyonda miyelin kılıfın yıkılması ve aksonun güdüğünde şişkinlik oluşmaktadır. Bu dejenerasyon olayı sonrasında aksonal filiz oluşumu ve aynı zamanda remiyelinizasyon oluşunun iyileşme ile sonlanması olabileceği gibi geriye doğru hasar ile de sonuçlanabilmektedir (Varlı 2005).

2.5.2. Sinir Hasarında Kaslarda Oluşan Değişimler

Kısmi derecede uyarılamayan kasta değişen oranlarda kuvvet sorunları görülürken, tamamen uyarılamayan kasta ani tonus düşüşü görülür. Bu iki durumda da kasta atrofi gözlemlenir. Kısmi derecede uyarılamayan kaslarda günlük yaşamda yorgunluk ve kas performansında düşüş görülmektedir. Tendon reflekslerinin azalması veya tamamen ortadan kalkması ortaya çıkmaktadır. Ayrıca sinirlerden hasar sonrası alınan elektromiyografi (EMG) kayıtlarında anormallik görülür hatta hasar sonrasında bir haftaya kadar EMG kaydı alınamadığı bildirilmiştir (Archibald 1980).

Uyarılamayan kaslarda potansiyel olarak fibrilasyon eğilimi sıklıkla görülür ve bu durum yaralanma sonrasında üç haftaya kadar ortaya çıkmaktadır. Sonraki EMG kayıtları incelendiğinde yaralanma derecesi ve rejenerasyon derecelerine bağlı olarak farklılıklar görülebilmektedir. Motor ünite potansiyellerinde kısa sürelilik ve amplitüde düşüş gözlenmesi onarım olduğunu ve kasın yeniden uyarılabildiğini göstermektedir.

Kasta gözlemlenebilen bir kontraksiyondan önce genelde motor ünite potansiyelleri ortaya çıkar. Onarım sürecinde fibrilasyonun potansiyel olarak azalarak devam ederken, motor ünite potansiyellerinin sıklığının arttığı görülür. Fibrilasyonun süresi genelde 3 yıla kadar devam ederken ciddi hasarlanmalarda bu süre uzayarak 4 veya 5 yıla kadar uzayabilmektedir (Archibald 1980).

Kısmen uyarılamayan kaslarda kas kuvveti aktif motor nöronlar ve kas lifi sayısına bağlı olarak değişmektedir. Kısmi olarak uyarılamayan kaslarda oluşan etkileri ilk olarak Gordon (1993) insan ve sıçanlarda araştırmıştır. Motor nöronlarda %80 veya daha üzeri oranlarda yaşanan kayıplarda kuvvetin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Gordon, 1993).

Tam olarak uyarılamayan kaslarda ortaya çıkan kas atrofisi ve bunun işlevsellik açısından sonuçlarını inceleyen bir çalışmada tam uyarılamayan kaslarda ikinci ayın sonunda ağırlığının yaklaşık yarısını kaybettiği kesit alanın ise yaklaşık %70 oranında azaldığı görülmüştür. Ayrıca proliferasyonun üçüncü ayın sonunda en üst düzeye çıkar, önce perimisyumda ve sonrasında endomisyumda kollojen birikimi olur. Denervasyonun sonrasındaki ilk üç ayda istenilen oranda yeniden uyarılma görülür ve yaklaşık bir yıl sonrasında kasın işlevsel olarak uyarılabilmeye başlama ihtimali vardır. Üç yıllık dönem sonunda yeniden uyarılma oluşmamaktadır (Thomas 1999).

2.5.3. Elektrofizyolojik Değişimler

Elektrofizyolojik çalışmalar sinirlerde ileti hızının ölçümü ve sinir hasarı sonrasında rejenerasyonun tespitinde sıklıkla kullanılmaktadır (Martins ve ark, 2006). Sinir lifleri ile uyarılan kaslarda oluşan aksiyon potansiyelleri bir amplikatör vasıtasıyla büyütülüp incelenir. Oluşan aksiyon potansiyelleri incelenerek çeşitli parametreler ile ilgili veriler elde edilir ve gerekli değerlendirmeler bu şekilde yapılmaktadır. Sonuçta elektrofizyolojik ölçümler ile sinirlerdeki rejenerasyon bölgelerindeki akson durumu ve miyelin kılıf durumu hakkında bilgi edinebilirken, rejenerasyon bölgesinden sonraki distal kısımda yeterli sayıda akson bağlantısı oluşup oluşmadığı hakkında bilgi alınamayabilir. Yeterli akson bağlantısı hakkında bilgi alınamamasının nedeni sinir lifi

içindeki hızlı ileti sağlayan tek bir aksonun bile korunmuş olması elektrofizyolojik ölçüm sonucunun normal çıkmasını sağlamasıdır (Varejao ve ark, 2004).

Sinirlerde dejenerasyon olayı başlayınca birçok kimyasal değişimler ve morfolojik değişimlerde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu değişimler sonucunda elektrofizyolojik değişimlerde oluşmaktadır. Elektrofizyolojide meydana gelen değişimler dejenerasyon tanısı açısından çok önemlidir. Ortaya çıkan değişimler sinir lifi metabolizmasında yavaşlamaya ve beraberinde uyarılabilirlik ve iletilebilirlikte de azalmaya neden olur. Dejenerasyon sürecinin tamamlanmasıyla sinir lifindeki uyarılabilirlik ve iletilebilirlik tamamen kaybolur (Sarı 2007).

Sinir yaralanmaları açısından elektrofizyolojik değişiklikleri hafif şiddetli derecede, orta şiddetli derecede ve ağır şiddetli derecede olmak üzere üç ana sınıfa ayırmak mümkündür (Tablo 2.4) (Varlı 2005). Hafif şiddetli sinir hasarları, geçici olan veya tam düzelebilen hasarlar için kullanılan bir tanımdır. Bu durumda sinir aksiyon potansiyelinin geçici olarak hasarlı bölgenin ötesine ulaşamadığı görülür. Sinirin aksonunda, miyelin kılıfında ve destek dokularında anatomik hasar yoktur. Sinir lifine hafif ve kısa süreli basılar genellikle hafif şiddetli hasarların oluşmasına neden olmaktadır. Bu hasar çeşidinin oluşumu genelde lokal olarak oluşan sinir iskemisidir (Gündüz ve Akyüz, 2005; Varlı, 2005; Ertekin 2006). Ayrıca deneysel olarak kompresyon uygulaması esnasında yapılan ölçümlerde canlının yaşına göre değişim görülse de genel olarak ilk beş dakikalık dönemde sinirsel ileti hızında %3 oranında, oluşan cevap amplitüdünde yaklaşık %7 azalma görülür. Basıdan otuz dakika sonra sinirsel ileti hızının %27 ve amplitüde ise %66 azalma olduğu görülmüştür (Varlı 2005).

Orta şiddetli derecede oluşan sinirsel yaralanmalarda Wallerian dejenerasyonu oluşmadan bile sinirsel iletimde ciddi düzeyde bozuklar ortaya çıkmaktadır. Hasardan etkilenen bölgede impulsun iletiminde bloklanma gözlenirken hafif düzeyde nöral yaralanma görülür. İletimde blok oluşmasına karşın bu durumun en önemli yanı ise geri dönüşün olabilmesidir. Orta şiddetli düzeyde yaralanmaların nedeni genel olarak sinir lifinin uzun süre basıya maruz kalmasıdır. Seddon sınıflandırılmasında bu durum nöropaksi olarak tanımlanmaktadır. Sonuçta kuvvet kaybı ve ek olarak duyuusal ileti

problemleri görülmektedir. Bu durumda patolojik olarak bölgesel miyelin kaybı gözlenir. Hasar bölgesinde iletim ya çok yavaşlamış veya hiç görülmezken hasarlı bölgenin proksimalinde ve hasarlı bölgenin distalinde yapılan sinirsel ileti hızının normal olduğu gözlenmektedir (Berker, 1995; Kimura, 2001; Gündüz ve Akyüz, 2005).

Ağır şiddetli derecede oluşan sinir hasarında sinir lifinde kesilme sonucu ayrılma gözlenir. Aksonların kopmasının yanında miyelin kılıfta da kopma yaşanmaktadır. Böylece kesilerek kopan aksonun proksimal bölgesinde aksonal reaksiyonlar ve sinir hücresinin soma kısmında değişiklikler oluşurken hasarlanan bölgenin distal kısmında Wallerian dejenerasyonu bulguları görülmektedir (Berker 1995; Varlı 2005).

Tablo 2.4. Sinirsel yaralanmalarındaki elektrofizyolojik değişiklikler (Varlı 2005)

HASARIN ŞİDDETİ	HASARIN TANIMLANMASI	HASARIN NEDENİ	ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİMLER
Hafif şiddette	Hızla düzelme görülen iletim bloku	-İskemi nedenli, -Hafif baskı nedenli, -Antijen kaynaklı veya Kanalopati nedeni ile	-Sınırlı iletim bloku -iletim hızında yavaşlama
Orta şiddette	Uzayan iletim bloku	-Sınırlı demiyelinizasyon -Antijen kaynaklı kanalopatiler	-Sınırlı iletim bloku -İletim hızında yavaşlama
Ağır şiddette	Wallerian tipi dejenerasyon	-Aksonda ve miyelinde kayıp	-Tam iletim kaybı

Sinir liflerinde ezilme durumlarında endonöral tüp sağlam kalsa bile Wallerian tipi dejenerasyon oluşabilir. Bu yüzden hasarlanmanın oluşmasından sonra erken dönemde yapılacak sinir iletimi ile ilgili çalışmalar yol göstericidir. Hasarlanmadan sonraki 30 günlük süre içerisinde hasarlanan bölgenin proksimal bölgesinde sinir ileti hızının sağlıklı sinirlerdekinin %90'ı kadardır. Hasarlanmadan sonraki üç ay içerisinde bu oran %80'lere düşer ve bu düzeyde beş aylık bir dönemde sabit kalmaktadır. Altıncı aydan itibaren yavaşça düzelme görülmeye başlar ve sonraki iki aylık dönemde normal düzeyine ulaşmış olur. Eğer hasarlı bölgenin proksimal kısmında iyileşme görülmezse

iletim hızında ilk durumun %60'ı seviyelerine kadar azalma gösterir ve sonraki ölçümlerde yükseliş görülmez. Hasarlı bölgenin distalinde iyileşme olsa da hiçbir zaman sağlam sinir lifi ileti hızının %90'ından fazla olamaz (Varlı 2005). Sağlıklı sinir liflerinde iletim hızı incelendiğinde sinir lifine proksimal veya distal kısımdan verilen uyarılarda kaslarda oluşan cevap amplitüdlerinin eşit olduğu görülmektedir. Hasarlı sinir liflerinde hasarlı bölgenin distalinden verilen uyarılara kasın cevabının normal olduğu görülürken, hasarın proksimal bölgesinden verilen uyarılarda ise kasın cevabı ya amplitüde değişim olmamasına karşın gecikmiş cevap oluşumu veya amplitüd süresinde azalmayla birlikte gecikmiş cevap oluşumu (akson kaybı ve demiyelinizasyon) ya da düşük amplitüdlü cevap ile birlikte normal ileti hızı (akson kaybı) şeklinde ortaya çıkabilir (Varlı 2005).

Sinir liflerindeki tam kesi durumunda kesinin distalinden yapılan uyarılarda sinir aksiyon potansiyeli kaydı alınabilirken, kesinin proksimalinden yapılan uyarılarda aksiyon potansiyelinin oluşmadığı görülmektedir. Hasarın proksimal bölgesindeki sinirsel iletim normal duruma göre %60 ila %70 seviyelerinde kalmaktadır. Hasarın distal bölgesinde yapılan üç yıllık takiplerde en iyi onarımlarda bile normale oranla %80 seviyelerini geçemediği görülmektedir. Tam kesi oluşumu sonrası akut dönemde hasarın distal bölgesinden yapılan uyarılarda kas cevabının normal olduğu görülebilmektedir. Hasarın proksimal kısmından yapılan uyarılarda cevap oluşmadığı ve bu durum geçici aksonal blokaja veya tam kesi olduğuna işaret etmektedir. Proksimaldeki bu iki farklı durumdan hangisi olduğunun anlaşılması kesinin veya basının genişliğine göre ilk iki hafta içerisinde incelemenin tekrarı ile sağlanabilir. İkinci incelemede distal cevap amplitüdünde azalma veya kaybolmanın oluşması distalde Wallerian dejenerasyonunun oluştuğuna işaret eder. Distal bölgeden uyarı yapıldığında oluşan cevabın aynı kalması veya proksimal bölgeden yapılan uyarıda düşük düzeyde cevap oluşması hasar düzeyinin geçici aksonal blokaj veya yarı kesi durumuna işaret etmektedir (Varlı 2005). Hasarlı bölgeden yapılan uyarıya geciken ancak distal amplitüde benzer cevap oluşumu hasarlanmanın kesi nedenli değil de demiyelinizasyon nedeni ile olduğunu gösterir. Akut süreçte proksimal bölgeden yapılan uyarıya amplitüdü düşük bir cevap oluşumu aksonal kayıp nedenli bir hasar olduğunu göstermektedir. Sinir lifindeki hasarın

tanımlanmasında ikinci incelemede distalden yapılan uyarıda oluşan cevap normalken, proksimal uyarıda cevap oluşması veya amplitüd artışının gözlenmesi hasarın tam kesi değil yarı kesi nedeni ile oluştuğu ve sinir lifinde rejenerasyon sürecinin başladığını göstermektedir. Motor nöronların aksonlarındaki aksiyon potansiyelleri değil, nöro-müsküler kavşağın aşılması ile kas liflerinde ortaya çıkan aksiyon potansiyellerinin toplamı kayıt edilmiş olur. Bu şekilde alınan kayıt için bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) olarak veya "M yanıtı" olarak da bilinmektedir. Hasarlı bölgenin proksimal ve distal kısımlarından yapılan uyarı ile ölçümlenen bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdlerinin arasındaki oran bölgesel demiyelinizasyon görülebilecek sinir lifleri hakkında bilgi verir (Varlı, 2005; On, 2011). Duyusal sinirlerin incelenmesinde de motor sinirlerde oluşan hasarlanma sonrası yapılan ölçümlere yakın sonuçlar oluşmaktadır. Eğer akson kaybı oluşmuşsa hasar sonrası ilk günlerde distal duysal iletimler normaldir. Ancak Wallerian dejenerasyonu oluşuktan sonra hasarlı bölgenin distal kısmında afferent iletim bozulmasının yanında duysal aksiyon potansiyelinin amplitüdü azalır veya tamamen kaybolur (On, 2011).

2.5.4. Rejenerasyonda Etkili Faktörler

Sinir liflerinde yaralanmadan sonrasında iki ayrı fazda salgılanan ve bir nörotrofik faktör olan NGF sentezlenir. İlk fazdaki sentez yaralanmadan sonraki ilk altı saatte proksimal ve distal sinir uç bölgelerinde gerçekleşir. Yaralanmadan 2-3 gün sonra ikinci fazda ise, proliferasyona uğrayan Schwann ve makrofaj hücrelerinin artışı ile bu bölgede NGF sentezi görülür (Gregory, 2000). Diğer nörotrofik faktörlerin de sentezlenmesi yine benzer şekilde sinir lifinin içinde olup yaralanma sonrasında az miktarda açığa çıkmaktadırlar. Bunların salgılanması ile başlayan döngü ile birçok kaynaktan nörotrofik faktör salgısında artışa neden olur. Bu salgılar sinir aksonundan hücre gövdesine doğru ilerleyerek rejenerasyon sürecinin başlamasını sağlarlar. Bu salgıların en yoğun olduğu dönem ise yaralanmanın 3 ile 6 saat sonrasına denk gelmektedir (LunHÖorg, 2000).

Wallerian tipi dejenerasyonu sonrası artan makrofajların ürettiği interlökin-1 (IL-1), onarımda görevli NGF salınımını ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) salgısı için uyarı oluşturmaktadır. Proliferasyon görülen Schwann hücreleri longitudinal kolonlar

biçiminde birleşerek Bunge Bandı' nın oluşumuna katılırlar (LunHÖorg, 2000). Laminin ve fibronektin gibi yapısal ve adeziv ekstrasellüler matriks moleküllerini üreten makrofajlar ve Schwann hücreleri destek hücreleri olarak da anılmaktadırlar (Gregory, 2000). Ayrıca Schwann hücrelerinin de nörotrofik faktörleri salgıladığı bilinmektedir. Rejenerasyonun başlamasıyla sinir lifinin akson kısmı için Schwann hücreleri Bunge Bandı ile etkileşime girerek aksonun distal tarafa doğru yönelmesini sağlamaktadırlar. Bu süreç ilerlerken Schwann hücrelerinde reseptör sayısında artış görülür (LunHÖorg 2000). Yapılan deneysel çalışmalarda periferik sinirlerde rejenerasyon süreçlerinin gerçekleşebilmesi için mutlaka olması gereken Schwann ve makrofaj hücrelerinin süreç boyunca sayılarının arttığı, ayrıca birçok biyoaktif molekül salgıladıkları ve akson filizlenmesi için gerekli olan hücresel iskelet yapısının oluşmasını sağlamaktadırlar (Gregory 2000). Schwann hücrelerinin bir diğer etkisi de hasarlı sinir aksonunun rejenerasyonu esnasında yeni filizlerin efektör hücre veya dokulara doğru ulaşmasında klavuzluk etmektedir. Ancak bu sürecin mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bununla birlikte filizlenmede klavuzluk görevi gören Schwann hücrelerinin bazal laminasının önemli görev gördüğü NGF' ün uyarıcı etkisi ile hücrede proliferasyon oluştuğu ve böylece fonksiyonel iyileşme üzerine etkili olduğu ihtimali değerlendirilmektedir (Terenghi ve ark, 1999; Makwana ve Raivich, 2005).

2.6. SINIRLERDE HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

2.6.1. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Sinirin kasa girdiği noktaya yakın olan deri bölgesine bir elektrik akım pulsu uygulanınca kasın kasılacağı, uzun zamandır bilinmektedir. Burada elektrik pulsunun kısa olması (bir milisaniyeden daha az) gereklidir. Ayrıca en etkin olarak ise hızlı alternan (faradik) akım ile indüklenir. Yine ayrıca sabit bir elektriksel (galvanik) uyarı ile indüklenen birkaç milisaniyelik bir elektrik pulsu gerekir ki denervasyon sonrası aynı yanıtın oluşması mümkün olsun. Faradik uyarının yetersiz kalması sonrasında galvanik uyarının etkinliğini devam ettirdiği bu değişiklik, dejenerasyonun Erb reaksiyonuna zemin oluşturur ve bu değişikliğin farklı dereceleri güç-süre eğrileri şeklinde daha sonra çizdirilmiştir. Bu yöntem onlarca yıldır kas denervasyonunu değerlendirmede standart elektriksel metod olmuştur. Önemi devam etmesine rağmen

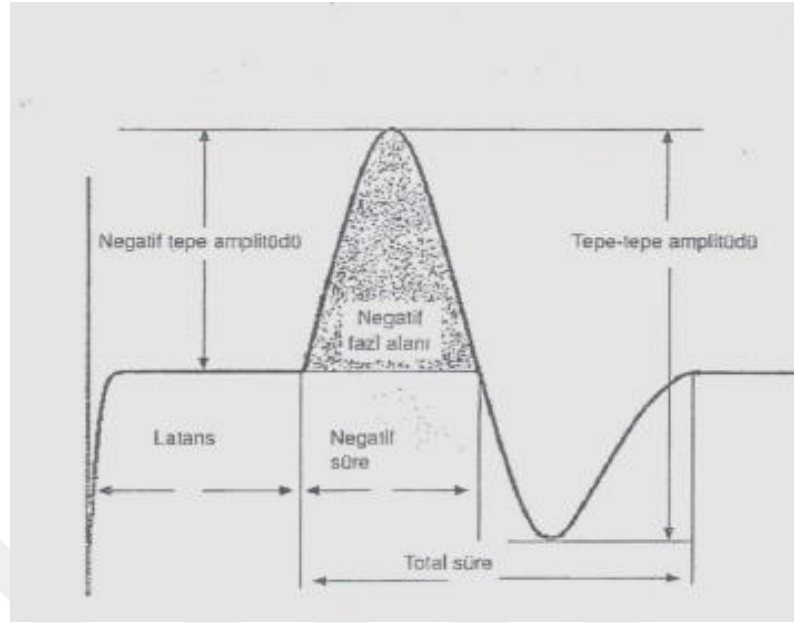
uzun zaman önce bunun yerine sinir iletim çalışmaları ve iğne elektrot incelemesi çalışmaları geçmiştir. Spontan ve istemli olarak uyarılan kas lifi aktivitesini ölçmek için Motor ünitenin Sherrington' un geliştirdiği iğne elektrot kavramına dayanan incelemelerde kaslara iğne elektrot batırılmasıyla ve uyarılmış motor ünite potansiyelinde ateşleme durumunun kaydının alınması ile gerçekleştirilmektedir (Topalkara ve ark, 2006). Periferik sinirlerin fonksiyonel durumu incelenirken genel laboratuvar uygulaması, motor veya duysal sinirlerin elektrot kullanılarak belli ve değişen şiddetlerde stimülasyonu ve kasta ortaya çıkan aksiyon potansiyelleri ile duysal sinir aksiyon potansiyellerinin (SNAP) kaydının alınması ile yapılmaktadır. Kayıtlarda iletinin hızı, amplitüdü ve distal latans şeklindeki veriler motor ve duysal sinir iletimine yönelik çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi ile elde edilen kantitatif bilgilerin yanı sıra elektriksel impulsların dağılım ve dalga şekli hakkında kalitatif gözlem yapma imkânı elde edilmektedir. Sinirlerde iletim incelemelerini hastalar üzerindeki ilk çalışma Hodes ve arkadaşları (1948) yapmıştır. Daha sonraki yıllarda sinir iletim çalışmalarında uygulanan tekniklerin değişmediği görülmektedir. Bu yöntemin esası ulaşılabilinen bir sinir lifindeki tüm sinirlerin tepki verebileceği büyüklükte bir uyarın ile yüzeysel olarak bağlanan elektrot yardımıyla derinin üzerinden uyarılmasına dayanır. Oluşan aksiyon potansiyelinin kaydının alınması için: motor sinir lifleri için distal bölgede kasın üzerindeki deriye, duysal sinir lifleri için ortodromik teknik kullanımıyla sinir üzerinde proksimal bölgede deriye, duysal sinirlerde antidromik teknik kullanımıyla sinir üzerindeki deriye daha distal bölgesinden ve miks sinir iletim çalışmalarında sinir üzerindeki derinin daha proksimal bölgesine yerleştirilen elektrotların kullanımı ile kayıtlar alınabilmektedir. Klinik çalışmalarda en çok tercih edilen bu yöntemlerin dışında alternatif bir yöntemde sıklıkla tercih edilmekte olan ve sinir boyunca devamlılık gösteren aksiyon potansiyellerinin kaydını almak için sinir yakını “near nerve” iğne elektrot kullanılmasıdır (Tosun 2011).

Yüzeysel elektrotlar ile supramaksimal şiddet ile uyarılarak kas tepkisi kayıt alınarak motor sinir ileti incelemesi yapılır. Kayıt alınması için elektrotun yerleşimi efektör kas üzerinde olmalıdır. Aktif kayıt alan elektrot yani katot motor plak bölgesi hizasına yerleştirilmeli, referans görevi gören anot elektrotu ise tendon kısmına denk gelecek

biçimde yerleştirilmelidir. BKAP ölçümü sayesinde motor sinirlerin aksonları, sinir-kas kavşağı ve kas lifleri ile ilgili bilgiler elde edilmektedir (Baslo 2002).

İletim süresi ölçümünde iki tip latans bulunur bunlar: motor latans ve duysal latanstır. Uyarı akımının derideki yayılımı ile kayıt elektrotuna ulaşmadan başlangıç durumuna dönüşünde gecikmesi yani uyarı artefaktı başlangıcı ile BKAP' nin başlangıcı veya tepesine kadar milisaniye olarak belirlenen latans pik latansı (tepe latansı), en distaldeki uyarıcı elektrottan kayıt elektrotu bölgesine kadar olan iletim süresine distal (terminal) motor latans adı verilir (Şekil 2.4). İletim zamanının göstergesi olarak rutin incelemede sıklıkla distal motor latans kullanılır. Ayrıca daha uzun bir sinir bölgesi boyunca iletim zamanı ölçülebilmesi için proksimal tarafta ikinci bir yerden sinire bir uyarı verilebilir (veya duysal liflerin değerlendirilmesinde kayıt elektrotları daha proksimale konabilir) ve iki uyarı arasındaki mesafe (milimetre olarak) iletim zamanları (milisaniye olarak) arasındaki farka bölünürse en kalın çaplı ve en hızlı sinir liflerinde aksiyon potansiyellerinin maksimum ilerleme hızını veren iletim hızı (m/s olarak) elde edilir. Sağlıklı bireylerde bu hızların incelenen sinire bağlı olarak (örneğin bacaklarda kollardan daha yavaş, minimum 40-45 m/s ile maksimum 65-75 m/s arasında) değiştiği görülmektedir. Bu ileti hız değerleri bebeklerde daha yavaş olup 2-4 yaşlarına kadar yetişkin bireylerde görülen değerlerine ulaşır ve yaşlılarda ise tekrar azaldığı görülmektedir. Soğuğa maruziyet durumunda da bu değerler azalır. Bu nedenle hastanın derisi soğuk iken bu kayıtlar alındığında potansiyel olarak önemli bir hata oluşturur. Bu yüzden iletim testleri yapılmadan önce rutin olarak deri ısısı ölçümü yapılır (Topalkara ve Topaktaş, 2006).

Aksonal dejenerasyona uğramış sinirlerde, BKAP' nin amplitüdü düşecek, motor ileti hızı çok yavaşlamayacaktır. BKAP' i amplitüdünün düşük olması kas lifi hasarının da olduğu olaylarda nöro-müsküler kavşakta iletim blokajı olan durumlarda (Botulizm, Lambert-Eaton Myastenik Sendromu (LEMS) gibi) ortaya çıkmaktadır. Eğer hasar durumu miyelin kılıflarda ise motor ileti hızında belirgin bir yavaşlama gözlenir ve distal gecikme süreleri uzar bununla beraber BKAP yayvanlaşarak genliği azalacaktır. Sonuç olarak akut demiyelinizasyonda bazı sinir liflerinde aksiyon potansiyeli iletiminin engellenerek iletim blokajlarının da oluşabildiği gözlenir (Baslo 2002).



Şekil 2.4. Bileşik kas aksiyon potansiyeli bileşenleri (BKAP); Negatif başlangıçlı, bifazik bir potansiyel olan BKAP, uyarı ve kayıt noktaları arasındaki iletimi sağlayan aksonların indirekt ölçümüdür. Her uyarı sahası için BKAP latansı, amplitüdü, süresi ve alanı ölçülür (Tosun 2011).

EEG kayıtları kafatasından elektrotlar yardımıyla pratik ve kolaylıkla alınabildiğinden beyin sinyallerinin ölçümünde en çok kullanılan yöntem haline gelmiştir. Kafatası üzerine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla alınan sinyaller önce bir biyopotansiyel yükseltici ile yükseltilir, ardından bilgisayar yazılımları ve programlar yardımıyla filtre edilerek bilgi düzeyine dönüştürülür. Alınacak EEG sinyallerinin sağlıklı olması için elektrotların yerleşiminin ve ölçümü etkileyebilecek faktörlerin (parazit-artifakt) iyi bilinmesi gerekir (Başçıl, 2015). Elektroensefalogram (EEG) sinyalleri beynin yüzeyinden ya da saç derisi üstünden elektrotlar ile kaydedilen düşük genlikli (tepeden tepeye 1-400 μ V) biyoelektrik işaretlerdir. Son yıllarda EEG sinyallerinin incelenmesi hızlanmış, bu sinyallerle hem hasta teşhisi hem de tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. EEG sinyalinin geniş bir frekans bandı (0,5-100 Hz) olmasına rağmen çalışmalar 0,5 ile 40 Hz frekans bantları arasında yoğunlaşmıştır.

2.6.2. Histopatolojik Değerlendirme

Periferik sinirlerde yaralanma sonrasında sinirsel iyileşmenin düzeyi akson sayısı ve akson çapı ile değerlendirilebilir (Terenghi 1999). Ancak bu değerlendirmede bakılan

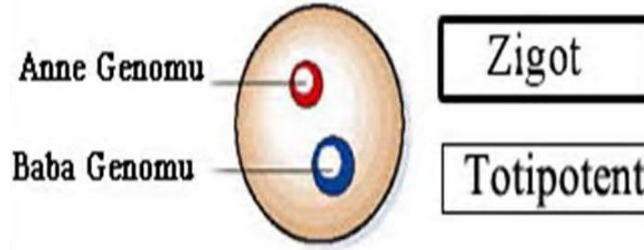
aksonun çapı ve aksonun sayısı gibi histolojik unsurlar ile aksonun kalitesi ve aksonun nicel durumunu hakkında bilgi alınsa da sinirin fonksiyonel durumunu anlamayı sağlayacak yeterli bilgiyi vermez. Akson sayısının bilinmesi ile yaralı bölgedeki toplam akson miktarı anlaşılmaktadır (Kanaya1996). Birçok periferik sinir yaralanması olayında fazla bulunan akson sayısı, aksonların tümünün efektör organa ulaşamayışı nedeni ile fonksiyonel değerlendirmeye uyumlu çıkmayabilir. Aksonların çapının kalınlığı ise aksonun kökeni ve sinir olgunlaşması ile alakalıdır. Yapılan elektrofizyolojik çalışmalar ile amplitüd değerleri, latans süreleri ve ileti hızı gibi verilere bakılarak sinir rejenerasyonunun farklı dönemlerinde aksonal iyileşme hakkında bilgiler edinilebilir (Rupp ve ark, 2007). Duyusal sinir değerlendirilmelerde akson çapı ve miyelin kılıf durumu gibi histopatolojik çalışmalar önemli bilgiler sunarken, motor fonksiyonun değerlendirilmesinde pek yeterli değildir (McKay ve Hart 2002; Wilson 2003; Varejao 2004). Hu ve arkadaşları (2002) uyarılamayan kaslarda oluşan histopatolojik değişiklikleri çok iyi düzeyde tanımlamışlardır. İlk yılın sonuna gelindiğinde uyarılmayan kaslarda motor plak bölgesinin tanınamayacak şekilde dejenere olduğunu, kaslarda geri dönülemez değişimler görüldüğünü belirtmişlerdir. Uzun süreli olarak yapılan bir çalışmada, Topuz ve arkadaşları (2011), periferik sinir hasarlı 25 hasta üzerine geç dönem cerrahi tedavi uygulamış ve beş yıllık takip döneminde 12 aylık uyarılamayan kas olgularında orta ve ağır şiddette atrofiye ek olarak kas lifi çapında azalma ve kollojen liflerde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Buna karşın kas liflerinde dizilimlerin normal ve düzenli olduğunu belirtmişlerdir. Altı aylık uyarılamayan kaslardan alınan örneklerde ise atrofi düzeyinin hafif ve orta şiddette olduğunu, 12 aylık uyarılamayan kaslara oranla kas lifi çaplarında ve fibrotik değişikliklerin daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir.

2.7. KÖK HÜCRELER

2.7.1. Kök Hücre Nedir?

Canlı organizma döllenme sonrası oluşan zigot ile önce bir hücreden (Şekil 2.5) oluşmaya başlayarak sonuç olarak 200'den fazla hücre tipiyle tam bir organizmaya dönüşmektedir. Bu oluşum insan gelişim sürecinin en önemli olaylarından biridir. Filogenetik olan bu eğilim; plüripotent hücrelerin olgun hücrelere dönüşümüdür. Bu

süreç insanın tüm özel dokularını oluşturmak ve tümör proliferasyon riskini minimize etmek için gereklidir Hücrelerin farklılaştığı ve plastisitesi olmayan hücreye dönüştüğü bu süreç ile yaşlanma ve rejenerasyon yeteneğinde azalma olduğunu göstermektedir (Klassen ve ark, 2004).



Şekil 2.5. Döllenmiş yumurta (Zigot); totipotent. (<http://www.kemikiligi.org.tr>, adresinden değiştirilerek alınmıştır)

Kök hücrelerin tanımlanmasında plastisite ve farklılaşma kapasitesi gösterebilmelidir. Hücrenin ilk önce plastisitesini koruyarak kendini yenileyebilmesi (simetrik bölünebilme) ve daha sonrasında hücre plastisitesini kaybedip farklı alt hücre tiplerine farklılaşabilmesi gerekmektedir (Dominici ve ark, 2006). Hücresel düzeyde farklılaşma kapasitesine sahip, ancak henüz farklılaşmamış hücreye kök hücre denir. Kök hücre kaynakları; embriyodan, fetüsten ve erişkin bireylerden elde edilebilen *in vitro* ortamda belirli şartlar altında uzun süre, erişkin bireylerde bir yaşam boyu kendini yenileyebilen hücrelerdir. Ayrıca kök hücreler doku ve organları oluşturan diğer özel hücrelere de dönüşebilirler. Bu hücrelerde çekirdek/sitoplazma oranı yüksektir; yani az miktarda sitoplazma ve organel bulunur ve belirgin küresel bir çekirdekleri vardır.

Kök Hücrelerin Karakteristik özellikleri

Yenilenebilme; hücrenin kendi farklılaşmamış pozisyonunu koruması ve süresizce çoğalabilme kapasitesidir. Bir kök hücre simetrik veya asimetrik bölünmeyle çoğalabilir. Simetrik homoplastik bölünme, embriyonik kök hücreler tarafından kullanılmaktadır ve ayrıca hasar durumunda kök hücre stoğunu korumak için de kullanılmaktadır. Bu tip bölünmede ana hücreye benzer iki yavru hücre meydana getirilir. Ayrıca kök hücreler heteroplastik simetrik bölünme de yapmaktadır. Bölünme

sonucunda oluşan iki yavru hücre birbirine benzer ancak ana hücreden farklıdırlar. Bununla beraber kök hücrelerin asimetrik bölünmeyle ana hücreye benzeyen ve ana hücreden farklı hücre oluşturabilme kapasitesine sahiptir.

Bu özellikler embriyonik kök hücreleri, fetüs ve bazı yetişkin kök hücrelerine uymakla birlikte, organizmanın yaşamı boyunca bulunan kök hücrelerin özelliklerinin tamamını açıklamada yetersiz kalmaktadır. Literatürde en geçerli ortak özellikler aşağıdaki gibidir (Can, 2014);

- Dokularda sayıca az bulunurlar,
- Yaşam boyu belirli oranlarda bölünürler ve bölündükçe sayılarını korurlar,
- Bölünme sonrası ortaya çıkan iki yavru hücreden en az birisi kök hücre olarak mevcut kök hücre havuzuna katılır,
- Çok sayıda bölünme sonrası geçici (transit) hücreleri oluştururlar ki, bu hücreler kısa sürede farklılaşarak dokuya özgü farklılaşmış hücreleri oluşturur.
- Bölünme hızları genellikle yavaştır, fakat doku yaralanması sonrasında yoğun bölünme etkinliği kazanırlar. Şiddetli yaralanma ve doku kaybında, kendi hücre havuzlarının yenilenmesi için doğal bölünme hızlarını arttıırırlar.
- Dokularda en kalıcı ve en uzun süre yaşayan hücrelerdir, organizmanın yaşamı boyunca varlıklarını korusalar bile yaşla birlikte sayıları azalır,
- Büyüme faktörleri ve sinyal moleküllerine çok duyarlıdırlar ve hızla yanıt verirler; TGF, Notch, Wnt ve Jak/ Stat gibi sinyal yollarını etkin bir biçimde kullanırlar.
- Birçok Kök hücre, hücre döngüsünün G0 evresinde sessiz olarak bulunurlar. Embriyonik kök hücreleri veya yetişkindeki çoğalan kök hücreler gibi bir grup hücre ise bu süreci çok hızlı geçerek hücre döngüsünü çok çabuk tamamlar.
- Farklılaşmasını tamamlamış hücrelere oranla farklı kromatin örüntüsüne sahiptirler. DNA metilazlar veya histon deasetilazların transkripsiyon baskılayıcıları tarafından veya Groucho ailesi proteinleri tarafından özgün DNA düzenlenmesi kök hücrelere özgün DNA özelliği kazandırır,

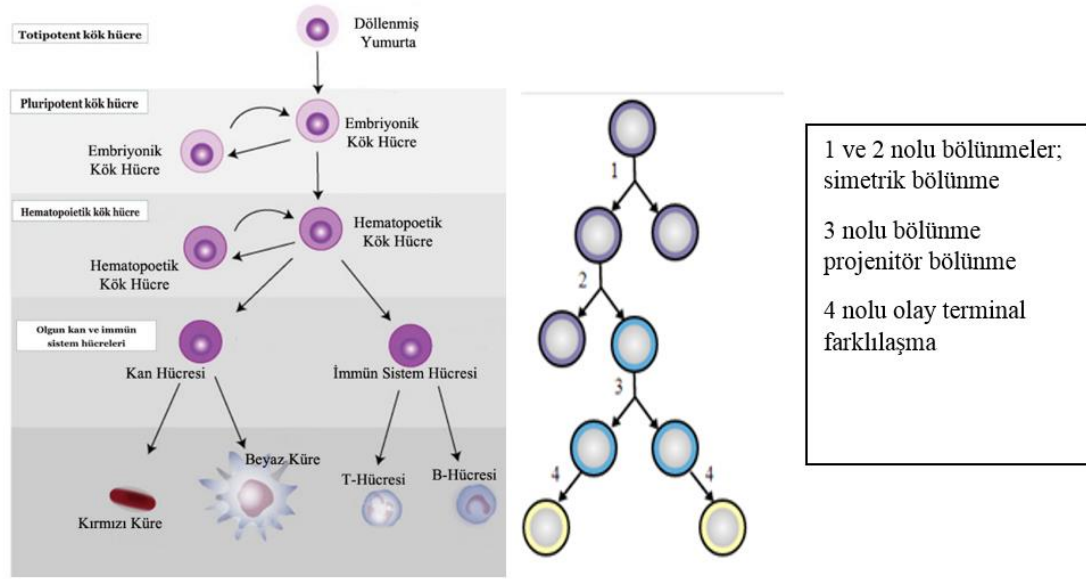
- Strese karşı tüm kök hücreler dayanıklıdır. Bu özelliklerini çoklu ilaç direnci taşıyıcıları, özgün protein katlanma mekanizmaları, ubiquitin ve detoksifikasyon sistemleriyle başarırlar.

Bir kök hücrenin farklılaşma yetkinliği (potensi), kök hücrenin gelişim hiyerarşisinde hangi basamakta yer aldığı ile ilgili olup bu durum en tartışmalı konulardan biridir. Kök hücrelerden köken alıp bir veya iki farklı hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahip, sınırlı sayıda çoğalabilen hücreleri unipotent kök hücre yerine progenitör hücre olarak isimlendirmek daha doğrudur. Bir hücrenin farklılaşması ancak bir başka hücre ile kıyaslandığında anlam kazanır. Bir hücrenin farklılaşmasında epigenetik mekanizmaların en önemli faktör olduğu biliniyor. Hücre farklılaşması üzerinde rol alan ve kalıtsal olan genom ötesi düzenlemeler hücrenin hangi farklılaşma durumunda olabileceğini belirler (Potten ve Wilson, 2009; Can, 2014).

Kök hücrelerin farklılaşma potansiyeli, hücre için bir veya birden fazla türdeki olgun hücreye farklılaşabilme kapasitesidir (Şekil 2.7):

- **Totipotent kök hücreler;** embriyonik ve ekstra-embriyonik hücre çeşitlerinin hepsini oluştururlar. Farklılaşma kapasitelerine göre birden fazla kök hücre tipleri bulunur.
- **Pluripotent kök hücreler;** segmentasyonda embriyo gelişimi sırasında blastosistin iç kütesini oluşturan hücrelerdir. *in vitro* ve *in vivo*, bütün organizmayı oluşturabilecek embriyonik üç tabakayı oluşturabilme kapasitesine sahiptir.
- **Multipotent kök hücreler;** tamamen bir dokuyu oluşturabilecek özelleşmiş hücre gruplarına farklılaşabilen kök hücrelerdir.
- **Unipotent kök hücreler;** yenilenme potansiyeli olan ve tek tip özelleşmiş hücreye farklılaşabilen kök hücrelerdir.
- **Projenitör kök hücreler;** sınırlı düzeyde kendini yenileme kapasitesi olan ve tek tip hücreye farklılaşabilen kök hücrelerdir.

Ayrıca kök hücrelerin, kendini yenileyebilme ve farklılaşabilme kapasiteleri dışında kök hücreler belirli bir sakin-durgun durumu koruyabilmelidir. Bu sakin-durgun evre hücre siklusunda, mitotik faktörlerin eksikliğinde hücrelerin girdiği ve bölünmeden beklediği **Go** evresidir. Uyku durumu da denilmektedir. Bu sakin evre ile kök hücreler oluşabilecek olumsuz durumlara (saldırılara) karşı kendini koruyabilmekte ve canlılığını sürdürebilmektedir. Ancak bu özelliklerin hiçbiri bu hücrenin (kök) karakterini tanımlamada yetersizdir. Karakterin tanımlanmasında, uzun vadede dokunun mükemmel görevini yeniden inşa edebilme potansiyeline sahip olmasıdır. Bu da *in vivo* olarak çok sayıda hücresel bölünmeyi ve farklılaşabilmeyi ifade etmektedir. Bu özellikleri ile organogenezde ve yetişkin doku rejenerasyonunda da hayati rol oynamaktadır.



Şekil 2.6. Kök hücre tipleri ve farklılaşması. (<http://www.kemikiligi.org.tr>, adresinden değiştirilerek alınmıştır)

2.7.2. Kök Hücre Tipleri ve Kaynakları

Birçok araştırmada incelenen ve kullanılan birçok kök hücre bulunmaktadır. Günümüzde araştırmacılar yeni kök hücre kaynakları keşfetmeye devam etmektedir (Meng ve ark, 2007; Reinish ve ark, 2009; Humphries ve ark, 2011).

Memelilerde kök hücrelerin en büyük iki çeşidi blastosistin iç hücre kütesinden izole edilen embriyonik kök hücreler ve yetişkin dokuların çoğunda bulunan ergin kök hücrelerdir (Şekil 2.6).

Embriyonik kök hücreler

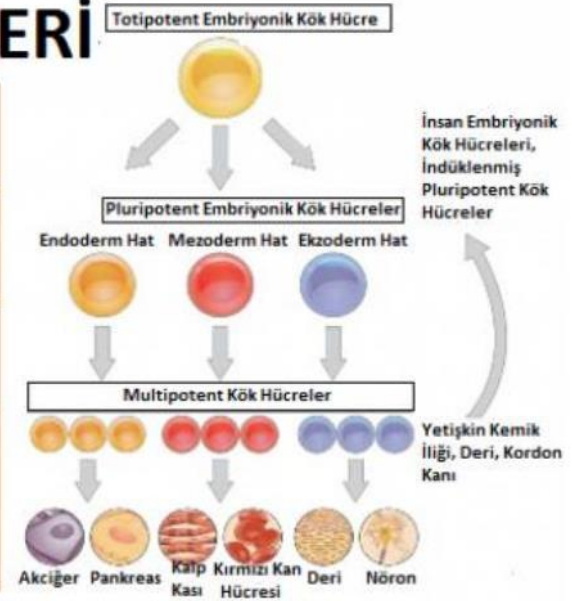
Embriyonik Kök Hücreler (EKH); keşfi ilk yapılan ve yine ilk çalışılan kök hücrelerdir. Kendini yenileyebilen ve organizmayı oluşturan tüm hücre tiplerini oluşturabilecek ve tüm hücre tiplerine farklılaşabilme kapasitesi olan hücrelerdir. EKH' ler, blastosistin (döllenme sonrası 5. gün) iç hücre kütesinden türeyen ve sonrasında fetüsün gelişiminde tüm dokularının oluşumunda görevli üç germ tabakasını (ektoderm, mezoderm ve endoderm) oluşturmaktadırlar. Embriyonik tabakalar ise insan vücudunun bütün hücre tiplerinin kaynağıdır (Van Haaften ve Thebaud, 2006). Ayrıca terapötik potansiyeli yüksek olan embriyonik kök hücre teorik olarak hasarlı tüm doku çeşitlerine yardım edebilmektedir. Bu önemli potansiyellerine rağmen embriyonik kök hücre eldesinde bir embriyonun yok edilmesi gerçeği etik düzeyde engel oluşturmaktadır (Libya, 2006).

Amniyotik kök hücreler

Amniyosentez sırasında izole edilebilen ve kültüre edilebilen bu hücreler farklı tipte hücrelerden yani EKH ve ergin kök hücreler arasında bir durum göstermektedirler. Multipotent kök hücrelere benzerler (Bertrand, 2008).

KÖK HÜCRE TİPLERİ

Kök Hücre Tipleri	Özellikleri	Örnekler
Totipotent Hücreler	Her Biri Yeni Birey Oluşturabilir	1-3 Günlük Embriyo Hücreleri
Pluripotent Hücreler	Her Biri Herhangi Bir Hücre Tipine Dönüştürülebilir (200'den fazla)	5-14 Günlük Blastosit Hücreleri
Multipotent Hücreler	Belli doku tiplerindeki hücrelere farklılaşabilir	Fetüs Dokusu, Kordon Kanı, Yetişkin Hücreler

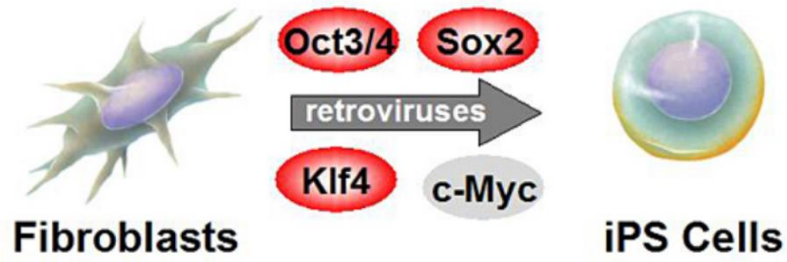


Şekil 2.7. Kök hücre çeşitleri (<http://www.cell-transfection.com> adresinden değiştirilerek alınmıştır)

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler (IPs);

Bu tip hücreler insan etkisi ile pluripotent olmayan bir hücreden türetilen ve bazı genleri üretmesi sağlanarak veya dışarıdan faktörler verilerek, farklılaşmanın geriye çevrilmesi sonucu elde edilen hücrelerdir. IPs hücreleri birçok yönüyle doğal pluripotent kök hücrelere benzer. Örneğin farklılaşabilirler, blastosiste enjekte edildiğinde yeni oluşan bireyin vücut hücrelerine katkıda bulunabilirler. Pluripotenttirler ve embriyonik tabakaları (3 germ tabakasını) oluşturabilirler, tüm hücre alt tiplerine farklılaşabilmektedirler. Farklı teknikler ile Pluripotensi indüksiyonu gerçekleştirilebilmektedir. Hücre transferi, hücre füzyonu ve yeniden programlama gibi yöntemler kullanılmaktadır. IPs hücrelerinin EKH' lere göre bazı avantajları bulunmasına rağmen güvenlik ve kararlılıkları halen çalışılmaktadır (Patel ve Yang, 2010). İndüklenmiş pluripotent hücrelerin yetişkin bir somatik hücreden bir pluripotensi fenotipine yeniden programlanmasıyla üretilmektedir. IPs' ler ile ilgili ilk çalışmalar Takahashi ve Yamanaka (Şekil 2.8) tarafından 2006 yılında yapılmıştır. Bu çalışma ile farelerde somatik hücrenin tekrar programlanması ile pluripotent (IPs hücreler) kök hücre elde edilmiştir. Ayrıca bu hücrelerin pluripotent özelliğini Oct3/4, Sox2, c-Myc

ve Klf4 faktörleri ile sağladığını ilk kez gösterildi (Takahashi ve Yamanaka, 2006) (Wernig ve ark, 2007).



Şekil 2.8. İndüklenmiş pluripotent hücre (<http://www.cell-transfection.com> adresinden değiştirilerek alınmıştır)

Yetişkin Kök Hücreler

Embriyonik pluripotent kök hücreler embriyonel gelişim ile yerini organ ve doku oluşumuna katılacak olan, kapasitesi daha sınırlı olan kök hücrelere bırakmaktadır. Böylece farklı dokuların hücreleri özelleşmiştir. Ayrıca organların apoptoz veya lezyon ile kaybolan hücrelerin doku rejenerasyonunu sağlamak için yenilerini oluştururlar. Homeostazilerini korumak için bir mekanizmaya ihtiyaçları vardır. Yetişkin insanlarda bir günde yaklaşık 20 milyar hücre kaybedilmektedir. Bu durum ise kalıcı yeniden yapılandırma sistemini gerektirmektedir (Fuchs, 2009). Beyin, kalp (Bergmann ve ark, 2009), böbrek gibi bazı organların yenilenme yetenekleri daha azdır. Bunların dışında sürekli yenilenebilen; kemik iliği, deri ve bağırsak gibi dokular da bulunmaktadır. Yenilenme sürecini sağlayabilmeleri için organların hücre rezervuarı vardır, bunlar yaşam boyunca değişen oranlarda bulunan ergin kök hücrelerdir. Kendini yenileme ve farklılaşabilme kapasiteleri arasındaki denge sayesinde stokların sürdürülmesi sağlanmaktadır. Somatik hücreler olarak da bilinen YKH'lerin vücuttaki tüm organlarda yaşam boyunca aktif olarak bulundukları varsayılmaktadır. Doku yenilenmesi (deride, korneada, kemik iliğinde, bağırsakta) sağlamak adına sürekli yeni hücreler oluşturmaktadırlar (Barker ve ark, 2007; Greco ve ark, 2009; Takizawa ve ark,

2011). Bu hücreler bazı organlarda doğum sonrasında aktif haldeyken daha sonra dormansiye geçerler ki bu organların hücresel yenilenme düzeyleri yavaştır hatta neredeyse hiç yenilenmemektedirler. Sadece ciddi yaralanmalar esmasında nadiren bölünme gösteren bu kök hücreler karaciğer ve beyin gibi organlarda bulunur (Lugert ve ark, 2010; Furuyama ve ark, 2011). Organlardaki kök hücreler, hematopoetik kök hücreler, stromal kök hücreler ve erişkin kök hücreleridir.

Kemik İliği Kaynaklı Kök Hücreler

Kemik iliğinde iki tip hücre bulunmaktadır. Stromal mezenkimal kök hücreler (MKH) ve hematopoetik kök hücreler (HKH). MKH' lar hematopoez için destekleyici bir rol oynarlar. HKH' ler lenfoid ve miyeloid gibi bütün olgun hematopoyetik hücreleri oluşturabilmektedir. Kemik iliğinde ayrıca farklı tipte hücreler de bulunmaktadır. Yetişkin multipotent projenitör hücrelerine ek olarak Projenitör Endotelyal Hücreler (PEH)'de ilikte bulunurlar (Van Haaften ve Thebaud, 2006). Gerekliğinde dolaşıma girer ve iskemi olan bölgeye yönelirler ve anjiyogeneizde rol oynayan PEH' leri ilk kez Asahara ve ark, (1997) tarafından keşfetmişlerdir. Bazı çalışmalar bu hücrelerden ayrı heterojen bir kök hücre popülasyonunu temsil eden kemik iliği kaynaklı kök hücrelerini (K-MKH) işaret etmektedir. Bu hücre tipleri, epitelyal hücreler, hepatosit, endotelyal hücreler, iskelet kası veya kalp hücreleri, nöronal hücre ya da astrositler gibi birçok farklı hücre tiplerine farklılaşabilmektedir. Bu, kemik iliği hücrelerinin kendilerinden başka bir dokuya ait hücreye farklılaşabilme potansiyeli taşıdığını göstermektedir (Tomita ve ark, 2002). Mezenkimal kök hücreler en çok göbek bağı ve yağ dokusundan elde edilmektedir. Bunun dışında başlıca mezenkimal kök hücre izolasyonu elde edilen kaynak ise kemik iliğidir. Sınırlı büyüme oranı, donörün yaşına göre değişen farklılaşma kapasitesi ve ilik toplama aşamasındaki riskler kullanımlarını sınırlamaktadır. Göbek bağından MKH elde edilme sürecinin 16 saatten daha az olması, istenilen kültürün oluşabilmesi için 30 ml'den daha fazla örnek elde edilebilme şartları gibi optimal düzeyde protokol gerektirmektedir. Kemik iliğinden elde edilen kök hücreler ile benzer morfolojik ve fenotipik özellikler gösteren ve adipoz dokudan elde edilen mezenkimal kök hücrelerde vardır. Ancak bu hücrelerin proliferasyon kapasitesi

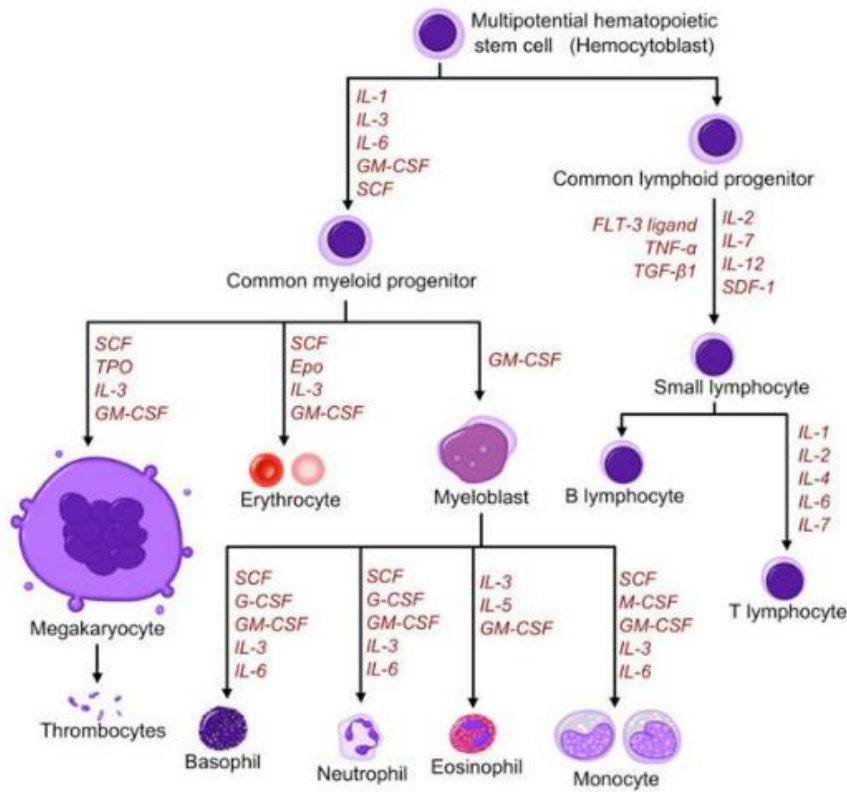
daha yüksektir ve kemik iliği eldesine oranla yağ doku örneklerinin elde edilmesi daha kolaydır (Kestane, 2020).

Her yerde bulunan kök hücrelerin bazı nişleri henüz keşfedilmemiştir. Rejeneratif tedaviler için potansiyel bir kaynak olarak ileri sürülmelerine rağmen, kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin kullanışlılıkları ve potansiyelleri ve halen tartışmaya açık bir konudur (Machalińska ve ark, 2009; Enzmann ve ark, 2009). Buna rağmen kemik iliğinden örnek almanın kolaylığı ve kemik iliğinden üretilen kök hücrelerin proliferatif doz cevaplarının kolayca araştırılabilmesi nedeniyle bu hücrelerin inceleme açısından ideal bir doku olmasını sağlamaktadır. Ayrıca kemik iliğinde en az iki kök hücre popülasyonu bulunmaktadır: Hematopoietik kök hücreler ve multipotent stromal mezenkimal kök hücreler.

Hematopoietik kök hücreler

Kandan veya kemik iliğinden elde edilebilen ve kendini yenileyebilen hücrelere hematopoietik kök hücreler (HKH) denir. Hematopoietik kök hücre kemik iliği, periferik kan ve umbilikal kord kanından elde edilebilmektedir. Erişkin insanlarda günlük 1 trilyon kadar HKH oluşmaktadır. Hematopoietik kök hücreler (HKH' ler), başta eritrositler, beyaz küreler ve trombositlere (megakaryositler / plateletler) ve diğer hücre tiplerine; miyeloid (monositler ve makrofajlar, nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, dendritik hücreler) ve lenfoid soylar (T-hücreleri, B-hücreleri, NK-hücreleri) dahil olmak üzere tüm kan hücresi tiplerine dönüşebilen çok güçlü kök hücrelerdir (Şekil 2.9). Organizmanın sağlıklı olması için sağlıklı hematopoezin önemi kritiktir. HKH' ler, vücudun mikroorganizmalarla veya tehlike uyaranları ile savaşından kanamanın durdurulması, dokulara oksijen taşınması gibi yaşam için tüm kritik fonksiyonların yürütülmesi için çok önemli bir hücre tipidir. Kalça, femur, kaburga ve sternum gibi bölgelerde kemik iliğinde HKH' ler bulunur. Çok eski yıllardan beri HKH' lerin varlığı ileri sürülmekle beraber ilk kez Till ve McCulloch tarafından 1960'lı yıllarda hayvan deneylerinde gösterilmiş ve hematopoezde hiyerarşik model tanımlanmıştır. Buna göre uzun vadeli “long term” LT-HKH olarak bilinen en erken progenitör HKH' lerin basamaklar halinde farklılaşmış hücreleri oluşturduğu ve hücrelerin farklılaşarak

dönüştükleri hücrelerin köklülük özellikleri giderek azalmaktadır. Farklılaşan hücre tipine ait özellikler ortaya çıkar. LT-HKH' den sonra öncü (progenitör) hücreler kısa vadeli “short term” HKH (ST-HKH) hücreleri gelişir. Daha sonra ortak (common) myeloid ve ortak lenfoid kök hücrelere farklılaşan multipotent progenitör (MPP) hücreler oluşur ve bu hücrelerde tüm kan elemanlarını oluştururlar (Eaves, 2015; Yokota, 2019). HKH' lerin elde edilmesi granülosit koloni uyarıcı faktörler (G-CSF) gibi sitokinlerle yapılan bir tedaviden sonra, kemik iliğinden salınacak hücreleri indükleyerek kandan doğrudan elde edilebilir veya bir iğne ya da şırınga kullanılarak kalçadan direkt alınabilir. Bilimsel uygulamalar ve Klinik uygulamalar için göbek kordon kanı ve plasenta da kaynak olarak kullanılmaktadır (Ratajczak ve ark, 2004; Müller-Sieburg ve ark, 2002).



Şekil 2.9. Hematopoetik kök hücrelerin hiyerarşisi (<http://www.cell-transfection.com> adresinden değiştirilerek alınmıştır)

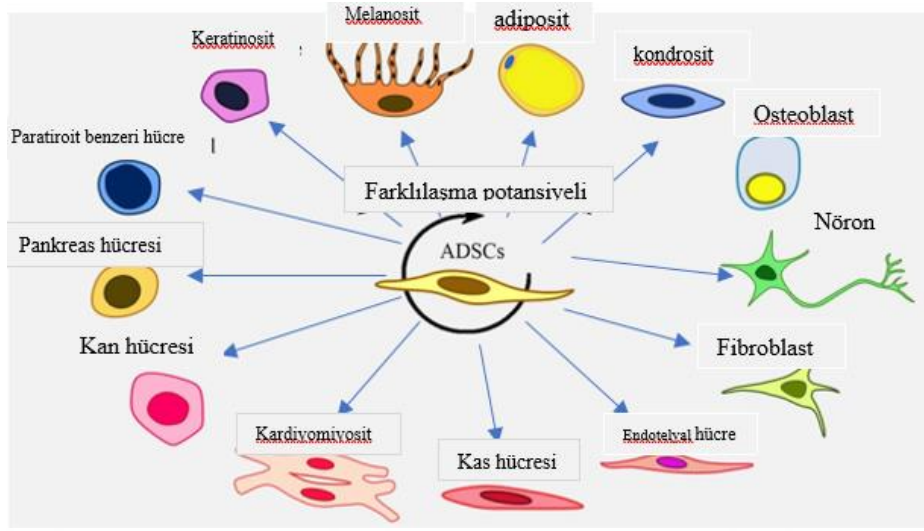
Mezenkimal Kök Hücreler

Son yıllarda rejeneratif tıp alanında öne çıkan bir hücre tipi olan MKH' ler ilk kez 1960'lı yıllarda Friedenstein ve arkadaşları *ex vivo* kemirgenlerde kemik iliği kültürlerinden elde edilmiştir. Bu hücrelerin non-hematopoetik karakterde, fagositik olmayan, iğsi görünümlü, adeziv özellikli kemik iliği stromal hücrelerden kaynaklanan, plastiğe yapışan fibroblastik morfolojiye sahip olduğu ve bu hücre tipinin *in vitro* olarak koloni oluşturabileceğini ayrıca böbrek kapsülü, lifli doku, kemik ve kemik iliği altına enjekte edildiğinde gelişebileceğini bildirmişlerdir (Friedenstein, 1989). Al Caplan tarafından 1991 yılında bu hücrelere “mezenkimal kök hücre” adı verilmiştir (Caplan, 1991). Sonraki çalışmalarda bu hücrelerin *in vitro* koşullarda farklılaşma potansiyelleri ve klonal çoğalma özellikleri keşfedilmiştir (Pittenger ve ark, 1999). Daha sonraki çalışmalarda ise bu hücrelerin konnektif dokuya ait kemik, kıkırdak, kas, yağ dokusu, tendon, ligament ve stromal hücrelere farklılaşma kapasitelerinin olduğunu bildirilmiştir (Şekil 2.10), (Fu ve ark, 2019).

Diğer kök hücreler gibi MKH 'ler de kendini yenileyebilen ve çeşitli tiplerdeki olgunlaşabilen hücrelere farklılaşabilen olgunlaşmamış hücrelerdir. Bununla birlikte farklılaşma yeteneklerini kaybetmeden *in vitro* ortamda birkaç kuşak bölünebilen hücrelerdir (Bruder ve ark, 1997). Diğer taraftan, bazı hücre döngüsü çalışmaları, MKH' lerin sadece az bir bölümünün proliferasyonda aktif olduğunu ortaya koymaktadır. Hücrelerin çoğu G0 fazında gruplanmaktadır. Diğer kök hücrelerde olduğu gibi MKH' lerin bu durgunluk durumu aynı zamanda iyi bilinen doku hasarı durumunda sadece çoğalan ve farklılaşan, yani aktive olmalarını sağlamaya yönelik özellikleridir. Mezenkimal kök hücreleri genel olarak mezoderm hücrelerine farklılaşırlar (Pittenger ve ark, 1999), bunun dışında, *in vitro* spesifik faktörlerin eklenmesi ile üç embriyonik tabakadan olgun hücrelere de farklılaşmaktadırlar. Uluslararası hücresel tedavi derneği (International Society Cellular Therapy (ISCT)) standartlarına göre, MKH' ler, *in vitro* kültür koşullarında koloni oluşturan birim-fibroblast (CFU-F) özelliği gösteren, plastik yüzeye yapışan hücrelerdir (Dominici ve ark, 2006). Sayıları çok az olması nedeniyle araştırma veya klinik kullanım için *in vitro* kültür ortamında çoğaltılmaları gerekmektedir. Kültür ortamında çoğaltılan MKH' lerin tanımlanması, yüzey fenotipleri

ve farklılaşma özelliklerinin gösterilmesi ile yapılır. Stromal belirteçler yönünden pozitif, hematopoetik belirteçler yönünden negatif olmaları ayrıca plastik adheran hücreler olmaları ve yüzey molekülleri olarak, gerekmektedir. Homojen olmamakla beraber, stromal belirteçlerden genellikle; CD73 (ecto-5'-nucleotidase, SH3, SH4), CD90 (Thy-1) ve CD105 (endoglin, SH2, TGFβ-RIII) pozitiflerdir. Buna karşın, CD11b, CD14, CD34, CD45, CD19 veya CD79 ve HLA-DR gibi hematopoetik yüzey belirteçleri bakımından negatiftirler (Li ve ark, 2016). Bunun dışında en önemli terapötik etkilerini potansiyel olarak klinikte ortaya çıkaran özellikleri immünmodülatuar olmaları ve çoğu zaman immünsupresif etki göstermeleridir. Bu özellikleri sayesinde MKH' ler immün sistemden kaçabildikleri için allojenik olarak, HLA doku uyumuna gerek kalmadan nakil edilebilirler (Chamberlain ve ark, 2007). MKH' ler, organ ve doku hasarlarının onarımında önemli role sahiptirler ve halen bu özellikleri ile ilgili çok sayıda klinik çalışma yürütülmektedir. Bu hücrelerin lokal veya intravenöz uygulanması genelde güvenli olduğu ve ayrıca kısa sürede ciddi yan etki riskinin düşük olduğu belirtilmektedir. Buna ek olarak malignitesi olan bireylerde risk unsuru olarak stroma desteği sağlaması ile malign hücrelerin de artmasına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. MKH çalışmalarının etkinlikleri incelendiğinde hayvan deneylerinde dikkate değer sonuçlar elde edilmesine rağmen klinik çalışmalarda, minimal/parsiyel cevap alınması MKH uygulamalarında henüz istenilen uygulama yöntemlerinin gelişmediğini göstermektedir.

MKH eldesinde kemik iliği en fazla tercih edilen kaynaktır. Ancak kemik iliği aspirasyonunun invaziv işlem gerektirmesi nedeniyle alternatif olarak son yıllarda kordon kanı/kordon dokuları ve lipoaspirasyon atık materyallerinden elde edilen adipoz doku kökenli MKH' ler yer almaktadır (Zuk ve ark, 2002).

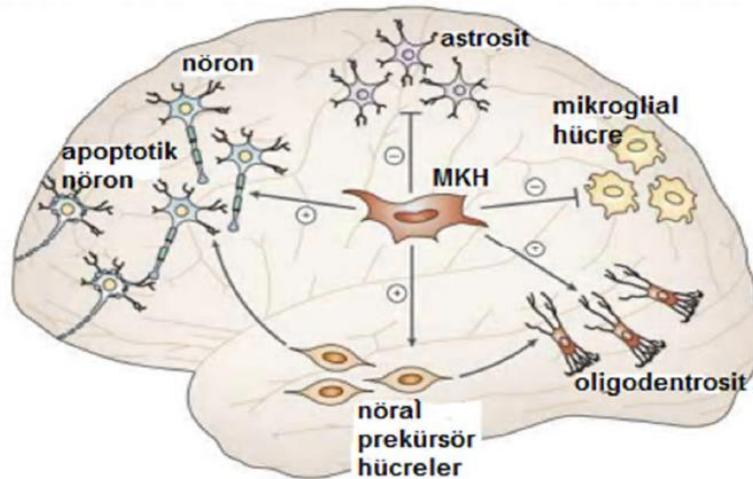


Şekil 2.10. Yağ doku kökenli (ADSC) MKH' lerinin multipotent özelliği görülmektedir. (Khazaei ve ark, (2021) kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

2.7.3. Mezenkimal Kök Hücrelerin Etkileri

Mezenkimal Kök Hücrelerin Nöroprotektif Etkisi

Son dönemlerde MKH lar beyinden izole edilmiş ve sinir dokusunda karakterize edilmiştir. Küçük damarların etrafında perisitlere benzer şekilde konumlanırlar. Bu şekilde nöronal kök hücrelerden farklı olarak yeni bir beyin kök hücre popülasyonu oluşumu ile beyin homeostazında görev almaktadırlar (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. MKH' lerin, beyinin farklı hücrelerini uyarıcı (+) veya inhibe edici (-) etkileri görülmektedir. (Uccelli A,2008; kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

Bilimsel çalışmaların çoğunluğu MKH' lerin nöronlara veya glial hücrelere transdiferansiye olma yetenekleri ve plastisitesi üzerine odaklanmış olması ile birlikte (Kopen, 1999) değişik beyin hasarı modellerinde, MKH transplantasyonunun, hasarlı bölgedeki nöronal hücrelerin yoğunluğunu koruduğu bildirilmiştir (Stemberger ve ark, 2011; Mora-Lee ve ark, 2012).

MKH' lerin nöroprotektif etkileri esasen parakrin aktivitelerinden kaynaklanır (Şekil 2.11). Kalsiyum görüntüleme çalışmaları veya elektrofizyoloji çalışmaları, dokuya dahil edilen nöronların işlevselliğinde bir kusur olduğunu ve bunun MKH' lerin farklılaşmasından kaynaklandığı gösterilmektedir (Liu ve ark, 2012).

MKH' lerin nöroprotektif etkileri sekretomun analizi ile ve nöronlar üzerinde doğrudan etkilerini çeşitli faktörleri sitokinler, kemokinler, özellikle büyüme faktörlerini ürettiğini göstermiştir: bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), silier nörotrofik faktör (CNTF), kemokin ligand-12 (CXCL12), fibroblast büyüme faktörü-8 FGF8, fibroblast büyüme faktörü-20 (FGF20), glial hücre kaynaklı büyüme faktör (GDNF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1), hepatosit kaynaklı büyüme faktörü (HGF), interlökin-6 (IL6), sinir büyüme faktörü (NGF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta 1 (TGF- β 1), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), trozin kinaz-C (TRKC) ve damar endoteli büyüme faktörü (VEGF). Nörotrofik faktörlerin üretimi MKH' lere mikro çevreden salgılanan uyarılara göre değişmektedir. MKH' lerin nörotrofik faktör salgısında apoptotik hücrelere, aktif mikrogliaya hücrelerine veya hipoksi durumuna maruz kalması ya da belirli proinflamatuvar sitokinlere maruz kalması nörotrofik faktörlerin salgılanmasını artırarak MKH' lerin nöroprotektif aktivitesini güçlendirmektedir (Isele ve ark, 2007; Rosova ve ark, 2008; Giunti ve ark, 2012).

Deneysel modellerde nöronal hasara bağlı olarak, MKH' lerin salgıladığı bazı faktörlerin, sekretomundaki değişik moleküller arasında baskın bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Buna en iyi örnek Huntington hastalığında MKH' lerinden salgılanan BDNF' nin çok baskın olduğu görülmüştür (Canals ve ark, 2004). Trofik faktörler nöronların apoptozunda doğrudan etki göstermektedir. Apoptozda bir azalma ile veya nörit oluşumu-sinaptik bağlantı oluşumunda artma şeklinde trofik faktörler etkilerini

gösterirler. MKH uygulama çalışmaları olarak, omurilik yaralanması, multipl skleroz ve Parkinson hastalığı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Mezenkimal Kök Hücrelerin Anti-Apoptotik Etkisi

Apoptozis, gelişmiş ve çok hücreli canlıların hücre bölünmeleri ile artan hücre sayısının hücrelerin bir şekilde programlı olarak ölümleriyle dengelenmesidir. Organizmada apoptozis sürecinde ihtiyaç duyulmayan bir hücreye, hücre içinde haberci sistemlerin aktive edilmesiyle o hücrenin apoptoz süreci başlatılır. Yaprak dökümü anlamına gelen apoptoz başka bir deyişle programlı hücre ölümüyle gerçekleşir (Mak, 2003). Organizmanın bazı doku ve hücrelerinde sürekli olarak oluşan apoptotik hücrelerin ömür boyu oluşmaya devam ettiği görülmektedir. Bu şekilde doku homeostazisinin oluşumu için hücre ölümü (apoptoz) ve yeniden yapım sürecinde (mitoz) bu dokularda dinamik bir denge halindedir. Apoptoz artışı ise nörodejeneratif hastalıklara yol açarken, Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromunda (AIDS) gözlenmekte olan lenfosit hücresi yetersizliğine neden olurken apoptoz azalması ise otoimmün hastalıklara ve kanserojen tümörlerin oluşumuna neden olabilir (Öztürk, 2002). Ayrıca apoptozun inhibisyonu, kanserin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunur (Thompson, 1995; Hanahan ve Weinberg, 2000).

Günümüze kadar yapılan kök hücre çalışmalarında, anti-apoptotik özellikleri, MKH'lerin bilinen en yararlı etkisi olarak görünmektedir (Shih ve ark, 2013; Fleig ve Humphreys, 2014; Rowart ve ark, 2015; Humphreys ve ark, 2016; Kestane, 2020). Hemen tüm hücrelerde apoptozun uygulanması için ilk adım, zayıf bir aktif zimojen olarak bulunan bir sistein proteaz ailesi olan kaspazların aktifleşmesidir (Kumar, 2007). Fiziksel yaralanmalara yanıt olarak nekroz geçiren hücreler tarafından dolaylı olarak da apoptozis indüklenebilir. Sonuç olarak apoptozis mekanizması, tehlike potansiyeli olan, işlevini yitirmiş ve istenmeyen hücrelerin vücuttan uzaklaştırılmasında etkin bir kontrol mekanizmasıdır.

2.8. BOR

Bor, periyodik tablonun 13. grubunda yer alan bir metaloiddir. Atom numarası 5, atom kütlesi 10.811 g/mol ve kimyasal sembolü B'dir. Bor bileşikleri yüzyıllardır bilinmesine

rağmen ilk kez 1808 yılında Sir Humphry Davy ve Gay-Lussac tarafından bir element olarak keşfedilmiştir (Bolanos ve ark, 2014). Bor ve bor içeren bileşiklerin insan ve hayvanların metabolizması için faydalı olduğu bir süredir bilinmektedir. Borun insan için gerekliliği bildirilmemiş olmasına rağmen DSÖ tarafından muhtemel temel bir element olarak kabul edilmektedir (W.H. Organization, 1996). Kemiklerin sağlıklı gelişimi ve steroid hormon metabolizmasında, hücre zarı bakımında görevleri bilinmektedir (Tanaka ve Fujiwara, 2008; Cui ve ark, 2004).

Doğada elementel olarak Bor bulunmaz, buna karşın organizmalar için fizyolojik olarak önemli olan sodyum ve oksijen ile organobor kompleksleri oluşturur (Hunt, 2003). Doğal ortamlarda yaygın olarak kayalarda, toprakta ve suda bulunsa da hidrojen, oksijen, karbon ve azot kadar çok miktarda bulunmaz (Woods, 1994; Kot, 2009). Ortoboratlarda olduğu gibi BO ve BN bağlarını bulunduran, organobor kompleksleri biyolojik sistemlerde önemli görevler üstlenirler ve bitkisel, hayvansal ve insana ait dokularda oluşurlar. Organizmada Borun %96'sı borik asit olarak $B(OH)_3$ ve daha az miktarda borat anyonu $B(OH)_4^-$ olarak bulunur (Bolanos ve ark, 2014). Borik asit ve borat, adenosin monofosfat, riboflavin, piridoksin, pirimidin nükleotitleri, askorbik asit gibi bitişik cis- hidroksil grupları içeren biyomoleküller ve beş karbonlu şeker molekülü riboz, apioz ve polisakkaritler gibi moleküller ile tersinir etkileşime girer. Ayrıca borat, hayvanlarda NAD^{+} a bağlanır ve onun fonksiyonlarını etkiler (Hunt, 1998; Kim ve ark, 2003; Hunt, 2007; Barranco ve ark, 2009).

Borik asit ve bor içeren ürünler incelendiğinde; kozmetik sanayi ürünlerinde, gübrelerde, böcek öldürücülerde, ilaçlarda, gıda takviyelerinde, temizlik ve kişisel bakım ürünleri gibi dört yüzden çok üründe kullanıldığı görülmektedir. (Türkez, 2008; Hosmane, 2012; Hosmane, 2018). Borik asit ile ilgili çalışmalar toksik etkili olabileceğinin düşünülmesi nedeni ile sınırlı kalmakla beraber yapılan son çalışmalarda borik asit ve türevlerinin in vitro ve in vivo ortamlarda çeşitli bor bileşiklerinin toksik olmayan özellikleri ve potansiyelleri bildirilmiştir. (Alak ve ark, 2019; Türkez ve ark, 2010).

İnsanlar günlük yaşamında bor içeren farklı gıdalar tüketirler, günlük bor alımı 7 mg kadar ulaşabilmektedir. Meyvede, sebzede ve kabuklu yemiş ve bunların yan

ürünlerinde bol bulunduğu bildirilmiştir (Chui ve ark, 2004; Baker ve ark, 2011). Sağlıklı kişilerde bor seviyesi 15 ile 80 µg/kg arasında değişmektedir (Clarke ve ark, 1987). Bor, gastrointestinal sistem üzerinden kana tamamen emilerek geçer ve vücutta borik asit formunda bulunduğu bildirilmektedir (Hunt, 1998). Borun bazı iltihabi hastalıklarda (eklem şişmesi) spesifik enzimlerin aktivitelerini baskılayarak inflamatuvar yanıtta rol aldığı bilinmektedir (Hunt, 1998). Borik asidin insanda prostat kanseri hücreleri üzerindeki olumlu etkilerini gösteren birkaç deneysel ve epidemiyolojik çalışma vardır (Barranco, 2006; Barranco, 2009;).

Hayvanlarda bor, başta birçok enzim aktivitelerinde düzenleyici, mineral ve karbonhidrat metabolizması, enerji tüketimi, embriyonik gelişimi içeren çeşitli mekanizmaları etkilediği bilinmektedir (Tanaka, 2008). Bor yoksunluğu ise kurbağalar, zebra balığı, sıçan ve fareler gibi organizmalarda üremeyi ve gelişmeyi etkiler (Kot, 2009.; Eckhert, 1998.; Fort, 1998.; Lanoue, 1998). Bu çalışmalar gibi birçok çalışma, Borun yeni kullanım alanlarının giderek arttığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada borun yaraların iyileşmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Nzietchueng ve ark, 2002).

Dünyada başlıca bor yatakları Türkiye ve ABD'de bulunur. Ayrıca Arjantin, Şili, Rusya, Çin, Peru, Mısır, Irak, Libya, Fas ve Suriye bor yataklarına sahiptir. (Tanaka ve Fujiwara, 2008). Dünya bor rezervinin %70 ülkemizde bulunmaktadır (Helvacı, 2003). Bor rezervlerinin çok büyük kısmının ülkemizde olması nedeni ile bor ve borik asit türevleri ile ilgili çalışmaların önemi daha da artmaktadır. Literatürdeki son çalışmalardan birinde borik asit ve türevlerinin farmakolojik olarak yeni kullanım alanlarına işaret edilmektedir. Anti-enflamatuvar, antikanserojenik etkileri gösterilmiştir (Türkez ve ark, 2021). Yine başka bir çalışmada bor nitrür nanoparçacıklarının nöroprotektif özelliği olduğu ve ayrıca antioksidan kapasitesini artırdığı buna ek olarak ilaç dağıtıcı olarak kullanılabileceğine işaret edilmektedir (Küçükdoğru ve ark, 2020).

Bor'un elastaz, tripsin benzeri enzimler, kollajenaz gibi bazı enzimlerin aktivitelerini doğrudan etkileyerek hücre dışı matrisi düzenlediği de gösterilmiştir. Bununla beraber fibroblastlarda TNF-α salınımını indükler (Benderdour ve ark, 2000). Kollajen tip I (COLI), osteokalsin (OCN), osteopontin (OPN), kemik sialo proteini (BSP) gibi kemik

dokusu ile ilgili bazı hücre dışı matris proteinlerinin gen ekspresyon seviyeleri bor tedavisi ile artar (Dzondo-Gadetve ark, 2002; Hakki ve ark, 2010). Hücre dışı matriks üzerindeki etkisiyle, borunun yara iyileşmesini de iyileştirebileceği öne sürülmüştür (Nzietchueng ve ark, 2002). Bir çalışmada, in vitro olarak bor içeren bir antimikrobiyal hidrojelin yanık yarasının iyileşmesinde başarılı olduğu bildirilmiştir (Demirci ve ark, 2015).

Kemiklerin mineral kısmı ağırlıklı olarak kalsiyum ve fosfattan oluşur. Bor, kalsiyum metabolizması ve bununla bağlantılı olarak kemik metabolizması için faydalı bulunmuştur. Alüminyum, bor, kadmiyum, krom ve kurşun gibi kan dolaşımındaki farklı metaller, kemiğin mineral çıkarılması sırasında iskelet dokusuna afinite gösterir (Mccoy ve ark, 1994; Gallardo-Williams ve ark, 2003; Bronner ve ark, 2009; Hakki ve ark, 2010). Bor, özellikle kemik büyümesini destekleyen hormonların düzenlenmesinde kemik oluşumu ve bileşimi için faydalıdır. Ayrıca borik asidin insan prostat kanseri hücreleri üzerindeki olumlu etkilerini gösteren birkaç deneysel ve epidemiyolojik çalışma vardır (Chui ve ark, 2004; Barranco ve Eckhert, 2006; Bronner ve ark, 2009). Bağışıklık sistemi bozulmuş farelerin diyetine borik asit eklendiğinde, farelere insandan nakledilen prostat kanseri tümörlerinde büyümenin azaldığı görülmüştür (Gallardo-Williams ve ark, 2003). Ayrıca, doza bağımlı bir şekilde prostat kanseri hücre dizileri DU-145 ve LNCaP' nin büyümesini ve proliferasyonunu da inhibe eder (Rowe ve Eckhert, 1999; Barranco ve Eckhert, 2004;). Kadınlarda diyetle birlikte bor alımının, akciğer ve meme kanseri riskini azalttığına dair kanıtlar da vardır (Mahabir ve ark, 2008; Scorei, 2012).

Aspergillus mantarı tarafından üretilen aflatoksinler gıda ürünlerini kontamine edebilirler ve tüketildiklerinde bazı hayvanlar ve insanlar üzerinde kanserojen etkiye sahiptirler. Borik asidin, Aflatoksin B1'in neden olduğu oksidatif hasara karşı DNA için koruyucu bir ajan olma potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmektedir (Guindon ve ark, 2007; Turkez ve ark, 2010).

Bor eksikliği, büyümede bozulmanın yanında anormal kemik gelişimi, kandaki steroid hormon düzeylerinde azalma, üriner kalsiyum atılımında artış ve insanlarda ve hayvanlarda makromineral durumda değişikliklere neden olur (Guindon ve ar, 2007).

Ayrıca hayvanlarda ve insanlarda bor eksikliğinin beyin elektriksel aktivitesinde, kısa süreli hafıza kaybına görevleri yerine getirme becerisinde azalma ile de ilişkili olduğu, bor takviyesinin ise beyin fonksiyonlarını artırdığı bulunmuştur. Borun bu etkileri, sinir-impuls iletimini sağlayan değişikliklere neden olduğu ile açıklanabilir (Penland, 1994; Penland, 1998; Kot, 2009).

2.8.1. Bor Toksisitesi ve Tolerans Mekanizmaları

Bor eksikliği ve toksisitesi, bitki ve hayvanların metabolizması için olumsuz sonuçlara sahip olabilir (Yazbeck ve ark, 2005; Camacho-Cristobal ve ark.; 2008). Metaloidler genel olarak biyolojik sistemlerde farklı hücresel mekanizmaları etkileyerek toksisiteye yol açarlar. Bu toksisitenin nedenleri arasında oksidatif sistemde bir artış, DNA hasarı ve onarım sistemlerinin ve membran fonksiyonlarının bozulması veya protein katlanması, protein fonksiyonu ve aktivitelerinin inhibisyonu sayılabilir. Hücreler, metaloidlerin hücre dışına taşınması, hücrede organellerde metaloidin depolanması, metaloid tarafından ithalatın azaltılması gibi metaloidlerin neden olduğu bu toksisite ile başa çıkmak için bağlayıcı proteinler ve peptitler ile çeşitli mekanizmalar geliştirir (Lemire ve ark, 2013; Tamas ve ark, 2014).

Bor yüksek konsantrasyonlarda genelde bakteri ve mantar kaynaklı enfeksiyonlara karşı kullanılmaktadır. Borik asitin, özellikle balık ve balık yumurtalarında mitokondri ve mitokondriyal enzimler üzerinde toksik etkisi olduğunu, *saprolegniyazise* neden olan bir mantar olan *saprolegnia* ile ilgili bir çalışmada ileri sürülmektedir (Ali ve ark, 2014). Ayrıca günlük olarak insanlar genelde meyve ve sebzeleri tüketerek bor almaktadırlar. Günlük fazla bor alımı insanlarda gelişimsel bozukluklara ve üreme sorunlarına yol açabilmektedir (Phal ve ark, 2001).

Bor intoksikasyonu ile ilgili insan deneklerin dahil olduğu sınırlı sayıda çalışma vardır. Yüksek doz oral borik asit maruziyetinin %90'ı asemptomatik olduğu, kazara zehirlenmelerde görüldüğü gibi 88 gr'a kadar olan dozlarda, çok az gözlemlenebilir toksisite ile veya hiç gözlemlenebilir toksisiteye rastlanmamıştır (Litovitz ve ark, 1988). 84 mg bor/kg'a maruz kalan çocuklar ve yetişkinlerde, gastrointestinal, kardiyovasküler, hepatik, renal ve merkezi sinir sistemi etkileri, dermatit, eritem ve ölüm, gözlenmiştir

(Wong ve ark, 1964; Schillinger ve ark, 1982; Restuccio ve ark, 1992; Ishii ve ark, 1993). Kronik olarak bora maruziyet anoreksiya, nörolojik etkilere, böbrek hasarına, ishale, kilo kaybına ve testiküler atrofiye neden olur (Nielsen, 1997). Kazaen zehirlenme sonuçlarına göre, yetişkinler için akut ölümcül bor dozunun 20 g civarında olduğu tahmin edilmektedir.

İnsanlarda bor alımı diyetle olmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda bor alımının fizyolojisi ve moleküler biyolojisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır (Moseman, 1994). Bor dokularda birikme eğilimi göstermez. Bununla birlikte, kemik, tırnak ve saçın daha yüksek bor düzeylerine sahip olduğu, buna karşın yağ dokusunun düşük bor düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (Ku ve ark, 1991). Bor, insan bağırsağında hızla emilir ve daha sonra tamamen idrarla atılır (Hunt, 1996; Phal ve ark, 2001; Gallardo-Williams ve ark, 2003; Kot, 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora programı kurallarına uygun olarak bu araştırma projesi Doktora Tezi olarak gerçekleştirildi.

Araştırma projesi, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' nun (ERÜHADYЕК) 06.11.2019-19/204 tarih ve numaralı kararı ile onaylandı ve projenin tüm aşamalarında hayvan deneyleri etik kurul yönergesi kurallarına uyularak yapıldı.

Proje kapsamında deney hayvanları kullanıldı ve bu çalışmanın bütün aşamalarında Avrupa Birliği'nin Hayvanları Koruma Yasasına uyuldu. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından TDK-2020-10073 numaralı projesi kapsamında çalışmamız desteklendi.

Araştırma projesi Erciyes Üniversitesi BAP projesi kapsamında temin edilen demirbaş ve sarf malzemeler ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı (ABD), Gevher Nesibe Genom ve Kök Hücre Merkezi (Gen-Kök), Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM), Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi ABD ve Parazitoloji ABD' lerinin imkanları ve olanakları kullanılarak gerçekleştirildi. Projede kullanılan deney hayvanları ise Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden (DEKAM) temin edildi.

3.1. DEMİRBAŞ CİHAZLAR VE DONANIMLAR

Çalışmada kullanılan demirbaş olarak kayıtlı cihazlar ve deney aşamalarında kullanılan sarf malzemeler aşağıdaki listede yer almaktadır.

	KULLANILAN CİHAZLAR	M A R K A L A R I
1	İnkübatör (37°C, %5 CO ₂ 'li)	Panasonic.KM-C17RU2E
2	Laminar flow kabin	Telstar Bio Vanguard Green Line
3	Santrifüj Cihazı	Rotina 380 hettich+ Nüve C180
4	Işık Mikroskop	Leica DFC 450
5	Buzdolabı (+4/-20 ve -80 °C)	Arçelik, Sanyo, MDF-U700VX ve Siemens 248-B1
6	Etüv	Memmert UN110
7	Metabolatör	Biopac- MP36
8	Cerrahi Set	J e n s e n J P-1C
9	Dijital Kumpas	Loyka
10	Fixed-Range Force Transducer (200 ve 500 gr)	Biopac- MP36 (SS65L ve SS66L)
11	İğne Elektrot (9 adet)	Biopac- MP36 (EL 450)
12	Otomatik Pipet Seti	Eppendorf
13	Pipette Aid	Gilson
14	Tartı cihazı	Sartorius LA1200S
15	Ultrasonic Su Banyosu	Memmert
16	ELISA Cihazı	Tecan
17	Elisa Yıkama Cihazı	Tecan
18	Flow Sitometre Cihazı	BD FACS Aria III, San Jose, ABD
19	Vortex Karıştırıcı	Heidolph
20	Vücut sıcaklık ölçer	Microlife
21	Plate Shaker	Heidolph
22	Santrifüj Cihazı (Plate için)	Heidolph
23	Hasta Başı Monitör	Üzümcü
24	Kavrama İçin Tartı Düzenegi	Bozyel
25	Operasyon Mikroskobu	Carl Zeis (12.5X)
26	Kan Glukoz Ölçüm Cihazı	Smart Check

3.2. SARF MALZEMELER, KİMYASALLAR

Çalışmada deneysel aşamada ve analizlerde kullanılan sarf malzeme ve kimyasal maddeler aşağıdaki listede yer almaktadır.

	SARF MALZEMELER	MARKALARI
1	Flask (25, 75 ve 175 cm ²)	SPL
2	Santrifüj Tüpü	Isolab
3	Thoma Lamı	Neubauer
4	Lam, Lamel	Leica IPS
5	Enjektör 26G, (5ml)	Hayat, Ayset
6	EDTA'lı tüp	LP Italiana
7	Pipet (5-10 ml)	LP Italiana
8	B D Ultra-Fine™ Insulin Syringes 3/10Ml 12.7mm (1/2") 30G	BD Microlance
9	Mikro pipet ucu (10- 1000 µLlik)	Sarstedt
10	PCR Tüpleri (0.2 mL)	Isolab
11	K3 EDTALI Tüp, 3 mL	LP Italiana
	KİMYASALLAR	MARKALARI
1	Penicilin-Streptomycin	Capricorn Scientific
2	Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM- 500 ml)	Capricorn Scientific
3	Fetal Bovin Serum-500 ML (FBS)	Capricorn Scientific
4	L-Glutamine Solution (200 mL)	Capricorn Scientific
5	Phospate Buffered Saline Solution (PBS)	BIO.IND
6	Dulbecco's Phospate Buffered Saline (DPBS)	BIO.IND
7	Trypsin-EDTA	Capricorn Scientific
8	Trypan Blue	BIO.IND
9	Formaldehit-ksilen	Merck
10	Alkol, Etil Alkol,	Isolab
11	Ketamin (Alfamin) 10 ml ve Xylazine (Rompun) Injection 25 ml	AtaFen
12	FITC Anti-rat CD44 (100 µg)	Biolegend

13	FITC Anti-rat CD45 (100 µg)	Biolegend
14	FITC Anti-rat CD90 (100 µg)	Biolegend
13	Boncuk Bazlı Multipleks Sitokin Kit	Biolegend
14	Rat Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Elisa Kiti	Bioassay Technology Laboratory
15	Rat Neurotrophin 3 (NT-3) Elisa Kiti	Bioassay Technology Laboratory
14	Rat Nukleer Factor-kB (NF-kB) Elisa Kiti	Bioassay Technology Laboratory
15	BMS-10/0 Sütür Atravmatik	Doğsan
	Kullanılan Deney Hayvanları	
16	Wistar Albino cinsi sıçan	DEKAM

3.3. YÖNTEM

Çalışmasında yer alan tüm gruplardan fiziksel nitelikleri (vücut ağırlığı, uzunluk, vücut kitle indeksi) ve bazı fizyolojik özellikleri (Vücut ısısı, Oksijen Satürasyonu, Tam Kan Sayımı) ve elektrofizyolojik parametrelerden Elektroensefalogram (EEG), Elektrokardiyogram (EKG) ve Elektromiyogram (EMG) ve Motor Fonksiyon Testleri (Denge Testi(Balance Beam Testi), Kavrama Testi, Yürüme Testi ve Siyatik Fonksiyon Testi) ve ELİSA Kit ölçümleri (NT-3, BDNF ve NF-kappa B) ve Sitokin Kit ölçümleri (IFN-γ(gama), GM-CSF, IL-18, IL-12p70, IL-17A, IL-33, IL-1α, IL-6) gerçekleştirilerek veri eldesi sağlandı. Bu proje ile uygulanan yöntemler şöyledir:

1-Deney Gruplarının Oluşturulması

2-Deney Protokolleri

3-Deney Sonlandırma Peryodu

4- Kan Analizleri

5-İstatiksel Analiz

3.3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada deney materyali olarak Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkez'inden (DEKAM) temin edilen sağlıklı, 3-6 ay

aralığında, 200- 350 gr aralığında 36 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçandan yararlanıldı.

Sıçanlar plastik kafeslerde 23 ± 2 °C oda sıcaklığında, 50 ± 10 nem ortamında, 12/12 gece/gündüz ışık periyodunda ve standart sıçan yemi (%20-22 ham protein, 2600-2650 kcal/kg enerji, %4-5 ham yağ, %5-7 ham selüloz) ile su ad libitum beslenerek barındırıldı.

Deney hayvanları; Kontrol grubu (K, n=6), Borik Asit uygulanan İntakt grubu (Bİ, n=6) Borik Asit uygulanan grubu (A-MKH, n=6), cerrahi ve Gecikmiş MKH uygulanan grubu (G-MKH, n=6) ve cerrahi, Borik Asit-Mezenkimal Kök Hücre (MKH) grubu (MKH+B, n=6) olmak üzere gruplara ayrıldı. MKH eldesi amacıyla aynı ırktan 14 günlük 4 adet sıçan kullanıldı.

Deney süresince 1., 3., 10., 15., 20., 25. ve 28.gün (hasar sonrası) süresince fiziksel ve fizyolojik ölçümleri belirlendi ve kaydedildi. Elektrofizyolojik ölçümleri hasar öncesi (1.gün), cerrahi sonrası (3.gün) ve hasar sonrasında (28.gün) belirlendi ve kaydedildi.

Bu çalışmada rastgele seçimle aşağıda özellikleri belirtilen 6 grup oluşturuldu. Tüm deney grupları bir ay süre ile takip edildi. Siyatik sinir hasarı sıçanların sağ arka oluşturuldu.

1. Grup: Kontrol Grubu (K=6 adet); Hiçbir uygulama (MKH ve Borik Asit uygulamaları) yapılmayan gruptur.
2. Grup: İntakt Borik Asit Grubu (Bİ=6 adet); Siyatik sinir kesisi uygulanmayan ve sadece Borik Asit uygulanan gruptur.
3. Grup: Cerrahi Borik Asit Grubu (BC=6 adet); Siyatik sinir kesisi ve sonrasında Borik Asit uygulanan gruptur.
4. Grup: Cerrahi MKH Akut Grup (A-MKH=6 adet); Siyatik sinir kesisinden hemen sonra akut dönemde ve takiben 24 saat içinde olmak üzere 2 doz ($2 \times 10^6/0,5$ ml) sadece MKH uygulanan gruptur.
5. Grup: Cerrahi Gecikmiş MKH Grup (G-MKH=6 adet); Siyatik sinir kesisinden sonra 2.ci haftada (gecikmiş dönem) ve takiben 24 saat içinde olmak üzere 2 doz ($2 \times 10^6/0,5$ ml) sadece MKH uygulanan gruptur.

6. Grup: Cerrahi Borik Asit + MKH Grubu (MKH+B=6 adet): Siyatik sinir kesisinden hemen sonra akut dönemde ve takiben 24 saat içinde olmak üzere 2 doz ($2 \times 10^6/0,5\text{ml}$) MKH ve Borik Asit uygulanan gruptur.

3.3.2. Deney Protokolleri

Çalışmada kullanılan ve uygulanan deney protokolleri aşağıdaki gibidir.

1- Mesenkimal Kök Hücre (MKH) Protokolleri

2- Operasyon Protokolü

3- Ölçme ve Değerlendirme Protokolleri

3.3.3. Mezenkimal Kök Hücre (MKH) Protokolleri

Çalışmamızda, siyatik sinir hasarı sonrası MKH gruplarında yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücre (YDMKH) uygulamaları yapıldı. Çalışmada uygulanan MKH protokolleri aşağıdaki gibi yapılmıştır.

1- Yağ doku kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin İzolasyonu ve Elde Edilmesi

2- Yağ doku kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin Pasajlanması

3- Yağ doku kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin Canlılığının Değerlendirilmesi

4- Yağ doku kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin Sayımı

5- Yağ doku kaynaklı Mesenkimal Kök Hücrelerin Karakterizasyonu ve Akış Sitometri Analizi

6- Elde Edilen Yağ doku kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin Mikroskopik Görüntüleri

7- Yağ doku kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin Uygulanması

3.3.4. Kök Hücrelerin İzolasyonu ve Elde Edilme Aşamaları

Mezenkimal kök hücreler 14 günlük 4 adet Wistar Albino türü sıçanların derisinin altından elde edildi ve mikroskop altında görüntüldü (Şekil 3.1, Şekil 3.2), (Kestane 2015). Sıçanlar anestezi uygulandıktan sonra sakrifiye edildi.



Şekil 3.1.Sıçanlardan yağ doku kök hücresi izalasyonu

İki aylık Wistar albino sıçanın derisi altından bir miktar yağ dokusu elde edilerek kök hücre üretiminde şu aşamalar izlendi (Şekil 3.1):

1-Yağ dokusu %1 antibiyotik-antimikotik içeren PBS (Phosphate Buffered Saline) ile yıkandı (3 kez yıkama yapıldı).

2-Bisturi ile küçük parçalara ayrılarak tip I kollagenaz içerisinde 37°C’ de 60 dk. bekletildi (1mg doku için 3ml kollagenaz kullanıldı).

3-Hücre süspansiyonu aynı miktarda %10 FBS (Fetal Bovine Serum) ve 100 U/ml penicilin-streptomycin içeren DMEM (Dulbecco’s modified eagle’s medium) ile nötralize edildi ve homojenizasyon için pipetaj yapıldı.

4-Hücre süspansiyonu filtreden (70µm) geçirildikten sonra 1500 rpm’ de 5dk santrifüj (Rotina 380 hettich) edildi.

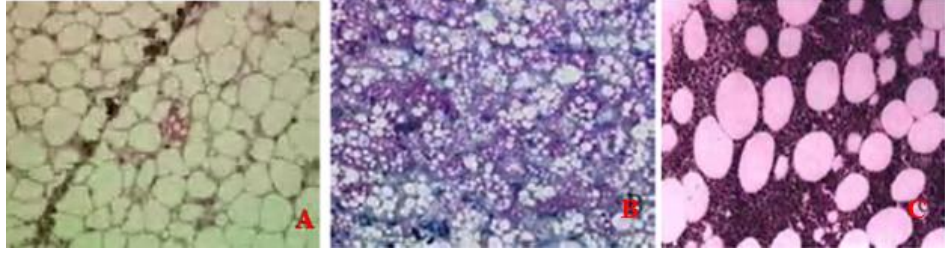
5-Pellet üzerine 1ml lizis buffer solüsyonu konup 10 dk. inkübe edildi.

6-%1 antibiyotik-antimikotik içeren 10 ml PBS ile yıkandı ve 1500 rpm’ de 5dk santrifüj edildi.

7-Süpernatant tekrar atıldı ve pellet üzerine %20 FBS ve %1 antibiyotik-antimikotik içeren DMEM ilave edildi. Bundan sonraki işlemler Laminar flow kabinde gerçekleştirildi (Şekil 3.3).

8-75 cm²’lik hücre kültür flaskına ekim yapıldı.

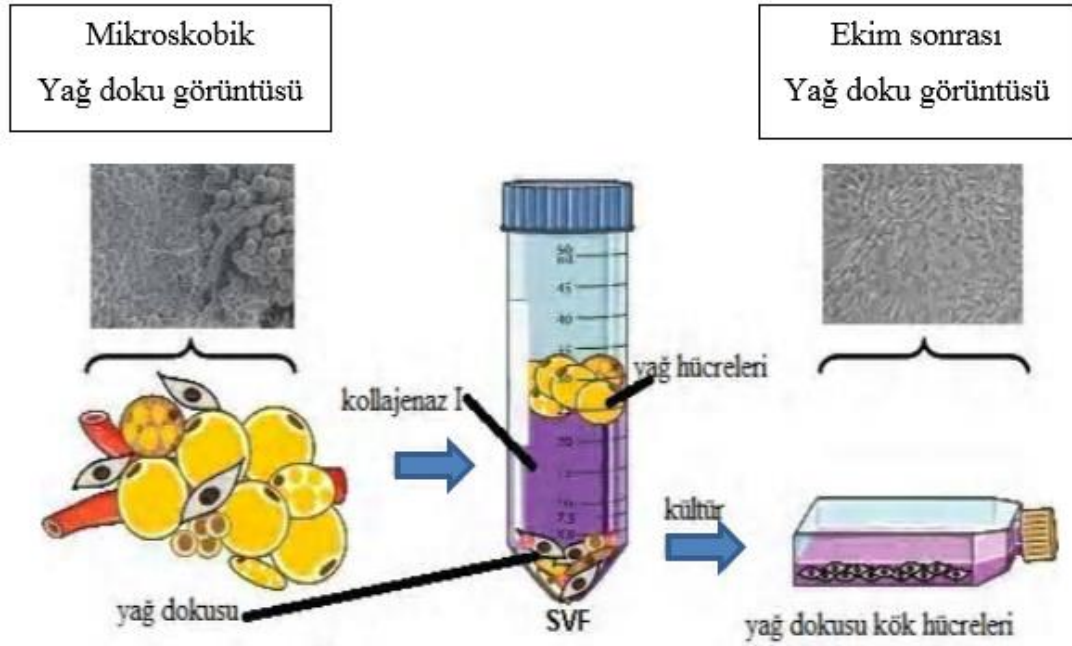
9-37°C ve %5 CO₂ koşullarındaki inkübatöre (Panasonic KM-CC17RU2E) kaldırıldı.



Şekil 3.2. Yağ dokusunun ışık mikroskopunda histo-morfolojik görüntüsü. A, Beyaz yağ dokusu; B, kahverengi yağ dokusu; C, medüzler yağ dokusu.



Şekil 3.3. Steril (Laminar) kabin: Yağ doku kökenli mezenkimal kök hücrelerinin pasajlama işlemleri gerçekleştirildi.



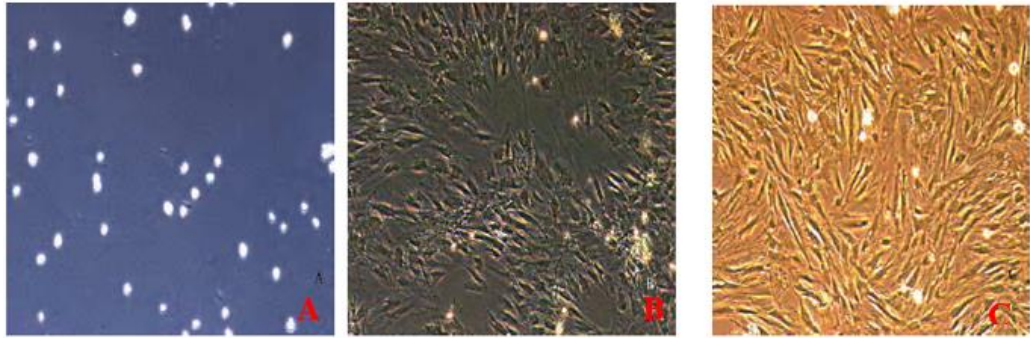
Şekil 3.4. Sıçan yağ dokusundan mezenkimal kök hücre elde etme işlem sırası (Berran Letoon, 2008 kaynağından değiştirilerek alınmıştır.)

3.3.5. Mezenkimal Kök Hücre Kültürü

Ekim yapıldıktan (Şekil 3.4) bir gün sonra inkübatörden flasklar alınarak mikroskopta (Leica DFC450) incelendi (Şekil 3.5). Ekim sonrasında 5, 6. pasajlama sonrasında ve 9. Gün medyum değişimi sonrasında flasklar içindeki YDMKH' leri mikroskopta incelendi (Şekil 3.6) ve flask üzerine hücreleri kaldırmak için 2-3 kez PBS ile yıkama yapıldı; cDMEM ilave edilerek tekrar hücrelerin çoğalması için inkübatöre kaldırıldı. Her üç günde bir medium değiştirildi ve hücreler mikroskop ile incelenerek görüntüleri Şekil 3.5 ve Şekil 3.6' de sunuldu. Hücreler %70-80 oranında flaskın yüzeyini kapladıklarında (konflüense olduklarında) pasajlama işlemi yapıldı.



Şekil 3.5. Yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin flaska ekimi.



Şekil 3.6. Mezenkimal kök hücrelerin (MKH) mikroskobik görüntüsü. **A-** Ekim sonrası MKH görüntüsü. **B-** Ekim işleminden dört gün sonra MKH' lerin görüntüsü. **C-** Ekim işleminden 8 gün sonra MKH' lerin görüntüsü (10x20).

3.3.6. Mezenkimal Kök Hücrelerin Pasajlanması

Mezenkimal kök hücrelerin pasajlanması aşağıdaki sıra ile yapıldı:

1-Flask yüzeyine yapışan hücreler %70-80 konflüense olduklarında üzerindeki medium atıldı sonra PBS ile yıkandı ve üzerine 3 ml trypsin-EDTA solüsyonu ilave edilip 4 dk. inkübatörde bekletildi.

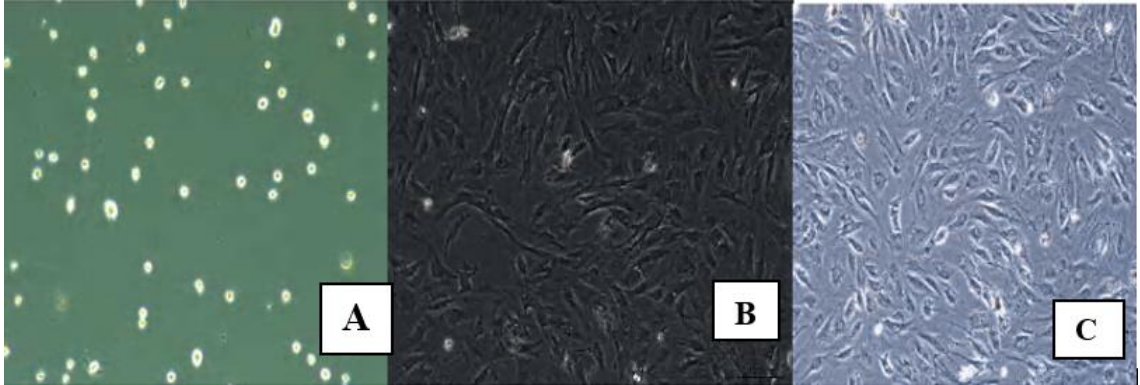
2-Nötralizasyon için üzerine 3ml FBS ilave edildi ve homojen dağılım eldesi için pipetaj yapıp santrifüj tüpüne aktararak 1320 rpm’de 5dk santrifüj yapıldı.

3-Süpernatantı atıldıktan sonra üzerine PBS ilave edilerek homojen dağılım için pipetaj yapıldı.

4-Hücreler thoma lamı ile sayıldı, istenilen miktar elde edildiğinde (36 milyon) hücre canlılığı testi yapıldı ve dondurularak kullanıma kadar kaldırıldı.

5-İstenilen hücre sayısına ulaşılmadığında tekrar santrifüj yapılarak üzerindeki süpernatant atıldı ve cDMEM medyumuna ilave edilip flaslara ekimi yapıldı.

6-Ekim işlemleri yapılan hücreler inkübatöre kaldırıldı.



Şekil 3.7. Mezenkimal kök hücrelerin mikroskop görüntüsü. **A**-Beşinci pasajlama sonrası hücrelerin görüntüleri. **B**-Dört gün sonra altıncı pasajlaması yapılan hücrelerin görüntüleri. **C**-Dokuz gün sonra medium değişimi sonrasında hücrelerin mikroskoptaki görüntüleri (10x20).

3.3.7. Mezenkimal Kök Hücrelerinin Sayımı

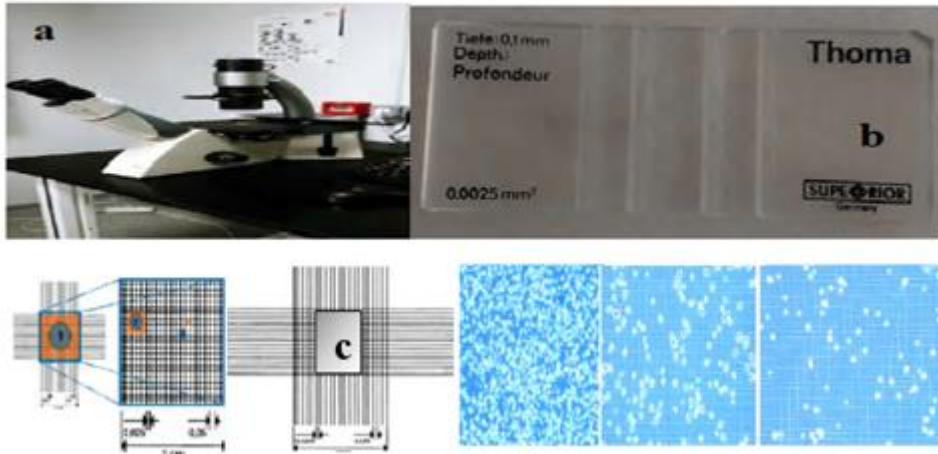
Kök hücre sayısının belirlenmesi için mikroskop altında thoma lamı ile hücre sayımı yapıldı (Şekil 3.8). Hücrelerin sayımında takip edilen işlemler ve sıraları şu şekilde yapıldı:

1-Hücrelerin bulunduğu süspansiyondan 10µl alındı ve thoma lamı üzerine damlatıldı ve mikroskop (Leica DFC 450) altında hücrelerin sayısı hesaplandı.

2-Thoma lamı üzerinde 0,1 mm³ hacimde hücre sayısı belirlendi ve hücre sayım sonucu aşağıdaki formülle hesaplandı (A: 16 birim karelik alan, SF: seyreltme faktörü) (Şekil 3.7).

3-10µl' de 95 hücre sayıldı ve toplamda (40 ml' de) yaklaşık 36 milyon hücre elde edildi.

$$\text{Hücre Sayısı} = A \times SF \times 10.000$$



Şekil 3.8. Mezenkimal kök hücre sayımı: **a**-Mikroskop görüntüsü, **b**-Thoma Lamı görüntüsü, **c**-Thoma Lamı Hücre Sayım Alanı ve Hücrelerin Thoma Lamı üzerinde mikroskoptaki görüntüsü.

Hücre/mL=Kare bölgesinde sayılan hücre sayısı (A) x Dilüsyon faktörü x 10⁴ (Phelan ve Lawler 2001). Thoma lamı üzerindeki 16 büyük kare ve her büyük kare içerisinde 25 küçük kare olmak üzere toplamda 400 küçük karede ve 0,1 mm³ hacimde, büyük kare dikkate alınarak hücreler sayıldı. Thoma lamı üzerindeki bir görüş alanı içinde en az 1 büyük kareye odaklanmak için 10X ya da 20X büyütme yapan objektifler tercih edildi. Çapraz olarak 8 büyük kare sayıldı ve sonuç 2 ile çarpılarak 1mm³'deki değer bulundu (Kestane, 2015).

3.3.8. Kök Hücrelerin Canlılığının Belirlenmesi

Hücre canlılığının belirlenmesinde kullanılan trypan mavisi boyası, negatif yüke sahip olup hücre membranı canlı olduğunda boya hücre içine girmez. Eğer hücre canlı değilse hücre boyayı içine emer ve mikroskop altında mavi renkte görülür (Şekil 3.8).

Ependorf tüpü içine 10 µL hücre süspansiyonu ilave edildi ve hücre süspansiyonu üzerine 10 µL miktarı trypan mavisi solüsyonu eklendi ve pipetaj yöntemi ile karışımı sağlanarak 4-5 dk normal oda sıcaklığında beklemeye bırakıldı. Trypan mavisinde 30 dk' dan fazla süreli inkübasyonlarda boyanın toksik etkisi nedeni ile hücreler ölebilir eğer 30 dk' dan uzun süre bekletilecekse ortam nemli tutulmalıdır. İnkübasyonun tamamlanmasından sonra canlı hücre yüzdesi aşağıdaki formülle hesaplandı (Kestane, 2015).

Canlı hücrelerin oranı (%) = Boyanmamış hücrelerin sayısı / Toplam hücre sayısı x100

Boya almamış hücre sayısı=75 x (A alanındaki toplam hücre sayısı)

Toplam hücre sayısı=78; aşağıdaki Şekilde (Şekil 3.8) oklarla belirtilen 3 adet boyanmış hücre olup hesaplama sonucunda çalışmadaki YDMKH hücrelerinin canlılık oranı %96 olarak hesaplandı.

Örnek, thoma lamı üzerine alındıktan sonra mikroskop altında boyanan ve boyanmamış hücreler sayıldı (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Trypan mavisi ile boyanan hücreler; canlı hücreler beyaz, ölü hücreler ise mavi daire içine alınan hücrelerdir.

3.3.9. Mezenkimal Kök Hücrelerin Karakterizasyonu ve Akış Sitometri Analizi

Flow Sitometrik analizler Erciyes Üniversitesi Gen-Kök Merkezinde yapıldı. Analiz için akış sitometre (flow cytometer, BD FACS Aria III, San Jose, ABD) cihazı kullanıldı. YDMKH' lerinin kök hücre karakterizasyonlarında yüzey belirteçleri bakımından karakterizasyon analizinde kullanılmak üzere üçüncü pasajdaki hücrelerin bir kısmı ayrılarak akış sitometre cihazı yardımıyla analiz edildi. Pozitif (+) yüzey

belirteçleri olan CD44, CD90 ve negatif (-) belirteç olan CD45'i hangi oranda taşıdıklarını belirleyebilmek için uygun antikorlar aracılığıyla uygulama sonrası araştırıldı. Kullanılan antikorlar: FITC Anti-rat CD90 (Biolegend, Kat. No: 206105, 100 µg), FITC Anti-rat CD44 (Biolegend, Kat. No: 203906, 100 µg), FITC Anti-rat CD45 (Biolegend, Kat. No: 202205, 100 µg). Yüzey belirteci olan antikorların uygulama yöntemleri üretici firmaların talimatları doğrultusunda yapılmıştır.

Hücre bölünmesinin interfaz evresinde toplanan tek çekirdekli haldeki hücrelerden oluşan ve ekim yapılmadan önce alınmış 3 mL' lik örneğin kullanımında her hücre dizini için 5 tüp kullanıldı. Tüpler etiketlendi ve üzerleri sırasıyla yüzey belirteçlerinin adları ve kontrol grubu (yüzey belirteçsiz) olarak yazıldı.

Sonra her tüpe hücre yoğunluğu 1×10^6 olacak şekilde getirilen hücre süspansiyonundan 100'er µL konuldu. Birden üçe kadar olan tüplere yüzey belirteçleri sırası ile 10'ar µL eklendi. Dördüncü tüpe belirteç konulmadı. Tüpler vortekslendi. 40°C'de karanlık ortamda 15 dk inkübe edildikten sonra üzerine daha önceden hazırlanmış olan yıkama solüsyonundan 1 mL eklendi ve 1400 devir/dakikada 5 dk boyunca santrifüj edildi. Tüm bekletme işlemleri, soğuk PBS içinde, %0,1 fetal buzağı serumunda (FBS) takip edildi. Süpernatant atıldıktan sonra kalan hücre çökeltisine tekrar 0,5 mL PBS solüsyonu eklenerek flow sitometre cihazında analiz edildi (Karahasanoğlu 2012; Halıcıoğlu ve Tuğlu, 2021).

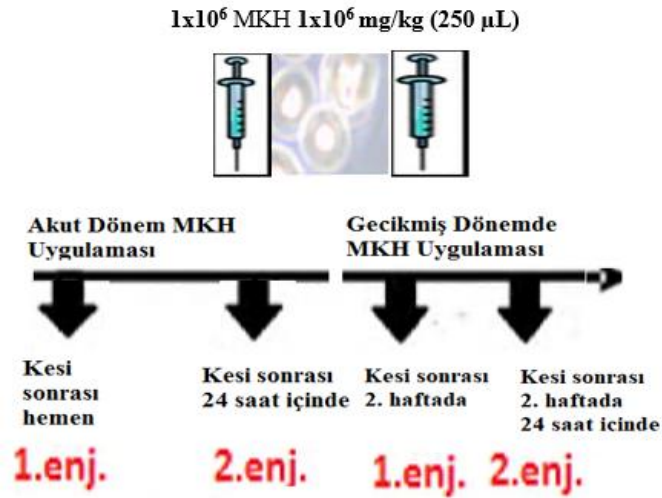
Daha sonra solüsyonlar son hacim 500 µL olacak şekilde akış sitometri tüplerine aktarıldı ve flow sitometre cihazı kullanılarak negatif kontrol ve izotip kontrolüne göre kapılama yapıp her örnek için CD antijen yüzdesi analiz edildi (Karahasanoğlu 2012). YDMKH hücreleri de tıpkı diğer MKH' lerine gibi CD44, CD73, CD90 yüzey belirteçlerine pozitif iken CD34 ve CD45 gibi hematopoetik kök hücre belirteçleri için negatiftir (Halıcıoğlu ve Tuğlu, 2021). Bu işlemde YDMKH ve YDMKH hücre belirteçleri (CD44, CD45, CD90 ve CD73)' nin kullanımı sonucunda CD44 [%96,9 (+)], CD45 [%1,6 (-)], CD90 [%88 (+)], CD73 (%73,3) olduğu gösterildi.

3.3.10. Mezenkimal Kök Hücrelerin Uygulanması

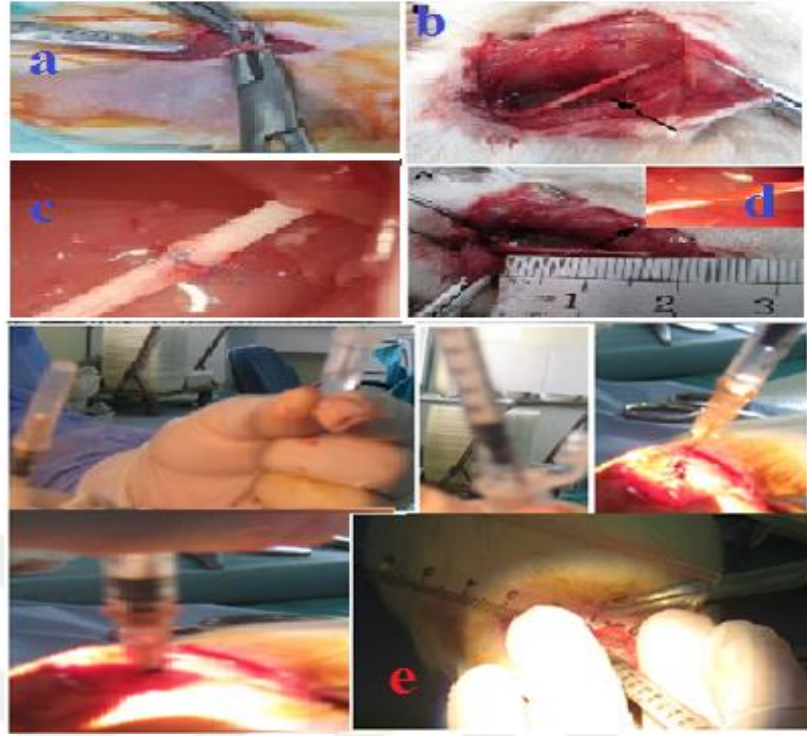
Yağ doku kaynaklı MKH' lar, E.Ü. DEKAM' dan temin edilen sıçanların yağ dokusundan alınan mezenkimal kök hücreler, ERÜ Gen-KÖK Merkezinde elde edilerek ve pasajlanarak çoğaltıldı. Yağ Doku Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler, MKH uygulaması yapılan gruplarda siyatik sinir hasarından hemen sonra akut dönemde (A-

MKH ve MKH+B grupları) ve gecikmiş dönemde siyatik sinir hasarından 14 gün sonra (G-MKH grubu) olmak üzere her bir sıçana 2 doz (ilk uygulama (1×10^6 mg/kg (250 μ L) ve takiben 24 saat içinde ikinci uygulama (1×10^6 mg/kg (250 μ L)) olmak üzere toplam 2×10^6 mg/kg (500 μ L)) olarak uygulandı. MKH gruplarında bulunan 18 sıçana toplamda 36×10^6 mg/kg adet (9000 μ L) YDMKH yapıldı. Akut dönemde YDMKH'lerin ilk doz uygulaması, siyatik sinir hasarı oluşturulduktan hemen sonra gerçekleştirildi. Akut dönemde siyatik sinir hasarı sonrasında sinir, kas ve cildin tamirinden sonra hasarlı bölge cetvel ile işaretlendi ve 24 saat içinde 2. doz YDMKH'ler insülin iğnesi yardımıyla lokal olarak hasarlı bölgeye uygulandı.

Gecikmiş dönem uygulaması ise sinir, kas ve cildin tamirinden sonra hasarlı bölge cetvel ile işaretlendi ve hasarlanmadan 2 hafta sonra 1 ve 2. doz YDMKH insülin iğnesi yardımıyla lokal olarak hasarlı bölgeye uygulandı. Tüm MKH grupları 25 gün takip edildi. (Bunnel ve ark. 2008, Selek ve ark., 2014) (Şekil 3.10, Şekil 3.11).



Şekil 3.10. Çalışma protokolünde yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücre (YDMKH) uygulamak için belirlenen enjeksiyon günleri



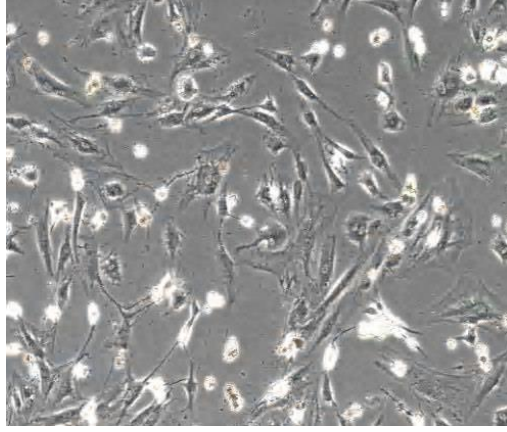
Şekil 3.11. Siyatik sinir hasarının oluşturulması ve mezenkimal kök hücre uygulama görüntüleri: **a** ve **b**-Nervus ishiadicus (Siyatik Sinir) aksonu üzerinde yapılan girişimlerin görüntüsü. **c**-Siyatik sinirin ekspoze edilmesi. **d**-Siyatik sinir aksonunun tamir edilmesi ve sonrasında hasarlı bölgenin işaretlenmesi. **e**-Siyatik sinir hasarı sonrasında hasarlı bölgeye insülin iğnesi yardımıyla yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücre (YDMKH) uygulanması.

3.3.11. Mezenkimal Kök Hücrelerin Saklanması

1-Hücre sayımı işlemi yapıldıktan ve hücrelerin canlılığı belirlendikten sonra tüp içindeki süpernatant atıldı ve pellet üzerindeki kalan sıvı pellete zarar vermeden pipet yardımıyla tamamen çekildi.

2-Pellet üzerine 1/4 oranında kryoprotectan (damlalar halinde uygulandı) ve 3/4 oranında PBS eklenerek 1ml' lik kryo tüplerine (1ML×10 TÜP) aktarıldı ve gecikmiş uygulama için 14 gün, -80°C soğutucuda (Sanyo MDF-U700VX) bekletilip -196 °C' deki azot tankına (CHART MVETEC 3000) kaldırılıp bekletildi.

10x3/4=7,5 ml PBS ve 10 1/4=2,5 ml kryoprotektan kondu (yavaşça damlalar halinde uygulandı).



Şekil 3.12. Mezenkimal kök hücrelerinin soğuk zincir öncesi mikroskop görüntüsü (10x20).

3.3.12. Mezenkimal Kök Hücrelerin Soğuk Zincirden Çıkarılması

Hücrelerin donuk olması nedeni ile önce çözündürüldü ve santrifüj edilerek süpernatant kısmı pipet yardımıyla alınarak atıldı. Medium hazırlanarak flasklara ekimi yapıldı. Ekim işleminden sonra iki gün süreyle inkübatörde (Panasonic. KMCC17RU2E) beklettikten sonra hücreler sayıldı (36 milyon adet) ve PBS eklenerek enjeksiyona hazır hale getirilerek sıçanlara uygulandı (Şekil 3.13).

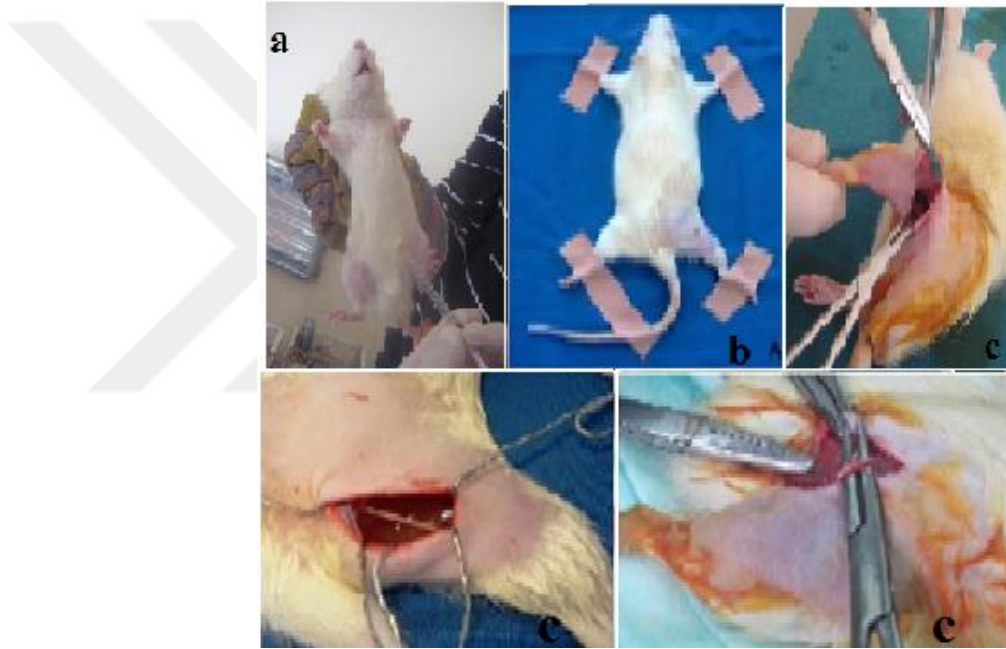


Şekil 3.13. Soğuk zincirden çıkarılarak çözündürülme işlemi sonrası kök hücrelerin mikroskop görüntüsü (10x20).

3.3.13. Siyatik Sinirinde Deneysel Hasar Oluşturulması

Çalışmamızda cerrahi işlem uygulanarak siyatik sinir hasarı oluşturulan gruplarda sıçanların sağ arka ekstremitelerinin siyatik sinirlerinin akson kısmı tam kesi ile hasara uğratıldı. Aynı deney hayvanlarının siyatik sinir kesisi yapılmayan sağlam sol arka ekstremiteleri ise kontrol grubu olarak kullanıldı.

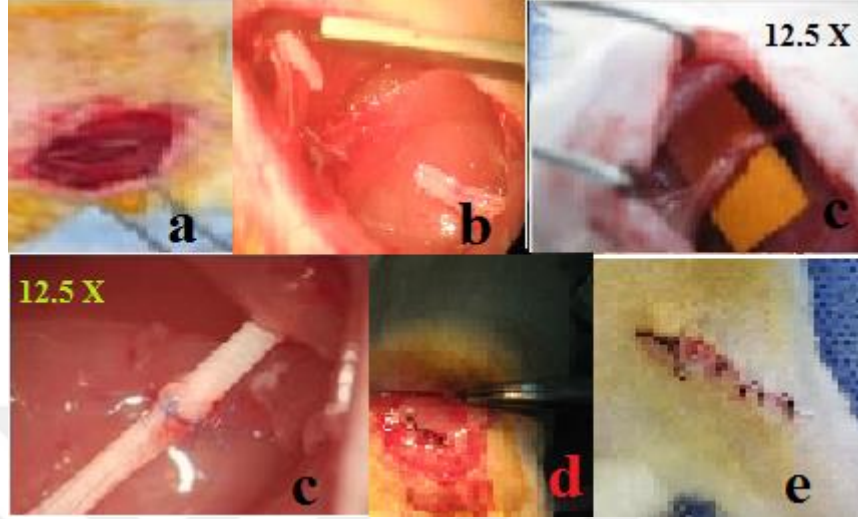
Cerrahi işlemler ERÜ DEKAM Mikrocerrahi Laboratuvarında operasyon mikroskobu (Carl Zeis 12.5 X) altında cerrahi set (Jensen JP-1) yardımıyla yapıldı. Sıçanların anesteziinde intraperitoneal (i.p.) 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Ksilazin kullanıldı. Anestezi altındaki sıçanlar yüzüstü pozisyonunda yatırılarak dört ekstremitesi flaster ile tespit edildikten sonra cerrahi işlem uygulanacak bölgeler povidion iyot ile temizlendi (Çelebi, 2013). Sol arka ekstremitenin kalça eklemi katlantısının 2-3 mm distalinden oblik olarak İnsizyon yapıldı. Derinin altına inildikten sonra biceps femoris kasına ulaşıldı. Biceps kası künt diseksiyon (femur posterior sınırı boyunca) ile açılarak uyluk kemiği orta hizasında siyatik siniri bulundu. (Balık, 2008; Çelebi, 2013) (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Siyatik sinir aksonunda hasar oluşturulması: **a-** Sıçanların anestezi uygulaması. **b-** Ekstremitelerin sabitlenmesi ve cerrahi işleme hazırlanışı, **c-** Siyatik sinirin dokuda görünümü ve izole edilişi.

Diseksiyon makası (ince uçlu) ile yaklaşık 2 cm çevre dokulardan diseke edilerek siyatik sinirine ulaşıldı. Mikromakas (ince uçlu) yardımıyla siyatik siniri aksonu orta noktasından tam kat olarak kesildi. Siyatik sinirden ayrılarak biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarının innervasyonunda görevli ince motor dal korundu. Siyatik sinir aksonunun tam kesisi sonrası oluşan serbest sinir uçları (proksimal ve distal) uç-uca getirilerek, operasyon mikroskobu (Carl Zeis 12.5 X) altında 10/0 Ethilon suture kullanılarak epinöral dikişler ile birleştirildi ardından diseke edilmiş olan biceps kas dokusu 5/0 yuvarlak vicril suture ile primer onarıldı. Deri ise 4/0 ipek suture ile tamir edildi. En son olarak pansuman (povidon iodine) yapılarak

operasyon tamamlandı. Daha sonra sıçanlar normal iklimlendirmeli oda koşullarında iyileşmeye bırakıldı (Balık, 2008; Çelebi, 2013) (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. Hasarlanan siyatik siniri aksonunun onarımı: **a**-Siyatik sinirin izole edilişi, **b**-Tam kesi sonrası siyatik sinirin görüntüsü, **c**-Siyatik sinirin epinöral dikiş ile onarımı, **d**-Bisepes femoris kasının dikiş ile onarımı, **e**-Derinin sütur ile kapatılması.

Cerrahiden sonraki 4 gün boyunca enfeksiyonu engellemek için penicilin streptomisin grubu antibiyotik ve ağrıyı azaltmak için ise meloksikam türü analjezik-antienflamatuar günde bir kez 0,1 mg/kg intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı (Balık, 2008; Çelebi, 2013).

3.3.14. Borik Asit Hazırlanması ve Uygulaması

Borik asit türlerinden sodyum tetraborat ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) %99,5 saflıkta ve suda oldukça çözünür olduğu için fizyolojik tuzlu su içinde çözdürüldü. Daha sonra, intragastrik olarak 100 mg/kg olarak (Sigma-Aldrich, Chemical Co., St. Louis, MO, ABD) yaralanmadan 0, 24, 48 ve 72. saatlerde bir 16G gavaj iğnesi kullanılarak uygulandı (Parlatan, 2008) (Şekil 3.14). Uygulanan bu doz, borik asidin antioksidan etkinliği nedeni ile seçildi (İnce ve ark., 2010). Borik asit uygulamasının cerrahi işlem (hasarlı) bölgesine direk uygulanma durumunda apoptozisi hızlandırması ve kök hücreler ile cerrahi bölgede etkileşime girerek kök hücrelerin potansiyellerine etki etme ihtimali düşünülerek oral gavaj ile sistemik olarak uygulanması tercih edildi (Parlatan, 2018).



Şekil 3.16. Sıçanlara 16G-gavaj ile intragastrik Borik asit uygulaması

3.3.15. Deneklerin Fiziksel ve Fizyolojik Özelliklerinin Belirlenmesi

Tüm deney gruplarındaki her bir sıçanın fizik profil özellikleri, fizyolojik özellikleri deneyin başından itibaren 1, 3, 10, 15, 20, 25 ve 28. günlerde (7 defa), siyatik sinir hasarı oluşturulan gruplarda ise bu parametrelere ilave olarak hasardan sonra 72 saat içinde, elektrofizyolojik ölçümler yapıldı. Yürüme yolu analizi ise; Kontrol (K) ve Borik İntakt (Bİ) grubunda deneylerin başında (1. gün) ve sonunda (28. gün), diğer cerrahi gruplarda ise deneyin başında, sonunda ve operasyondan sonra 72 saat içerisinde ölçülerek kaydedildi (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. Fizik profil özelliklerinin belirlenmesi

Tüm deney gruplarındaki her bir sıçanın fiziksel özellikleri olan: ağırlık (gr), boy (cm) ve vücut kitle indeksleri deneyin başından itibaren 1, 3, 10, 15, 20, 25 ve 28. günlerde (7 defa) ölçülerek elde edilen veriler kaydedildi.

Vücut Ağırlığının Belirlenmesi

Sıçanlar ayrı ayrı tartılarak (sartorius LA1200S) gram cinsinden ağırlıkları kaydedildi (Şekil 3.15a) (Kestane, 2020).

Beden Uzunluğunun (Boy) Belirlenmesi:

Her sıçan strainere konulduktan sonra boy uzunluğu baş-kuyruk başındaki mesafe arası cetvelle cm cinsinden boy uzunlukları ölçülerek kaydedildi (Şekil 3.18.b) (Kestane, 2020).



Şekil 3.18. Sıçanların ağırlık ve boy uzunluğu ölçümleri: **a** Sıçanların ağırlık ölçümleri, **b**- Sıçanların boy uzunluğu ölçümü

Beden Kitle İndeksinin Belirlenmesi (BKİ)

Sıçanların beden kitle indeksi, vücut ağırlığının (gr), vücut uzunluğunun (cm) karesine bölünmesiyle hesaplanarak ve kaydedildi.

$$BKİ = \frac{\text{Vücut Ağırlığı}}{\text{Vücut Uzunluğunun Karesi}}$$

a. Fizyolojik Özellikler

Deneklerin fizyolojik özellikleri; vücut sıcaklıkları (°C), kan glikoz (mg/dL) düzeyleri, oksijen saturasyon (% SaO₂) düzeyleri ve nabız değerleri (atış; bpm) 1, 3, 10, 15, 20, 25 ve 28. günlerde (7 defa) ölçülerek kaydedildi.

Vücut Sıcaklıklarının Belirlenmesi

Vücut sıcaklığını belirlemek için, termometre (Microlife MT3001) (Şekil 3.19) ile her bir sıçanın anal kısmından ölçülerek santigrad (°C) cinsinden kaydedildi (Kestane, 2020).



Şekil 3.19. Sıçanların anal bölgesinden vücut sıcaklığının ölçümü

Kan Glukoz Düzeylerinin Belirlenmesi

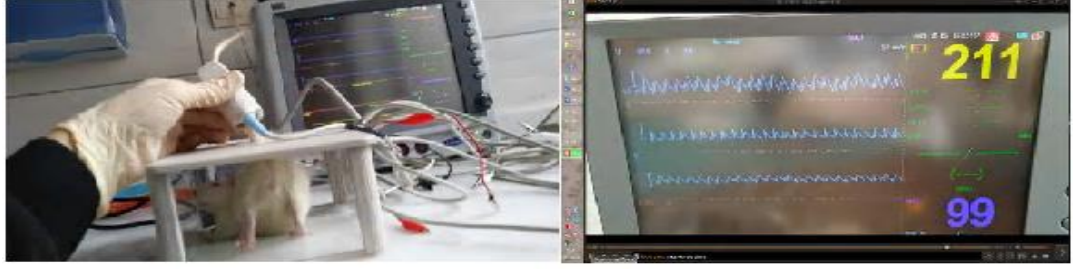
Deneklerin kuyrukları alkolle temizlendikten sonra kuyruk uçları lancet-franke iğnesi ile delindi, ilk kan damlası silindi ve sonraki kan damlası kan şekeri ölçüm cihazının (Smart Check) stripi ile emdirildi, 15-20 s sonra kan glukoz düzeyi mg/dL cinsinden cihazın ekranından okundu ve kaydedildi (Şekil 3.30) (Kestane, 2020). Kan glukoz düzeyleri her deney grubunda, deneyin 1, 3, 10, 15, 20, 25 ve 28. günlerinde ölçülerek elde edilen veriler kaydedildi.



Şekil 3.20. Kan glukoz düzeyinin belirlenmesi

Oksijen Satürasyonu (%) ve Kalp Atış Hızı Belirlenmesi

Her bir sıçanın % oksijen satürasyonu (% SaO₂) değerleri hasta başı monitör cihazı (Üzümcü Patient Monitor Model: VISIO) yardımıyla ve kuyruğa yerleştirilen O₂ satürasyon probu ile ölçülerek kaydedildi. Kalp atış hızları (Nabız- bpm cinsinden) ise ön ve arka ekstremitelerine ve kuyruğa yerleştirilen iğne elektrotlar yardımı ile ölçülerek elde edilen veriler kaydedildi (Şekil 3.21) (Kestane, 2020).



Şekil 3.21. Deneklerin % Oksijen Satürasyon düzeyinin ve nabızlarının belirlenmesi

Sıçanların Motor Fonksiyon Testleri

Çalışmada yer alan tüm grupların kaba motor fonksiyonları ve buna bağlı olarak vestibüler sistemin değerlendirilmesi: Balance Beam Testi (BBT), Kavrama Testi (KT), yürüme yolu analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFİ) uygulamaları ve analizleri gerçekleştirildi. Ölçümler 1.gün, cerrahi sonrası (3.gün) ve siyatik sinir hasarı sonrasında (28.gün) yapılarak elde edilen veriler kaydedildi.

1-Balance Beam Testi (BBT)

Deneklerin kaba motor fonksiyonunu ve denge yeteneğini anlaşılması için denge çubuğu aleti kullanıldı. 1,5 m uzunluğunda, 2,5 cm enindeki çubuk yerden 15 cm yükseklikte konumlandırıldı. İlk testten önce, sıçanların bu işleme adaptasyonlarını sağlamak için yürüme çubuğunun üzerinde bir uçtan diğerine yürümek üzere eğitildi. Tekrarlanan testler arasında bir dinlenme periyodu oluşturmak için çubuğun ucuna bir kutu yerleştirildi ve sıçanlar çubuk boyunca yürüdükten sonra kutuda tutuldu (Şekil 3.22) (Liang ve ark. 2018).



Şekil 3.22. Denge çubuğu ile balance beam testi ölçümü

BBT test verileri 5 puanlı bir ölçek sistemi esas alınarak değerlendirildi. Bu 5 puanlı ölçek sistemi şöyle belirlendi:

(0): Denge kaybının olmadığı sıçan simetrik olarak ekstremitelerini kullanarak çubuk üzerinde kendini dengeleyip yürüebilir.

(1): Sıçanın etkilenmemiş ekstremitelerini tercihli olarak kullanarak çubuk üzerinde dengeleme yaparak yürüebilir.

(2): Sıçan etkilenmemiş ekstremitesine dayanarak çubuk üzerinde dengeleyip yürüebilir.

(3): Sıçan ilk adımlardan sonra çubuk üzerinde dengeleme yapamaz.

(4): Sıçan çubuk üzerinden hemen düşer.

Test, her deney grubunda üç kez tekrarlanarak veriler kaydedildi. İstatistiksel analiz için ortalama puanlar hesaplandı (Liang ve ark. 2018).

2-Kavrama Gücü (Grip Strenght Test) Testi

Tüm deney gruplarında deneyin başı ve sonunda ve ilave olarak operasyondan sonra 72 saat içinde sağ arka ekstremitede kavrama testleri uygulandı. Kavrama testi sağ arka ekstremitede için iki şekilde yapıldı (Sütçü, 2010).

a- Sıçanların baş veya gövdelerinden tutularak sağ arka ekstremitesi ile barı kavrayıp kavrayamadıkları, kavrama esnasındaki parmaklardaki fleksiyon miktarı 3 kademeli skorelama sistemi kullanılarak değerlendirildi Bu skorelama sisteminde; 0: kavrama yok, 1: hafif kavrama mevcut, 2: güçlü kavrama olarak kaydedildi (Şekil 3.23), (Sütçü, 2010).



Şekil 3.23. Kavrama testi skorelama sistemi; **A**-Kavrama yok (0), **B**-Hafif Kavrama (1), **C**-Güçlü Kavrama (2).

b-Sıçanlar başı yukarıda tutularak elektronik bir ölçüm cihazına sabitlenmiş metal çubuğu kavramasına izin verildi. Bu esnada göstergede okunan değer kavrama gücü

olarak kaydedildi. Bu işlem 10' ar dakika arayla 3 kez tekrarlandı ve göstergede okunan değerlerin ortalaması kavrama gücü olarak kaydedildi (Şekil 3.24) (Sütçü, 2010).



Şekil 3.24. Arka ekstremitelerde kavrama gücü ölçümü: kavrama düzeneği ve kavrama gücünün gr cinsinden kaydedilmesi

3-Yürüme Yolu Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFİ)

Motor fonksiyonu değerlendirmek amacıyla yürüme yolu analizleri yapıldı. Sıçanların aynı doğrultuda yürümelerini sağlamak için 8,3 cm eninde 40 cm uzunluğunda, kenarları 13 cm yükseklikte olan bir yürüyüş yolu düzeneği hazırlandı. (Bain ve ark. 1989). Yürüme kulvarı içine kulvar ile aynı boyutta kesilerek hazırlanan beyaz dosya kağıtları yerleştirildi. Sıçanların sağ ve sol arka ayakları mavi mürekkep emdirilmiş ıstampaya bastırıldı ve hazırlanan kulvarda sabitlenen beyaz kağıt üzerinde yürütülerek ayak izleri alındı (de Medinaceli ve ark., 1982; Varejeo ve ark, 2004; Kocacan, 2014) (Şekil 3.25).



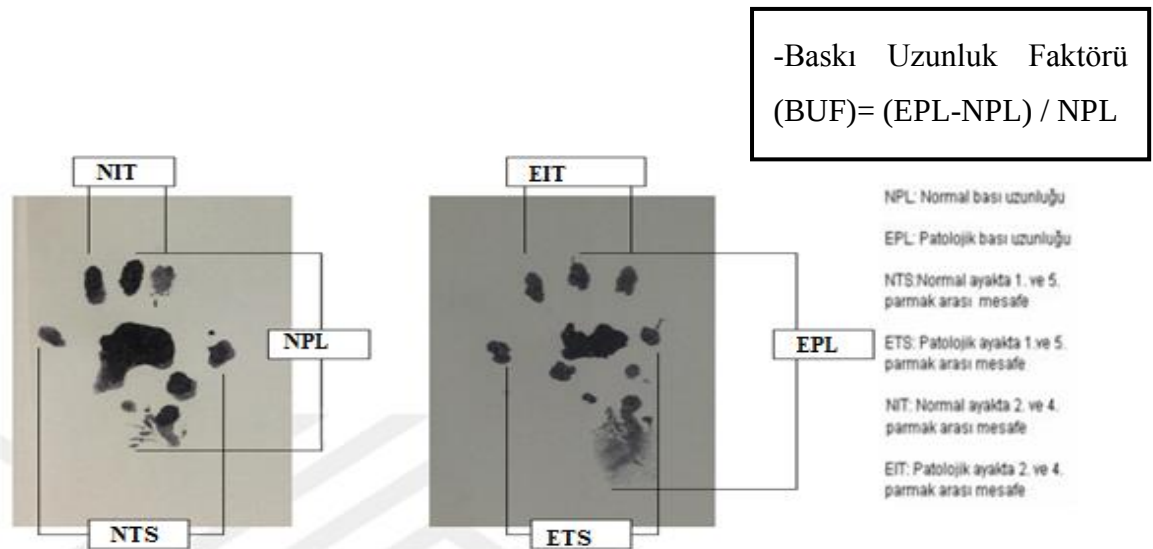
Şekil 3.25.Yürüme analizi düzeneğinin ve sıçanların ayak izlerinin alınması.

Düzenekteki kağıtlarda oluşan uygun ayak izleri kullanılarak, topuk ve parmak ucu arasındaki mesafe olan bası uzunluğu (print length (PL)), birinci ile beşinci parmaklar

arası mesafe olan adım genişliği (toe spread (TS)), ikinci ile dördüncü parmaklar arası mesafe olan adım ortası genişlikleri (intermediate toe spread (IT)) milimetrik cetvel (dijital kumpas) yardımı ile ölçüldü (Şekil 3.4). Her hayvanda deneysel hasar olan ekstremitede (EPL, ETS, EIT) ve kontrol ekstremitesinde (NPL, NTS, NIT) ölçüldü. Her üç ölçüm için, deneysel ve normal ayaklar arasındaki farkın normal değerlere bölünmesi ile bir faktör oluşturuldu (de Medinaceli ve ark., 1982; Varejeo ve ark, 2004; Kocacan, 2014).

Tüm yürüme testlerinde elde edilen dökümanlar ve ölçüm verileri Bain-Maccinon-Hunter Siyatik Fonksiyonel İndeks formülüne (multiple lineer regresyon formülü) yerleştirilerek SFİ hesaplandı. Siyatik Fonksiyonel İndeks (SFİ) değerlendirmesine tabi tutuldu (de Medinaceli ve ark., 1982; Varejeo ve ark, 2004; Kocacan, 2014). $SFİ = -38.3 \{EPL-NPL/NPL\} + 109.5 \{ETS-NTS/NTS\} + 13.3 \{EIT-NIT/NIT\} - 8.8$

Sıfır ile -115 arası elde edilen değerlerde, sıfır: normal fonksiyonu gösterirken, -115: tam fonksiyon kaybını göstermektedir. Elde edilen SFI değerlerinde gruplar arası fark olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı (Bain ve ark., 1989).

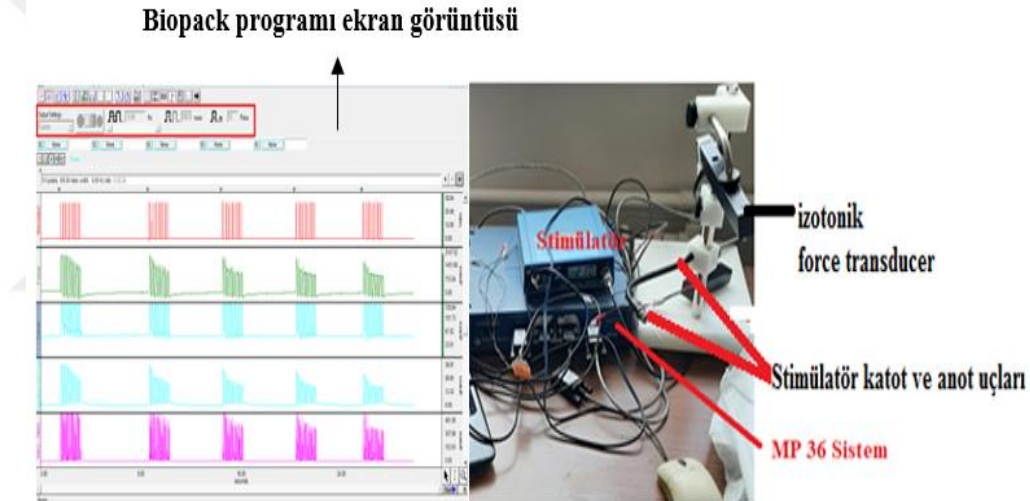


Şekil 3.26. Siyatik fonksiyon indeksi hesaplaması için ayak izlerinde bakılan parametreler

(EPL: Hasarlı ayakta topuk ile üçüncü ayak parmak arasındaki mesafe), (NPL: Normal ayakta topuk ile üçüncü ayak arasındaki mesafe), (ETS: Hasarlı ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe), (NTS: Normal ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe), (EIT: Hasarlı ayakta ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe), (NIT: Normal ayakta ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe).

3.3.16. Sıçanlarda Elektrofizyolojik Veri Eldesi Yöntemleri

Elektrofizyolojik parametrelerden; EMG, EEG ve EKG verilerinin eldesi ERÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD Laboratuvarında bulunan 4 kanallı Biopack MP36 System Cihazıyla non-invazif olarak yapıldı (Şekil 3.27).



Şekil 3.27. Elektrofizyolojik ölçümler için kullanılan MP 36 Biopack Sistem

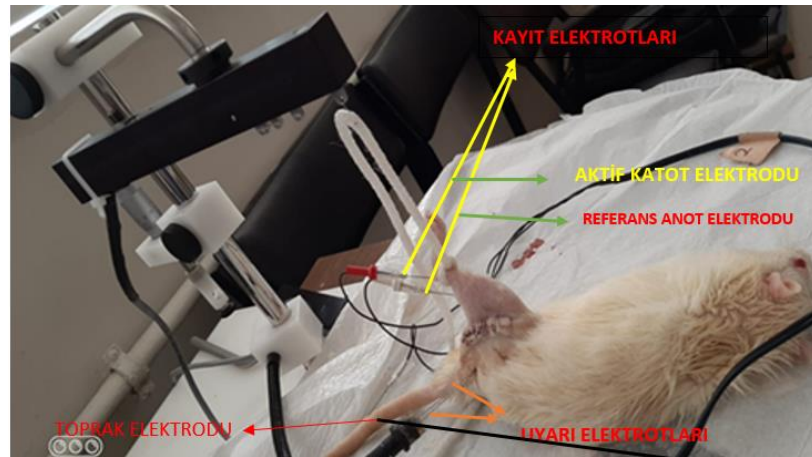
Elektromyografi (EMG) ve Kasılma Gücü Ölçümleri

Sıçanlar intraperitoneal (i.p.) olarak 50 mg/kg ketamin+10 mg/kg ksilazin kombinasyonu ile anesteziye alındı. Anestezi altına alınan sıçanların hasar öncesi ve hasar sonrasındaki günlerde, cerrahi gruplarda ise ilave olarak cerrahiden sonraki 72 saat içinde sıçanların hem sağ (hasarlı) hem de sol arka ekstremitelerinde EMG, izotonik kuvvet ölçümleri (force transducer ile) yapıldı. Ölçümün yapılacağı bölge traşlanıp, alkol ile temizlenerek kurutuldu. EMG ve izotonik kuvvet ölçüm kayıtları oda sıcaklığında 25 °C' de ERÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.' da bulunan MP36 Biopack Sistem Cihazı ve BSL Uyarın (stimülatör) Sistemi ile alındı. Elektrotlar (EL450), izotonik (SS65L-200 gr) BSL

Stimülatör Cihazı, MP36 Biopack Sisteme bağlandıktan sonra BSL 3.7 Pro yazılım programı yardımıyla alınan kayıtlar bilgisayara kaydedildi ve analizler için kullanıldı.

EMG Elektrotlarının Yerleştirilmesi

EMG kayıtları iğne elektrotlar (EL450) kullanılarak siyatik sinirin supramaksimal olarak uyarılması ile alınmıştır. Elektrotlar, 300 µm çapında, 3,7 cm uzunluğunda, 28 gauge paslanmaz çelik iğne elektrotlar olup, bir amplifikatöre (MP 36 Biopack Sistem), dışı elektromanyetik olarak yalıtılmış üçlü elektrot bağlantı kablosu ile bağlandı. Elektrotlar (EL450) referans kırmızı (-) elektrot, aktif beyaz (+) elektrot ve siyah elektrot ise toprak elektrot olarak kullanılmaktadır. BSL Stimülatör Cihazının anot ve katot elektrotları stimülasyon amacıyla kullanıldı. EMG izotonik kuvvet ölçümü için çapı 19 mm, kalınlığı 25 mm, uzunluğu 190 mm, ağırlığı 300 gr, kablo uzunluğu 3 m olan force transducer (izotonik (SS65L-0-200 gr) MP36 Biopack Sisteme bağlandı ve kontraksiyon kayıtlar alındı. BKAP değerleri ve izotonik kasılma gücü ölçümleri için arka bacağın proksimalinde, siyatik sinirin trokantor majör düzeyinde ve siyatik sinir aksonunun (hasarın) proksimaline yerleştirilen katot ve anot elektrotlar ile bipolar stimülasyon uygulandı. Kas göbeği-tendon ilkesine uygun olarak kayıt elektrotları; aktif katot elektrot (beyaz iğne elektrot) gastrocnemius kası içine referans anot elektrot (kırmızı iğne elektrot) gastrocnemius tendonuna, toprak elektrot (siyah iğne elektrot) kuyruğa yerleştirildi EMG kayıtlarını alırken, aynı zamanda aşıl tendonundan (kalkaneal tendon) force transducere asılan ve sabitlenen her bir sıçanda izotonik kuvvet ölçümleri kaydedildi (Şekil 3.28) (Ashour ve ark., 2015; Kavlak ve ark., 2014; Yarar ve ark., 2015).

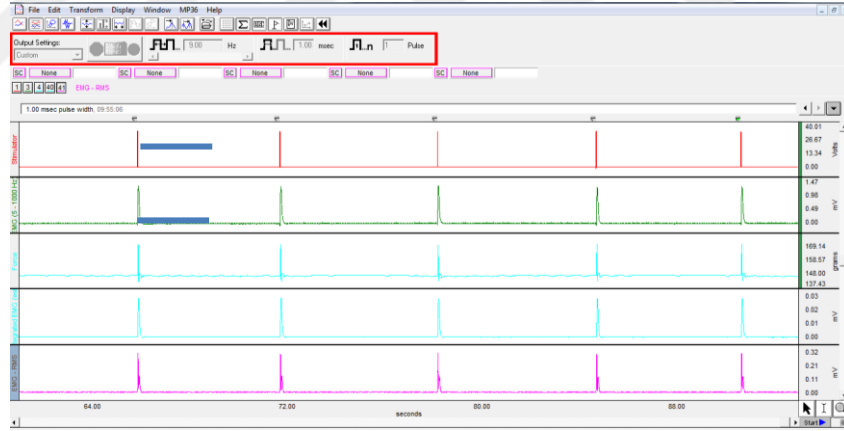


Şekil 3.28. Sıçanlarda EMG ölçümü: stimülasyon uygulanan bölge ve izotonik kuvvet kayıtlarının alınması

Stimülasyon Protokolü

Uyarı oluşturulması (stimülasyon), BSL Stimülatör Sistemi ile (0-100 Volt), monofazik, kare dalga akımı şeklinde (stimülasyon frekansı; motor sinir ileti hızı için 5 ila 20 V arası, cerrahi sonrası 10 ila 30 V arasında) uygulandı. Her bir sıçanda eşik değeri bulunduğundan sonra akım şiddeti, supramaksimal cevap genliği elde edilinceye kadar aşamalı olarak artırıldı. Sinyaller 1000 kata kadar sisteme entegre bir yükselteçle yükseltildi (Ashour ve ark., 2015). Uyarı sonrası ölçümler BioPac MP36 (BioPac Systems, Inc. ABD) sistemi ile yapıldı. EMG, izotonik kuvvet ölçüm kayıtları, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde alındı.

Siyatik sinir BKAP değeri, toplam yanıt süresi ve izotonik kuvvet ölçümleri için; tek uyarı, akım frekansı 1 Hz ve 1 ms akım süreli elektrik akımı (toplam 15-18 uyarı) uygulandı. EMG kayıtları, izotonik kuvvet ölçümleri için; tek uyarı ile her bir uyarı 5'er s aralıklarla verildi. Her kayıt sonrasında yorgunluk oluşumunun engellenmesi amacıyla 2 dakikalık dinlenme araları verilerek 2 dakikalık süreyle kayıtlar alındı (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. Tek (single) uyarı ve kayıt görüntüsü; 1 Hz frekans ve 1 ms süreli akım.

Analiz Parametreleri

Çalışmamızda elektromiyografik ölçümü yapılan parametreler: latans ve toplam yanıt süresi ve bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) olarak analiz edildi. EMG kayıtları BioPac Pro 3.7 (BioPac Systems, Inc., ABD) yazılımı ile hesaplanmıştır (Ashour ve ark., 2015; Kavlak ve ark., 2014; Yazar ve ark., 2015).

Elektroensefolagrafi (EEG) Kayıtları:

Tüm deney gruplarında 1.gün, 28.gün ve sinir akson hasarından sonra 72 saat içinde EEG kayıtları sıçanların her biri anestezi (ketamin-ksilazin kombinasyonu) altındayken MP 36 Biopack Sistem yardımıyla alındı. Sıçanların baş bölgesinde kafa derisinin alt kısmına 6 iğne elektrot, ikişerli olarak frontal bölgeye, parietal bölgeye ve oksipital bölgeye literatüre uygun biçimde yerleştirildi. Her bir sıçandan 2 dakikalık zaman diliminde kayıtlar alındı. Frontal, parietal ve oksipital bölgelerinin her birinin sağ taraflarına kırmızı ve sol taraflarına ise beyaz elektrotlar yerleştirilirken, toprak elektrotlar kuyruğa yerleştirildi (Ferrari ve ark., 2013) (Şekil 3.30).



Şekil 3.30. Sıçanlarda elektrot bağlantısı ve EEG ölçümü

Her sıçanın EEG kaydından 30s süreli artefaktsız örneklem alınarak spektral güç ve analizleri ve frekans yoğunluk analizleri yapıldı. EEG kayıtları, düşük frekans filtresi 10 Hz, yüksek frekans filtresi 0.5 Hz olarak ve 0,5- 100 Hz w/notch frekans aralığında ve X20000 Gain’ de her bir sıçandan 2 dakika süreyle alındı. EEG kaydı için iğne elektrotlar Şekil 3.25’de gösterildiği gibi ikişer adet frontal, parietal ve oksipital bölgelere yerleştirildi. Frontal, parietal ve oksipital bölgenin her birine kırmızı (sağ taraf) beyaz elektrotlar (sol taraf) yerleştirilirken, toprak elektrotlar kuyruğa yerleştirildi (Ferrari ve ark. 2013).

EEG ölçümlerinden; amplitüd (genlik), minimum ve tepe-tepe (peak to peak; p-p) amplitüd (genlik) değerleri Acknowledge 4.0 yazılım programıyla analiz edilerek miliovolt (mV) olarak hesaplandı. Elde edilen SPSS programına aktarılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Elektrokardiyografi (EKG) Kayıtları:

Sıçanların EKG kayıtları Biopack MP36 Sistemi ve BSL yazılım programı (3.7 Pro Versiyonu) ile kaydedildi. EKG kayıtları tüm deney gruplarında hasar öncesinde, sonunda sinir aksonu hasarı sonrasında 72 saat içinde sıçanların her biri anestezi altındayken, iğne elektrotları sağ ve sol ön ekstremitte ve sağ arka ekstremitteye (Standart bipolar ekstremitte derivasyonu II) bir amplifikatöre (MP 36 Biopack Sistem EKG), üçlü elektrot bağlantı kablosu ile amplifikatör cihazındaki bir kanala bağlanarak her bir sıçanda 2 dakika süreyle alındı. Alkolle sterilize edilen elektrotlardan; beyaz (+) iğne elektrot sağ ön ekstremitteye, kırmızı (-) iğne elektrot sol ön ekstremitteye, siyah toprak elektrot ise sağ arka ekstremitteye batırılarak EKG kayıtları (filtre frekansı 0.05-100 Hz (AHA), düşük frekans filtresi 100 Hz, yüksek frekans filtresi 0.05 Hz ve X1000 Gain) alındı (Şekil 3.26). Elde edilen EKG kayıtlarından, dalgaların şekli incelenerek P dalgası, QRS Kompleksi, T dalgası, PR, QT, QTc (QTc: düzeltilmiş QT, Bazzet formülü ile hesaplandı), TP ve RR intervalleri, S-T ve P-R segmentlerinin süreleri (milisaniye cinsinden) dakikadaki kalp atım sayısı (kalp hızı-heart rate) BSL 3.7 pro ve Acqknowledge 4.0 yazılım programları kullanılarak analiz edildi ve hesaplandı (Bazzet, 1920; Taşkın, 2010; Bulduk ve Kılınç 2013).



Şekil 3.31. Sıçanlarda elektrokardiyogram kaydı

3.3.17. Sonlandırma Periyodu

Deneyin sonlandırma periyodu, tüm deney gruplarında hasar sonrasında 28. günde yapıldı. Deneyin son gününde (28. gün) fiziksel, fizyolojik özellikler, motor fonksiyon testleri, elektrofizyolojik kayıtlar bir kez daha alındı ve elde edilen veriler kaydedildi. Böylece MKH enjeksiyonunun ve Borik Asit uygulamasının fizyolojik parametreler

üzerindeki etkisi 1, 3, 10, 15, 20, 25 ve 28. günlerde takip edildi. Tüm deney gruplarında 28. günde yani hasar sonrasında tüm ölçme ve değerlendirmeler tamamlandıktan sonra hematolojik analizler için gerekli olan kan örnekleri intrakardiyak yöntem ile alındı ve servikal dislokasyon ile ötenazi gerçekleştirildi.

3.3.18. Kan Örneklerinin Analizi

Hematolojik ve Biyokimyasal kan analizleri, tüm deney gruplarında hasar sonrası 28. gün intrakardiyak yöntem ile 5 ml ila 8 ml miktarında kan örnekleri alındı ve kan analizleri yapıldı.

Kan Örneklerinin Toplanması

Hasar öncesinde sıçanlardan kuyruk veninden kan örnekleri alındı. Deneylerin sonunda anestezi altına (ketamin-ksilazin kombinasyonu ile) alınan deneklerden intrakardiyak yöntem ile 5 ml ila 8 ml miktarında kan alındı ve servikal dislokasyon ile ötenazi gerçekleştirildi.



Şekil 3.32. Ratlardan anestezi altında kan örneklerinin alınması. **A:** Ratın anestezi sonrası işlemler için uygun pozisyona getirilmesi. **B:** Karın bölgesinden ratın açılması. **C:** İntrakardiyak kan örneklerinin toplanması.

Hematolojik Kan Analizleri;

Tüm deney gruplarında hasar öncesinde kuyruk veninden ve hasar sonrasında intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri 0.5 ml EDTA'lı mor tüplere konularak CBC (tam kan sayımı) analizi ERÜ Tıp Fakültesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarında oto analizör ile yapıldı. Tam kan sayımı ile kan şekile elemanları eritrosit sayısı (RBC %), lökosit sayısı (WBC), platelet (PLT) ve hematokrit (HCT) düzeyleri, kan eritrositer parametreleri hemoglobin (HGB), ortalama Eritrosit Volümü (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH), Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC), Çekirdekli Eritrosit yüzdesi ve sayısı (NRBC-% ve #) Eritrosit Dağılım

Genişliği yüzdesi ve sayısı (RDW-CV-% ve RDW-SD), lökositler parametreler (nötrofil (NE), Lenfosit (LY), Monosit (MO), Eozinofil (EO), Bazofil (BA), İmmatüre Granülosit (IG) parametrelerinin yüzdelik düzeyleri (%) ve sayıları, platelet parametreleri (Ort. Platelet Volümü (MPV), Platekrit (PCT) Platelet Dağılım Genişliği (PDW), Büyük Trombosit Oranı (P-LCR)) 1. gün ve hasar sonrası 28. gün değerleri gruplar arası ve grup içinde karşılaştırılarak analiz edildi.

Biyokimyasal Kan Analizleri

Tüm deney gruplarında hasar öncesinde kuyruk veninden ve hasar sonrasında intrakardiyak yöntemi ile alınan kan örnekleri 3 ml EDTA'lı mor tüplere konularak ERÜ-DEKAM bünyesinde bulunan santrifüj cihazında (Nüve CN 180) 1000 G de 12 dk santrifüj edildi. Plazma örnekleri 100 µL' lik otomatik mikropipet seti yardımıyla etiketlenmiş 0.2 mL' lik PCR tüplerine (her tüpte 0.2 mL plazma) alınıp çalışmanın yapılacağı güne kadar (hem Elisa Kitleri hem de Boncuk Bazlı Multiplex Sitokin kitleri ile analiz edilmek üzere) -29 °C'de buzdolabında (Siemens 248-B1) muhafaza edildi.

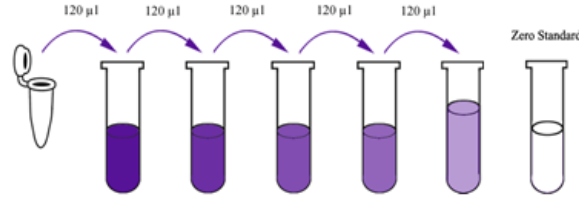
3.3.19. Elisa Kit Ölçümleri

BDNF, NT-3 ve NF-κB ticari ELİSA kitleriyle (Bioassay Technology Laboratory) ERÜ Tıp Fakültesi Parazitoloji A.D. Laboratuvarı'nda ölçümü yapıldı.

Rat Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Düzeyinin Ölçülmesi

-29 °C'de muhafaza edilen plazma örnekleri çıkarılıp çözünmesi sağlandı. Kit ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. Öncelikle standart hazırlandı. Stok referans standart (12.8 ng/mL) 120 µL standart & sample diluent ile sulandırıldı. Referans standart solüsyondan 40 µL, IGF-1 antikorundan 10 µL ve streptavidin-HRP den 50 µL alınarak istenilen oranlarda (12.8, 6.4, 3.2, 1.6, 0.8, 0.4 ng/mL) seri dilüsyonlar yapıldı (Şekil 3.33).

6.4 ng/ml	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard Diluent
3.2ng/ml	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard Diluent
1.6ng/ml	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard Diluent
0.8ng/ml	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard Diluent
0.4ng/ml	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard Diluent



Standard Concentration	Standard No.5	Standard No.4	Standard No.3	Standard No.2	Standard No.1
12.8ng/ml	6.4ng/ml	3.2ng/ml	1.6ng/ml	0.8ng/ml	0.4ng/ml

Şekil 3.33. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ölçümü için yapılan seri dilüsyonlar

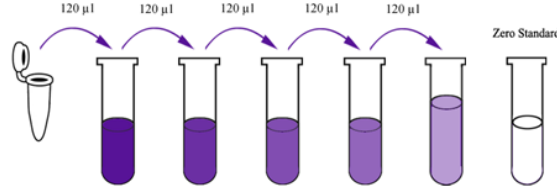
Konsantre chromogen solüsyonu 1:100 oranında chromogen solusyonu A ve B ve stop solüsyonu ile sulandırıldı. Her bir kuyucuğa sırasıyla 100 µL (40 µL örnek, 10 µL BDNF antikorları ve 50 µL streptavidin-HRP) hazırlanan standart solüsyonları ve örnekler eklendi ve 37°C' de 60 dk süreyle inkübe edildi. Konsantre yıkama solüsyonu 25X oranında distile su ile seyreltilti. Elisa yıkama cihazında (Tecan HydraFlex) 5 kere yıkama solüsyonu ile yıkandı. Sıvı kısım uzaklaştırılıp her bir kuyucuğa ilk olarak 50 µL substrat solusyonu A ve daha sonra 50 µL substrat solusyonu B eklendi ve 37°C'de 10 dk ışık almaması sağlanan ortamda inkübe edildi. Son olarak 50 µL stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dk içinde Elisa reader (Tecan Sunrise) cihazında 450 nm' de okuma yapıldı (Rat BDNF Kataloğu, Bioassay Technology Laboratory).

Rat Nörotrofin 3 (NT-3) Düzeyinin Ölçülmesi

Daha önce hazırlanarak -29 °C'de buzdolabında (MDF-U700VX) muhafaza edilen plazma örnekleri çıkarılıp çözündürülmesi sağlandı. Kit ve örnekler oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Öncelikle standart hazırlandı, stok referans standart (64 ng/mL) 120 µL standart ve örnek seyreltici ile sulandırıldı.

Referans standart solüsyondan 40 µL, NT-3 antikorundan 10 µL ve streptavidin-HRP den 50 µL alınarak istenilen oranlarda (64, 32, 16, 8, 4, 2 ng/mL) seri şekilde seyreltme işlemleri yapıldı (Şekil 3.34).

32ng/ml	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard Diluent
16ng/ml	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard Diluent
8ng/ml	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard Diluent
4ng/ml	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard Diluent
2ng/ml	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard Diluent



Standard Concentration	Standard No.5	Standard No.4	Standard No.3	Standard No.2	Standard No.1
64ng/ml	32ng/ml	16ng/ml	8ng/ml	4ng/ml	2ng/ml

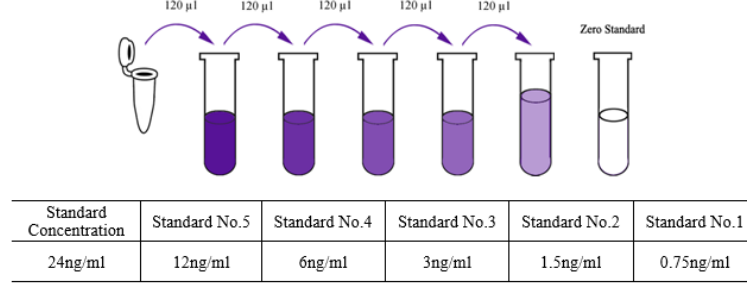
Şekil 3.34. Nörotrofin-3 ölçümü için yapılan seri dilüsyonlar

Konsantre chromogen solüsyonu 1:100 oranında substrat solüsyonu A ve B ve stop solüsyonu ile sulandırıldı. Her bir kuyucuğa sırasıyla 100 µL (40 µL örnek, 10 µL NT-3 antikorları ve 50 µL streptavidin-HRP) hazırlanan standart solüsyonları ve örnekler eklendi ve 37°C’ de 60 dk süreyle inkübe edildi. Konsantre yıkama solüsyonu 25X oranında distile su ile seyreltildi. Elisa yıkama cihazında (Tecan HydraFlex) 5 kere yıkama solüsyonu ile yıkandı. Sıvı kısım uzaklaştırılıp her bir kuyucuğa ilk olarak 50 µL substrat solüsyonu A ve daha sonra 50 µL substrat solüsyonu eklendi ve 37 °C’de 10 dk ışık almaması sağlanan ortamda inkübe edildi. Son olarak 50 µL stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dk içinde Elisa reader cihazında (Tecan Sunrise) 450 nm’ de okuma yapıldı (Rat NT-3 Kataloğu, Bioassay Technology Laboratory).

Rat Nükleer Faktör-kappa B (NF-κB) Düzeyinin Ölçülmesi

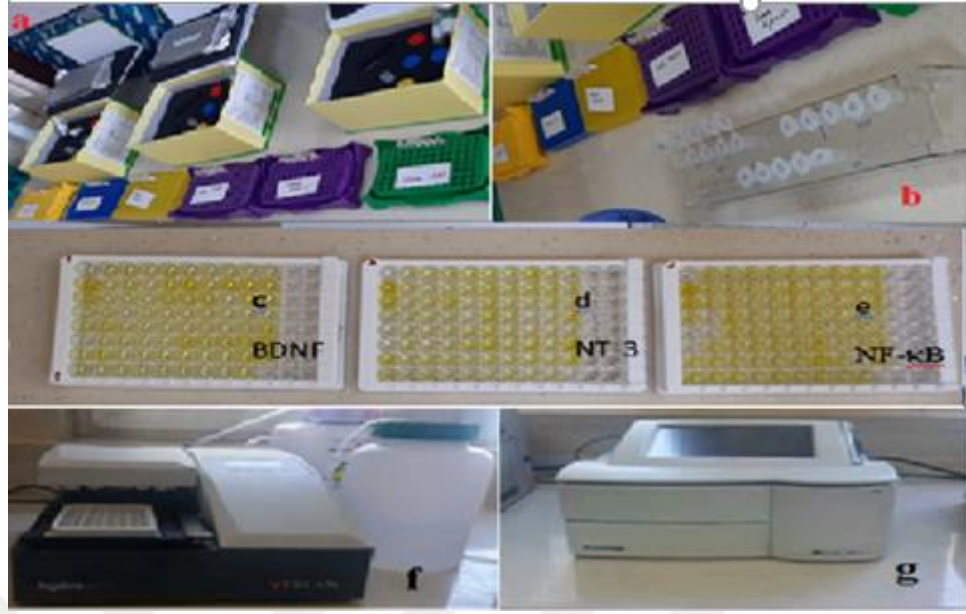
Daha önce hazırlanarak -29 °C’de buzdolabında (MDF-U700VX) muhafaza edilen plazma örnekleri çıkarılıp çözündürülmesi sağlandı. Kit ve örnekler oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Öncelikle standart hazırlandı, stok referans standart (24 ng/mL) 120 µL standart ve örnek seyreltici ile sulandırıldı. Referans standart solüsyondan 40 µL, NF-κB antikorundan 10 µL ve streptavidin-HRP den 50 µL alınarak istenilen oranlarda (24, 12, 6, 3, 1.5, 0.75, ng/mL) seri şekilde seyreltilme işlemleri yapıldı (Şekil 3.35).

12ng/ml	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard Diluent
6ng/ml	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard Diluent
3ng/ml	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard Diluent
1.5ng/ml	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard Diluent
0.75ng/ml	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard Diluent



Şekil 3.35. Nükleer faktör kappa-B ölçümü için yapılan seri dilüsyonlar

Konsantre chromogen solüsyonu 1:100 oranında chromogen solüsyonu A ve B ve stop solüsyonu ile sulandırıldı. Her bir kuyucuğa sırasıyla 100 µL (40 µL örnek, 10 µL NF-κB antikoru ve 50 µL streptavidin-HRP) hazırlanan standart solüsyonları ve örnekler eklendi ve 37°C’ de 60 dk inkübe edildi. Konsantre yıkama solüsyonu 25X oranında distile su ile seyreltilti. Elisa yıkama (Tecan HydraFlex) cihazında 5 kere yıkama solüsyonu ile yıkandı. Sıvı kısım uzaklaştırılıp her bir kuyucuğa ilk olarak 50 µL substrat solüsyonu A ve daha sonra 50 µL substrat solüsyonu B eklendi ve 37°C’ de 10 dk ışık almaması sağlanan ortamda inkübe edildi. Son olarak 50 µL stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dk içinde Elisa reader cihazında (Tecan Sunrise) 450 nm’ de okuma yapıldı (Şekil 3.31) (Rat NF-kB Kataloğu, Bioassay Technology Laboratory).



Şekil 3.36. Elisa kitleri ve okuma işlemleri aşamaları: **a**-Örneklerin hazırlanması, **b**-Standart solüsyonların hazırlanması, **c**- Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) plate, **d**-Nörotrofin-3 (NT-3) plate, **e**-Nükleer faktör kappa-B (NF-κB) plate, **f**-Elisa yıkama cihazı (Tecan HydraFlex), **g**-Elisa Reader cihazı (Tecan Sunrise)

3.3.20. Sitokin Düzeyinin Rat Multipleks Kiti ile Ölçülmesi

Daha önce hazırlanarak -70°C’ de buzdolabında (Siemens 248-B1) muhafaza edilen tüm deneklere ait serumlar ölçüm öncesinde oda sıcaklığında çözdürüldü. Serum IFN-γ(gama), GM-CSF, IL-18, IL-12p70, IL-17A, IL-33, IL-1α(Alpha) ve IL-6 düzeylerinin Boncuk Bazlı Biolegend marka Rat Multipl Sitokin hazır ölçüm kiti ile kit prosedürlerine uygun şekilde hazırlanarak ölçüldü (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu).

Gerekli malzemeler

- 5 µL ila 200 µL dağıtabilen otomatik pipet makinesi ve reaktif rezervuarları, • Ependorf mikrosantrifüj tüpleri (1,5 mL), • Vorteks karıştırıcı cihazı, • Ultrasonik (Sonikatör) banyo, • Aliminyum folyo, kağıt havlu ve sabitleme bantı, • Plate shaker (çalkalayıcı) ve Masaüstü santrifüj cihazı, • 1,1 mL polipropilen mikro FACS tüpleri (96 adet) (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu).

Kit Komponentleri

Tablo 3.1. Kit komponentleri

Kit Komponentleri	Miktar	Hacim	Part #
Setup Beads 1: FITC BeaHS	1 vial	1 mL	77840
Setup Beads 2: PE BeaHS	1 vial	1 mL	77842
Setup Beads 3: Raw BeaHS	1 vial	2 mL	77844
Rat Inflammation Panel Premixed Beads	1 şişe	3.5 mL	76595
Rat Inflammation Panel Detection Antibodies	1 şişe	3.5 mL	76623
Rat Inflammation Cytokine Panel Standard Cocktail, Lyophilized	1 vial	lyophilized	76624
LEGEND plex™ SA-PE	1 şişe	3.5 mL	77743
LEGENDplex™ Matrix C, Lyophilized	1 vial	lyophilized	76077
LEGENDplex™ Assay Buffer	1 şişe	25 mL	77562
LEGENDplex™ Wash Buffer, 20X	1 şişe	25 mL	77564
Filter Plate	1 plate		76187
Data Analysis Software Dongle	1		21217
Rat Inflammation Cytokine Panel Manual	1		76596

Boncuk Bazlı Multipleks Sitokin Kit Hazırlanma Aşamaları

Sitokin ölçümleri için hazırlık aşamaları Boncuk Bazlı Biolegend marka Rat Multipl Sitokin hazır ölçüm kiti prosedürlerine uygun şekilde yapıldı (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu).

a-Plazmanın elde edilmesi

Tüm deney gruplarında hasar sonrasında intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri 3 ml EDTA'lı tüplere konularak ERÜ DEKAM bünyesinde bulunan Santrifüj cihazında (Nüve CN 180) 1000 G de 12 dk santrifüj edildi. Plazma örnekleri 100 µL' lik otomatik pipet seti yardımıyla daha önceden etiketlenmiş olan 0.2 mL' lik PCR tüplerine konularak sitokin ölçümünün yapılacağı güne kadar -29°C' de buzdolabında (MDF-U700VX) muhafaza edildi.

b- Reaktif Hazırlama:

Reaktif hazırlama işlemleri üç aşamalı olarak gerçekleştirildi:

1.Boncukların Hazırlanması

Önceden karıştırılmış kit paketi içinde hazır olarak bulunan liyofilize antikorla her bir boncuk şişesi 1 dk süreyle vorteks karıştırıcı cihazında (Heidolph) karıştırıldı. Her bir boncuk şişesinden (IFN- γ (gama), GM-CSF, IL-18, IL-12p70, IL-17A, IL-33, IL-1 α (Alpha), IL-6) otomatik mikropipet yardımıyla 115 μ L alınarak, 1,5 mL' lik eppendorf tüpünde karıştırıldı. Daha sonra üzerine 925 μ L tahlil tamponu (Assay Buffer) eklendi. Önceden karıştırılmış boncuk şişesini kullanmadan önce, oda sıcaklığında ultrasonik su banyosunda 1 dk süreyle sonikasyon yaptırıldıktan sonra 30 s vorteks karıştırıcısında (Heidolph) karıştırıldı (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu).

2.Yıkama Tamponu (Wash Buffer) Hazırlanması

Kit ile birlikte verilen yıkama tamponu (Wash Buffer %1 Tween-20 içeren 20x PBS) oda sıcaklığına getirildi ve tüm tuzları eklendi. 25 mL 20x Yıkama Tamponu ve 475 ml distile suyla seyreltildi (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu).

3.Matrix C 'nin Hazırlanması:

Liyofilize Matrix C içeren şişeye, kit içinde bulunan 10 mL tahlil tamponu (Assay Buffer) eklendi. Tam sulanma sağlanması için en az 15 dk beklendi ve iyice karıştırmak için vorteks cihazı ile karıştırıldı (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu).

c- Standart Solüsyon Hazırlığı:

Bu paneldeki her analitin en yüksek standart konsantrasyonu 10.000 pg / mL' dir.

1- Liyofilize Rat İnflamasyon Paneli Standart Kokteyli' ni sulandırmak için 250 μ L tahlil tamponu (Assay Buffer) eklendi. Kısa süre vorteks cihazı (Heidolph) ile karıştırıldı ve şişe oda sıcaklığında 12 dk bekletildi ve standardı uygun şekilde standart kokteyl "C7" daha önceden etiketlenmiş eppendorf mikrosantrifüj tüpüne (1,5 mL) aktarıldı. Bu, en üst standart olarak kullanıldı. 6 adet eppendorf mikrosantrifüj tüpü sırasıyla C6, C5, C4, C3, C2 ve C1 olarak etiketlendi. Bu tüplerin her birine 75 μ L tahlil tamponu (Assay Buffer) eklendi. En üst standart olan C7' nin 25 μ L' sini otomatik mikropipet ile C6 tüpüne aktardıktan sonra en üst standardın 1:4 oranında seyreltilerek iyice karıştırıldı ve bu C6 standardı oldu.

2- 75 µL tahlil tamponuna (Assay Buffer) önceki standarttan 25 µL eklendi bu işlemin her seferinde steril pipet ucu kullanarak seri 1:4 dilüsyonları gerçekleştirmeye devam edildi. Bir sonraki en düşük standart tüpte tamponlandıktan sonra C5, C4, C3, C2 ve C1 standartlarını elde etmek için vorteks cihazı ile karıştırıldı. Sonuç olarak tahlil tamponu (Assay Buffer) 0 pg /mL standardı (C0) olarak kullanıldı (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu).

Tablo 3.2. Üst standart konsantrasyonları (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu)

Tube/ Standard ID	Serial Dilution	Assay Buffer to add (µL)	Standard to add	Final Conc. (pg/mL)*	Final Conc. (pg/mL)**	Final Conc. (pg/mL)***
C7	--	--	--	10,000	20,000	50,000
C6	1:4	75	25 µL of C7	2,500	5,000	12,500
C5	1:16	75	25 µL of C6	625	1,250	3,125
C4	1:64	75	25 µL of C5	156.3	312.5	781.3
C3	1:256	75	25 µL of C4	39.1	78.1	195.3
C2	1:1024	75	25 µL of C3	9.8	19.5	48.8
C1	1:4096	75	25 µL of C2	2.4	4.9	12.2
C0	--	75	--	0	0	0

*Üst standard konsantrasyonu IL-17A 10 ng/mL

**Üst standard konsantrasyonu IFN-γ(gama), GM-CSF, IL-1α(Alpha) ve IL-6 20 ng/mL

*** Üst standard konsantrasyonu IL-18, IL-12p70 ve IL-33 için 50 ng/mL.

d- Örnek Seyreltme

Plazma örnekleri test edilmeden önce eppendorf mikrosantrifüj tüplerinde (1.5 mL) Assay Buffer ile 4 kat seyreltildi (örn. 25 µL plazma, 75 µL Assay Buffer ile seyreltildi).

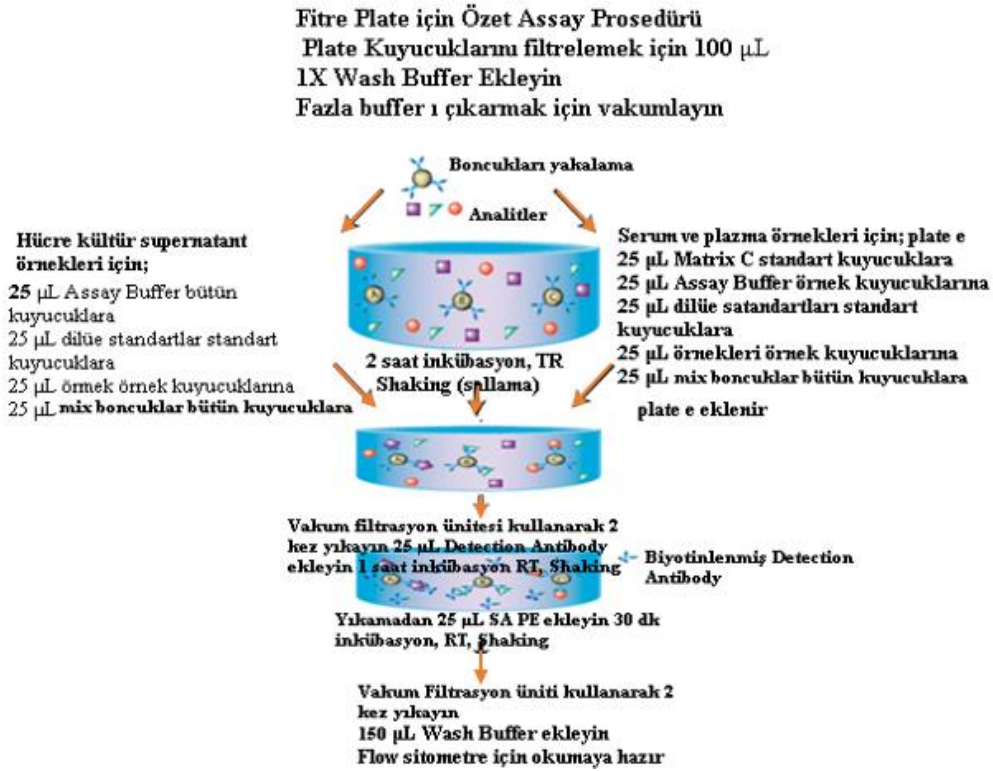
e- Assay Prosedürü (V Bottom Plate ile)

Tüm reaktiflerin oda sıcaklığına (20-25°C) kadar ısınması sağlandı. Filtre plate, test kurulumu ve inkübasyon adımları esnasında her zaman ters çevrilmiş plate kapağı üzerine yerleştirilerek plate' in alt kısmı herhangi bir yüzeye temas etmemesi sağlandı. Boncukları kaybetmemek için tüm test prosedürü boyunca plate dik tutuldu. İnkübasyon aşamaları için plate, alüminyum folyo ile sarılmış halde saklandı. Tüm standartları ve numuneler, plate üzerinde sıralı bir sırada düzenlenmiş ikili olarak çalıştırıldı ve veri

toplama ve analiz için uygun dikey bir konfigürasyonda plate üzerinde düzenlendi (Lehmann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu).

- İlk iki sütuna standartlar yüklendi.
- Standart kuyucuklara 25 µL Matrix C eklendi.
- Numune kuyucuklarına 25 µL Assay Buffer eklendi.
- Standart kuyucuklara her standarttan 25 µL eklendi.
- Numune kuyucuklarına her seyreltilmiş plazma örneğinden 25 µL eklendi.
- Karışık boncuklar 30 s votreks karıştırıcıda (Heidolph) vortekslendi.
- Her kuyuya 25 µL karışık boncuk eklendi, çökelmemesi için boncuk şişesi aralıklarla sallandı.
- Boncuk eklendikten sonra her kuyucukta son hacim 75 µL oldu.
- Plate üzeri bir plate mühürleyici (sealer) ile kapatıldı. Tüm plate, alüminyum folyo ile sarıldı.
- Plate, bir plate shakerda (Heidolph unimax 1919) sabitlendi ve 25°C’de 2 saat yaklaşık 800 rpm’de sallandı.
- Plate, oda sıcaklığında 5 dk 1000 x g’de santrifüj (Beckman Coulter Allegra 25R Centrifuge) edildikten sonra çok kanallı bir pipet kullanılarak süpernatant çıkarıldı.
- Santrifüjden hemen sonra plate ters çevrilerek içi lavaboya döküldü ve plate kağıt havlu ile kurulandı.
- 200 µL Wash Buffer ile Plate kuyucukları yıkandı.
- Plate, plate shaker (Heidolph unimax 1919) cihazında 1 dk 800 rpm’de sallandıktan sonra 4 ve 5. adımlar tekrarlandı.
- Her kuyucuğa 25 µL Detection antikoru eklendi.
- Plate, yeni bir plate sealer ile kapatıldı.
- Tüm plate, alüminyum folyo ile sarılarak plate shaker’ a (Heidolph unimax 1919) yerleştirilerek oda sıcaklığında 1 saat 800 rpm’de sallandı.
- Plate’ i yıkamadan her kuyuyuğu doğrudan 25 µL SA-PE eklendi.

- Plate, yeni bir plate sealer ile kapatıldı.
- Tüm plate, alüminyum folyo ile sarılarak plate shakere (Heidolph unimax 1919) yerleştirilerek oda sıcaklığında 30 dk 800 rpm'de sallandı ve 4 ve 5. adımlar tekrarlandı.
- Her kuyucuğa 150 μ L 1x Wash Buffer eklendi.
- Aynı gün filtre plate' den pipet kullanılarak mikro FACS tüplerine aktarılarak bir akış sitometresinde (BD FACS Area III) ölçüldü (Şekil 3.36. ve Şekil 3.37). Akış sitometrisi kurulumu ve sitokin analizleri ERÜ GEN-KÖK' te bulunan flow sitometre cihazında yapıldı. Veriler flow sitometre cihazının bağlı olduğu bilgisayara aktarılarak toplandı. Veri analizi ise; bilgisayarda bulunan FCS dosyaları ve ücretsiz olarak indirilebilen veri analiz programının (Legend-Plex v8.0 programı) bir PC'ye kurulduktan sonra tüm test FCS dosyaları analiz programını içeren bilgisayara aktarılarak analiz sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapıldı (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu, 2020).



Şekil 3.37. Filtre plate için tahlil prosedürü



Şekil 3.38. Sitokin Kit Analizinde kullanılan malzemeler (Lehamann, 2017): **a**-V Bottom Plate, **b**-Örnekler ve standart solüsyonlar **c**-Plate içine örneklerin konulması **d**- Vorteks karıştırıcı **e**- Plate shaker cihazı **f**-Santrifüj cihazının iç görüntüsü **g**- Santrifüj cihazı, **h**-Flow stometre cihazı (BD FACS Area III) (Lehamann, 2017; Biolegend Sitokin Kit Kataloğu, 2020).

3.3.21. Ratların Siyatik Sinir Dokusunun Histopatolojik Değerlendirilmesi

Ratlardan elde edilen siyatik sinirler %10' luk formalin solüsyonunda tespit edildikten sonra, takip edilerek parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan bloklardan 4µm kalınlığında adezivli lamlara kesitler alındı ve tünel boyama yöntemi yapıldı.

TUNEL Boyama Prosedürü ve Apoptozis Kit Ölçümü

Sinir dokusunda hücrelerde apoptozu göstermek amacıyla kesitlere TUNEL boyama metodu uygulandı. Bu metot için TUNEL Andy Fluor 488 Apoptosis Detection Kit (Kat no: A050) ticari kiti kullanıldı. Kesitlerde ilk olarak deparifinizasyon ve dehidrasyon yapıldı. Ardından kesitlere %0,1' lik Proteinaz K damlatıldı ve 37°C' de 30 dk inkübe edildi. PBS ile yıkanan preparatlar %3' lük H₂O₂' de 15 dk tutuldu. PBS ile yıkanan kesitler buharlı kabin içerisine alındı ve işaretleme tepkimesi için Termal Deoksi Transferaz (TdT) reaksiyon karışımı damlatılarak 37°C' de 1 saat inkübe edildi. PBS ile yıkanan kesitlerin floresan ataçmanlı mikroskopta ön değerlendirilmesi yapıldı ve converter-POD solüsyonu damlatılarak 37 °C' de 30 dk inkübe edildi. PBS ile yıkanan kesitlere FITC (Kat No: ab6717, Sulandırma Oranı: 1/500, UK) damlatıldı ve karanlık ortamda 45 dk inkübe edildi. PBS ile yıkanan dokulara çekirdek boyaması için DAPI (Kat No: D 1306, Sulandırma Oranı: 1/200, US) solüsyonu damlatıldı ve 5 dk karanlık ortamda bekletilerek preparatlar hazırlandı. Hazırlanan prepatlar floresan ataçmanlı mikroskopta (ZEISS AXIO, Germany) incelendi. İnceleme sonunda kesitler immunpozitifliklerine göre; yok (-), hafif (+), orta (++) , şiddetli (+++) ve çok şiddetli (++++) olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler bilgisayar ortamında değerlendirildi. İstatistiksel analizler için bilgisayar ortamında "IBM Statistics SPSS Version 22.0" paket programı kullanıldı. Parametrik bulgular ortalama $\pm$ standart hata ($X \pm SH$) şeklinde belilendi. Nonparametrik bulgular ortanca, minimum değer ve maksimum değer (med(min-max)) şeklinde belirlendi. Bütün değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama (X), standart sapma (SD), standart hata (SH), ortanca (median), minimum ve maksimum (min-max) değerleri hesaplandı. Verilerin normallik dağılımının tespiti için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerde parametrik testlerden gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmalar için ANOVA testi, gruplar arası tüm ikili karşılaştırmalarda post-hoc Tukey ve Scheffe testleri ve iki bağımsız örneklem (independent t test) t-testi, grup içi (1.gün, sinirsel hasar sonrası ve hasar sonrası 28.gün) karşılaştırmada ise eşleştirilmiş (paired sample) t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde ise non-parametrik gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmalar için Kruskal Wallis testi, gruplar arası tüm ikili karşılaştırma için Mann-

Whitney-U testi, grup içi karşılaştırma için Wilcoxon testi uygulanarak karşılaştırıldı ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Histopatolojik incelemede elde edilen verilerin gruplar arasındaki farklılıkların analizi için nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi, ikili grupların mukayesesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. İmmünolojik boyamalar sonucu elde edilen şekillerden pozitif boyanmaların yoğunluğu belirlendi. Pozitiflik veren immünoreaktif hücreleri ve immnpozitif boyanmış alanları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi yapıldı. Test sonucunda $<0,05$ AP değeri anlamlı olarak kabul edildi ve veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunuldu



4. BULGULAR

Çalışmamızda tüm gruplardan elde edilen veriler, aynı şartlar altında yaşamlarını sürdürülen deneklerin fiziksel, fizyolojik ve elektrofizyolojik değişkenleri uygun yöntemlerle elde edildi ve elde edilen bulgular değerlendirildi. Bu bölümde elde edilen veriler tablo ve grafikler kullanılarak sunulmaya çalışıldı.

4.1. DENEKLERİN FİZİKSEL ÖZELLİK VERİLERİ

Fiziksel özelliklerinden vücut ağırlıkları ve beden kitle indeksi bulguları tüm deney gruplarında; hasar öncesi (1.gün), cerrahi sonrası (3.gün), 10.gün, 15.gün, 20.gün, 25.gün ve hasar sonrası (28.gün) ölçülerek veriler değerlendirildi.

4.1.1. Vücut Ağırlığı Bulguları

Bütün gruplarda çalışma süresince vücut ağırlıklarında meydana gelen değişimler ve bu değişimlerinin istatistiksel olarak elde edilen anlamlılık düzeyleri Tablo 4.1'de (Tablo 4.1a ve Tablo 4.1b) sunuldu.

Tablo 4.1a. Deneklerin vücut ağırlıklarındaki değişiklikler.

Vücut ağırlığı (gr)				
	K (n=6)	Bİ (n=6)	BC (n=6)	Test
Gruplar	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	istatistiği
1.gün	310(297-322)	223(210-243) ^{aA}	256(194-308) ^{aA}	
3.gün	310(298-323) ^a	223(210-243) ^{aA}	257(196-308) ^{aA}	
10.gün	305(293-310) ^b	217(206-235) ^{abA}	252(191-303) ^{abA}	
15.gün	309(295-312) ^c	221(209-237) ^{abCA}	259(200-302) ^{acAB}	Z<-2,88
20.gün	312(296-319) ^{cd}	224(211-239) ^{abcdA}	265(212-305) ^{bcdAB}	p<0,05
25.gün	314(298-327) ^{cde}	226(214-242) ^{abcdeA}	270(223-207) ^{bcdeAB}	
28.gün	316(303-339) ^{abcdef}	228(216-246) ^{abcdeA}	275(231-309) ^{bcdeAB}	
Test İstatistiği		Z<-2,22	p<0,05	

Kontrol grubu: **K**, Borik İntakt grubu: **Bİ**, Borik Cerrahi grubu: **BC**, Akut Mezenkimal Kök Hücre grubu: **A-MKH**, Geç Mezenkimal Kök Hücre grubu: **G-MKH**, Mezenkimal Kök Hücre ve Borik Asit grubu: **MKH+B**

Gruplar arasında K grubuna göre: **A**, Bİ grubuna göre: **B** anlamlılığı göstermektedir.

Grup içi günler arasında; 1.gün: **a**, 3.gün: **b**, 10.gün: **c**, 15.gün: **d**, 20.gün: **e**, 25.gün: **f** anlamlılığı göstermektedir.

Cerrahi işlem 3.gün yapıldı.

Tablo 4.1b. Deneklerin vücut ağırlıklarındaki değişiklikler.

Vücut ağırlığı (gr)				
	A-MKH (n=6)	G-MKH (n=6)	MKH+B (n=6)	Test
Gruplar	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	istatistiği
1.gün	249(234-284) ^{aAB}	280(249-303) ^{ABD}	309(246-320) ^{aBD}	
3.gün	250(235-285) ^{aAB}	281(250-304) ^{aABD}	310(247-321) ^{aBD}	
10.gün	246(231-282) ^{bAB}	273(249-299) ^{bABD}	307(243-317) ^{abBCD}	Z<-2,88 p<0,05
15.gün	256(235-290) ^{acAB}	275(258-306) ^{cABD}	312(249-322) ^{abcBCD}	
20.gün	269(232-298) ^{bcdAB}	277(262-310) ^{bcdAB}	315(256-331) ^{abcHOCB}	
25.gün	278(230-307) ^{abcdeAB}	282(271-312) ^{bcdeAB}	320(261-339) ^{abcdeBCD}	
28.gün	288(228-317) ^{abcdefAB}	285(275-315) ^{abcdefAB}	327(265-346) ^{abcdefBD}	
Test İstatistiği	Z<-2,22		p<0,05	

Grup içi günler arasında; 1.gün: **a**, 3.gün: **b**, 10.gün: **c**, 15.gün: **d**, 20.gün: **e**, 25.gün: **f** anlamlılığı göstermektedir.

Gruplar arasında **K** grubuna göre: **A**, **Bİ** grubuna göre: **B**, **BC** grubuna göre: **C**, **A-MKH** grubuna göre: **D**, **G-MKH** grubuna göre: **E**, **MKH+B** grubuna göre: **F** anlamlılığı göstermektedir.

Vücut ağırlık artışları hasar öncesi ve hasar sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubundan elde edilen verilerde hasar öncesi/hasar sonrası ölçümleri arasında artış yönündeki yükselişi anlamlı düzeyde olduğu görüldü ($p<0,05$). Kontrol grubu vücut ağırlıklarında %2,7 oranında artış gözlenirken Bİ grubunda %2, BC grubunda %8, A-MKH grubunda %12, G-MKH grubunda %4,5 ve MKH+B grubunda ise %8,7 artış olduğu ve bu farkların anlamlı düzeyde olduğu görüldü ($p<0,05$). Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kök hücre uygulanan grupların ağırlık artışı kök hücre uygulanmayan gruplardan daha fazla olduğu belirlendi. A-MKH grubu ve MKH+B grubundaki ağırlık artışı belirgin olarak diğer gruplara oranla daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 5,9/\pm 38,4$ arasında hesaplandı.

4.1.2. Vücut Uzunluğu Bulguları

Bütün gruplarda deneysel süreç boyunca deneklerin vücut uzunluklarında (cm) meydana gelen değişimler ölçüldü ve elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık

düzeyleri analiz edildi. Elde edilen bulgular Tablo 4.2’ de (Tablo 4.2a ve Tablo 4.2b) sunuldu.

Tablo 4.2a. Deneklerin vücut uzunluğundaki değişimler.

Vücut uzunluğu (cm)				
	K (n=6)	Bİ (n=6)	BC (n=6)	Test
Gruplar	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	istatistiği
1.gün	19(19-19,5)	18,5(18-19)	19,5(19-20)	AD
3.gün	19(19-19,5)	18,5(18-19)	19,5(19-20)	
10.gün	19(19-19,5)	18,5(18-19)	19,5(19-20)	
15.gün	19(19-19,5)	18,5(18-19)	19,5(19-20)	
20.gün	19(19-19,5)	18,5(18-19)	19,5(19-20)	
25.gün	19(19-19,5)	18,5(18-19)	19,5(19-20)	
28.gün	19,1(19,1-19,6) ^{abcde}	18,6(18,1-19,1) ^{abcde}	19,5(19,1-20) ^b	Z<-3,0 p<0,05
Test İstatistiği	Z<-2,26 p<0,05			

Tablo 4.2b. Deneklerin vücut uzunluğundaki değişimler.

Vücut uzunluğu (cm)				
	A-MKH (n=6)	G-MKH (n=6)	MKH+B (n=6)	Test
Gruplar	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	istatistiği
1.gün	18(17,5-18,5)	18(18-19)	19(18,5-19,5)	AD
3.gün	18(17,5-18,5)	18(18-19)	19(18,5-19,5)	
10.gün	18(17,5-18,5)	18(18-19)	19(18,5-19,5)	
15.gün	18(17,5-18,5)	18(18-19)	19(18,5-19,5)	
20.gün	18(17,5-18,5)	18(18-19)	19(18,5-19,5)	
25.gün	18(17,5-18,5)	18(18-19)	19(18,5-19,5)	
28.gün	18(17,5-18,5)	18(18-19)	19(18,5-19,5)	
Test istatistiği	AD			

*AD: İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Vücut uzunluğu değişimleri hasar öncesi ve hasar sonrası arasında K grubu, Bİ grubu ve BC grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubundan elde

edilen verilerde hasar öncesi/hasar sonrası ölçümleri arasındaki farkın %0,7 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Bİ grubunda hasar öncesi ve hasar sonrası farkın %0,4 ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubunda hasar öncesi ve hasar sonrası arasında farkın %0,2 artış ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda grup içi vücut uzunluk değişim farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmada K grubuna göre diğer gruplarda vücut uzunluk farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,19/\pm 0,41$ arasında hesaplandı.

4.1.3. Beden Kitle İndeksi Bulguları

Deney süresince deneklerin beden kitle indekslerinde meydana gelen değişimler ve bu değişimlerin istatistiksel olarak elde edilen anlamlılık düzeyleri Tablo 4.3' de (Tablo 4.3a ve Tablo 4.3b) sunuldu.

Tablo 4.3a. Deneklerin beden kitle indeks bulguları

Beden kitle indeksi (gr/cm^2)				
Gruplar	K (n=6) Med (Min-Max)	Bİ (n = 6) Med (Min-Max)	BC (n = 6) Med (Min-Max)	Test istatistiği
1.gün	0,85(0,78-0,89) ^{BC}	0,66(0,62-0,70) ^{aADEF}	0,65(0,51-0,85) ^{AEF}	Z<-2,87 p<0,05
3.gün	0,85(0,78-0,89) ^{aBC}	0,66(0,62-0,70) ^{abADEF}	0,66(0,51-0,85) ^{aAEF}	
10.gün	0,84(0,7-0,86) ^{abBC}	0,64(0,60-0,69) ^{bcADEF}	0,65(0,50-0,84) ^{abAEF}	
15.gün	0,85(0,78-0,86) ^{cBC}	0,65(0,61-0,69) ^{bcADEF}	0,66(0,53-0,84) ^{bcAEF}	
20.gün	0,86(0,78-0,88) ^{cHÖC}	0,65(0,62-0,70) ^{cdADEF}	0,67(0,56-0,84) ^{abcdADEF}	
25.gün	0,87(0,78-0,91) ^{cdeBC}	0,66(0,63-0,70) ^{cdeADEF}	0,69(0,59-0,85) ^{abcdeBC}	
28.gün	0,87(0,80-0,94) ^{cdefBC}	0,67(0,63-0,71) ^{abcdeADEF}	0,70(0,61-0,86) ^{abcdeACDEF}	
Test İstatistiği	Z<-5,22 p<0,05			

Tablo 4.3b. Deneklerin beden kitle indeks bulguları

Beden kitle indeksi (gr/cm ²)				
Gruplar	A-MKH (n=6) Med (Min-Max)	G-MKH (n=6) Med (Min-Max)	MKH+B (n=6) Med (Min-Max)	Test istatistiği
1.gün	0,75(0,73-0,88) ^B	0,84(0,77-0,87) ^{BC}	0,83(0,68-0,86) ^{BC}	Z<-2,87 p<0,05
3.gün	0,75(0,74-0,88) ^{abB}	0,84(0,77-0,87) ^{abBC}	0,83(0,68-0,86) ^{abBC}	
10.gün	0,74(0,72-0,87) ^{cB}	0,84(0,77-0,86) ^{cBC}	0,82(0,67-0,85) ^{acBC}	
15.gün	0,76(0,73-0,90) ^{cB}	0,84(0,80-0,88) ^{chOC}	0,84(0,69-0,88) ^{abcBC}	
20.gün	0,81(0,72-0,92) ^{achO}	0,84(0,81-0,90) ^{chOC}	0,85(0,71-0,90) ^{abcHOC}	
25.gün	0,85(0,71-0,95) ^{abcdeBC}	0,84(0,84-0,91) ^{cdeBC}	0,87(0,72-0,93) ^{abcdeBC}	
28.gün	0,89(0,70-0,98) ^{abcdeBC}	0,84(0,85-0,92) ^{abcdeBC}	0,90(0,73-0,96) ^{abcdeBC}	
Test İstatistiği	Z<-5,22			p<0,05

Deney süresince tüm gruplarda grup içinde BKİ değerlerinde anlamlı farklar görüldü (p<0,05). Gruplar arası farklar kontrol grubuna göre BC, A-MKH, G-MKH, ve MKH+B gruplarında cerrahi sonrası azalan BKİ değerlerinin hasar sonrasına doğru günlerde sürekli artış yönünde anlamlıydı (p<0,05).

Hasar sonrasında ön/son test ölçümlerine göre BC grubunda %8, A-MKH grubunda %12, G-MKH grubunda %4, MKH+B grubunda %9 oranlarında yüksek düzeyde artış görüldü (p<0,05). Hasar oluşturulan gruplarda hasar sonrası BKİ değerlerinin düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). MKH uygulanan gruplarda hasar sonrası BKİ artışının diğer gruplara göre artışı anlamlı bulundu (p<0,05). Verilerin SD aralığı $\pm 0,02/\pm 0,11$ arasında hesaplandı.

4.2. DENEKLERİN FİZYOLOJİK ÖZELLİK BULGULARI

4.2.1. Vücut Sıcaklıkları Verileri:

Deneklerin deney boyunca vücut sıcaklık (VS) verileri Tablo 4.4 (Tablo 4.4a ve Tablo 4.4b)' de gösterildi.

Tablo 4.4a. Deneklerin vücut sıcaklık bulguları

Vücut sıcaklıkları °C				
Gruplar	K (n=6) Med (Min-Max)	Bİ (n=6) Med (Min-Max)	BC (n=6) Med (Min-Max)	Test istatistiği
1.gün	37,1(36,8-37,3)	36,9(36,7-37,2)	37(36,8-37,2)	
3.gün	37,1(36,7-37,2)	37(36,7-37,2)	37(36,7-37,3)	
10.gün	36,8(36,5-37,2) ^a	36,7(36,5-37,2) ^a	37,1(36,5-37,3)	AD
15.gün	36,7(36,5-36,9) ^{ab}	36,7(36,4-37,3) ^a	37(36,4-37,3)	
20.gün	36,4(35,9-38,8) ^{abcdCDEF}	36,7(36,6-37,1) ^{abA}	38,9(36,5-37,3) ^A	Z<-2,75 p<0,05
25.gün	36,9(36,5-37,2) ^{abe}	36,8(36,6-37,2)	36,9(36,7-37,3)	
28.gün	37(36,8-37,3) ^{de}	37,1(36,9-37,2) ^{ef}	36,9(36,9-37,2)	AD
Test İstatistiği	Z<-2,22		p <0,05	

Tablo 4.4b. Deneklerin vücut sıcaklık bulguları

Vücut sıcaklıkları °C				
Gruplar	A-MKH (n=6) Med (Min-Max)	G-MKH (n=6) Med (Min-Max)	MKH+B (n=6) Med (Min-Max)	Test istatistiği
1.gün	37(36,8-37,2)	36,9(36,8-37,2)	36,8(36,7-37,3)	
3.gün	37(36,8-37,2)	36,9(36,7-37,2)	36,8(36,6-37,5)	
10.gün	37,1(36,8-37,3)	36,9(36,7-37,1)	36,8(36,4-37,2)	AD
15.gün	36,8(36,5-37,4) ^{abc}	36,7(36,6-37,2) ^a	36,8(36,4-37,2)	
20.gün	36,8(36,6-37,2) ^A	36,9(36,8-37,2) ^A	36,8(36,4-37,4) ^A	Z<-2,75 p<0,05
25.gün	36,9(36,9-37,2) ^{ade}	37,1(37-37,1) ^{cde}	37,1(36,8-37,7)	AD
28.gün	37,1(37-37,2) ^{de}	37,1(37,1-37,3) ^{cde}	37(36,9-37,1) ^a	
Test İstatistiği	Z<-2,22		p <0,05	

Deney süresi boyunca tüm gruplarda grup içi vücut sıcaklık değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubunda hasar öncesi ve hasar sonrası vücut sıcaklığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubunda %0,4, BC grubunda %0,04, A-MKH grubunda %0,2, G-MKH grubunda %0,4 ve MKH+B grubunda %0,2 oranında artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası vücut sıcaklık farkları 20. Günde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer günlerde gruplar arasındaki vücut sıcaklık değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,01/\pm 0,32$ arasında hesaplandı.

4.2.2. Oksijen Satürasyon (%) Düzeyi Verileri:

Deneklerin deney süresince elde edilen oksijen satürasyonu verileri Tablo 4.5' de (Tablo 4.5a ve Tablo 4.5b) sunuldu.

Tablo 4.5a. Deneklerin % oksijen satürasyon düzeyi bulguları

(%) Oksijen Satürasyon				
Gruplar	K(n=6) Med (Min-Max)	Bİ(n=6) Med (Min-Max)	BC(n=6) Med (Min-Max)	Test İstatistiği
1.gün	98(97-98)	98(96-98)	98(97-98)	AD
3.gün	97(96-98) ^{CDEF}	97(96-98) ^{CDEF}	90,5(89-94) ^{aAB}	Z<-2,87
10.gün	98(97-98) ^{bCDEF}	97,5(96-98) ^{CE}	92,5(89-97) ^{aAB}	
15.gün	97(96-98) ^{aC}	96(96-97) ^{ab}	93,5(90-97) ^{abcAB}	
20.gün	97,5(97-98) ^{dC}	97(97-97) ^{dC}	94(91-98) ^{abcdAB}	
25.gün	97(97-98) ^C	98(97-98) ^{deC}	95(92-98) ^{abcdeABF}	p<0,05
28.gün	98(98-98) ^{bdfC}	98(97-98) ^{deC}	96(93-98) ^{bcdefAB}	
Test İstatistiği	Z<-2,19	p<0,05		

Tablo 4.5b. Deneklerin % oksijen satürasyon düzeyi bulguları

(%) Oksijen Satürasyon (%OS)				
Gruplar	A-MKH (n=6) Med (Min-Max)	G-MKH (n=6) Med (Min-Max)	MKH+B (n=6) Med (Min-Max)	Test istatistiği
1.gün	97,5(97-98)	97,5(97-98)	98(97-98)	AD
3.gün	91(88-92) ^{aAB}	91,5(87-95) ^{aAB}	92(91-93) ^{aAB}	
10.gün	93(89-98) ^{abA}	93(90-98) ^{abAB}	93,5(92-95) ^{abA}	
15.gün	95(91-97) ^{ab}	95(92-98) ^{abc}	95(94-97) ^{abcE}	Z<2,87
20.gün	96(93-97) ^{abcdeABF}	96(95-97) ^{abc}	96(96-97) ^{abcd}	
25.gün	96,5(94-98) ^{bcd}	97(96-98) ^{bc}	97(96-98) ^{bcdeC}	
28.gün	97(94-98) ^{bcd}	97(97-98) ^{bcde}	97,5(96-98) ^{bcde}	p<0,05
Test İstatistiği	Z<-2,19		p<0,05	

Kontrol grubu: **K**, Borik İntakt grubu: **Bİ**, Borik Cerrahi grubu: **BC**, Akut Mezenkimal Kök Hücre grubu: **A-MKH**, Geç Mezenkimal Kök Hücre grubu: **G-MKH**, Mezenkimal Kök Hücre ve Borik Asit grubu: **MKH+B**

Gruplar arasında K grubuna göre: **A**, Bİ grubuna göre: **B**, BC grubuna göre: **C**, A-MKH grubuna göre: **D**, G-MKH grubuna göre: **E**, MKH+B grubuna göre: **F** anlamlılığı göstermektedir.

Grup içi günler arasında; 1.gün: **a**, 3.gün: **b**, 10.gün: **c**, 15.gün: **d**, 20.gün: **e**, 25.gün: **f** anlamlılığı göstermektedir.

Cerrahi işlem 3.gün yapıldı.

Deney süresince hasar öncesi ve hasar sonrası farkı tüm gruplarda grup içi % oksijen satürasyon düzeylerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Hasarlanma oluşturulmayan K ve Bİ gruplarında %OS değişimi %0,3 oranındaki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Cerrahi işlem sonrasında (3.gün) %OS değerleri BC grubunda %7, A-MKH grubunda %8, G-MKH grubunda %7 ve MKH+B grubunda %6 oranında azalarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tüm ölçüm günleri arasındaki grup içi değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası %OS değişimleri 3, 10, 15, 20, 25 ve 28. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,001/\pm 3,45$ arasında hesaplandı.

4.2.3. Kan Glukoz Düzeyi Verileri

Deney süresi boyunca deneklerin kan glikoz düzeyleri ölçüldü ve elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi. Elde edilen bulgular Tablo 4.6' de (Tablo 4.6a ve Tablo 4.6b) sunuldu.

Tablo 4.6a. Deneklerin kan glukoz düzeyleri bulguları

Kan glukoz düzeyleri (mg/dl)				
	K (n=6)	Bİ (n=6)	BC (n=6)	
Gruplar	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Test istatistiği
1.gün	127(108-160)	118(107-125)	128(53-236)	AD
3.gün	123(105-154)^a	116(108-125)	128(62-225)	
10.gün	124(104-155)^a	117(107-125)	130(66-208)	
15.gün	126(107-157)^a	119(109-126)	142(75-185)	
20.gün	128(107-152)	119(110-129)^b	138(79-171)	
25.gün	127(110-153)^c	121(108-134)^{abd}	138(87-168)	
28.gün	129(112-155)^{cf}	122(110-138)^{abcef}	141(98-169)	
Test İstatistiği	Z<-3,11	p<0,05	AD	

Tablo 4.6b. Deneklerin kan glukoz düzeyleri bulguları

Kan glukoz düzeyleri (mg/dl)				
	A-MKH (n=6)	G-MKH (n=6)	MKH+B (n=6)	
Gruplar	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Test istatistiği
1.gün	116(98-204)	142(121-155)	112(92-166)	
3.gün	108(101-201)	139(123-151)	124(109-168)	
10.gün	111(102-197)	137(122-150)^{ab}	133(197-165)	
15.gün	117(104-199)	133(121-149)^{abc}	142(104-178)	AD
20.gün	123(107-196)^c	131(120-148)^{abcd}	153(101-198)^d	
25.gün	126(109-193)	125(118-146)^{abcde}	165(96-227)	
28.gün	127(110-195)^{cdf}	122(114-147)^{abcd}	170(91-254)	
Test İstatistiği	Z<-3,11		p<0,05	

Deney süresi boyunca deneklerin grup içi kan glikoz düzeyleri (KGD) anlamlı düzeyde değişim gösterdi ($p<0,05$) K grubunda %1, Bİ grubunda %6, A-MKH grubunda %5 ve MKH+B grubunda %46 oranında artış yönünde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). G-MKH grubunda %10 oranında azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). MKH+B grubundaki KGD' i %46' lık artışı yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubunda %0,3 azalmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Cerrahi işlem uygulanan A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda cerrahi işlem sonrasında grup içi KGD' indeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Gruplar arası KGD' leri arasında değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadır ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 7,31/\pm 64,08$ arasında hesaplandı.

4.2.4. Tam Kan Sayım Verileri:

Deneklerin deney süresince tam kan düzey verileri ölçülerek kaydedildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi. Anlamlılık düzeylerine göre Tablo olarak sunuldu; Kan şekili elemanları Tablo 4.7' de eritrositer verileri Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Tablo 4.10' da lökositler düzey verileri Tablo 4.11, Tablo 4.12 ve Tablo 4.13'de ve trombositler verileri Tablo 4.14'de sunuldu.

Tablo 4.7a. Deneklerin kan şekili elemanları düzey verileri

Kan şekili elemanlar					
Eritrosit (1x106/μL)			Lökosit (1x103/μL)		
Gruplar	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	Test istatistiği
K (n=6)	9,7(8,5-10,1)	9,7(8,6-10)	6,3(2,7-11,1)	6,4(2,8-11,1) ^A	Z<-2,3 p<0,05
Bİ (n=6)	9,7(8,5-10,1)	9,1(6,1-10) ^A	6,3(2,7-11,1)	5,8(2,2-9,9)	
BC (n=6)	9,7(8,5-10,1)	8,5(6,9-9,1) ^A	6,3(2,7-11,1)	5,2(4,2-8,9)	
A-MKH (n=6)	9,7(8,5-10,1)	8,9(5,9-9,5)	6,3(2,7-11,1)	5,2(1,4-12,7)	AD
G-MKH (n=6)	9,7(8,5-10,1)	9,2(8,8-9,9)	6,3(2,7-11,1)	5,4(3,1-7,5)	
MKH+B (n=6)	9,7(8,5-10,1)	9,4(8,3-9,6)	6,3(2,7-11,1)	5,4(3,3-9,8)	
Test İstatistiği		AD			

HÖ: hasar öncesi 1.gün, HS: hasar sonrası 28.gün

Tablo 4.7b. Deneklerin kan şekili elemanları düzey verileri

Kan şekili elemanlar					
Hematokrit (%)			Platelet (1x103/μl)		
Gruplar	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	Test istatistiği
K (n = 6)	50,7(46,7-58,3)	50,7(46,6-58,1)	1149(978-1465)	1151(979-1466)	AD
Bİ (n = 6)	50,7(46,7-58,3)	51,7(34,6-56,0)	1149(978-1465)	918(633-1152)	
BC (n = 6)	50,7(46,7-58,3)	48,2(38,9-52,7)	1149(978-1465)	835(22-1254)	
A-MKH (n=6)	50,7(46,7-58,3)	50,8(32,6-53,4)	1149(978-1465)	1069(470-1311)	
G-MKH (n=6)	50,7(46,7-58,3)	52,8(48,5-55,4)	1149(978-1465)	1102(967-1280)	
MKH+B (n=6)	50,7(46,7-58,3)	53,3(47,5-56,0)	1149(978-1465)	1045(761-1091)	
Test istatistiği		AD			

Deneklerin Eritrosit (1x106/ μ L) düzey verileri grup içinde Bİ grubunda %10 oranında, BC grubunda ise %14 oranında düşüşü, A-MKH grubunda %10 oranında, G-MKH grubunda %1 oranında ve MKH+B grubunda %3 oranında düşüş göstermesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Gruplar arasında Eritrosit (1x106/ μ L) düzey verileri kontrol grubunda göre; Bİ grubunda %10 oranında, BC grubunda %13 oranında düşüş yönünde azalışı istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu (p<0,05) A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Verilerin SD aralığı $\pm 0,61/\pm 1,41$ arasında hesaplandı.

Deneklerin Lökosit (1x106/ μ L) düzey verileri grup içinde K grubunda hasar öncesi verilerine göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Deneklerin Lökosit ($1 \times 10^6/\mu\text{L}$) düzey verileri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 1,63/\pm 3,93$ arasında hesaplandı.

Deneklerin hematokrit (%) düzeyleri grup içinde Bİ grubunda %7 oranında, BC grubunda %12 oranında, A-MKH grubunda %8 oranında düşmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arası hematokrit (%) düzeyleri kontrol grubuna göre Bİ grubunda %17 oranında, BA grubunda %20 oranında, A-MKH grubunda %9 oranında azalışına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 2,81/\pm 7,89$ arasında hesaplandı.

Deneklerin platelet ($1 \times 10^6/\mu\text{L}$) düzeyleri grup içinde hasar öncesi ve hasar sonrası farkları Bİ grubunda %23 oranında, BC grubunda %38 oranında, A-MKH grubunda %16 oranında, G-MKH grubunda %4 oranında ve MKH+B grubunda %14 oranında düşüş göstermesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Deneklerin PLT ($1 \times 10^6/\mu\text{L}$) düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 5,9/\pm 38,4$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.8a. Deneklerin eritrositer parametre düzeyi verileri

Eritrositer parametreler-1						
Hemoglobin (g/dL)				MCV (fL)		Test istatistiği
Gruplar	HÖ Med Max	(Min- Max) HS Med (Min-Max)	HÖ Med Max	(Min- Max) HS Med (Min-Max)		
K (n=6)	16,4(14,9-17,6)	16,4(14,9-17,6)	56,1(51,1-57,8)	56,1(51,1-57,8)	AD	
Bİ (n=6)	16,4(14,9-17,6)	16,4(10,9-17,0)	56,1(51,1-57,8)	56,8(55,9-57,8)		
BC (n=6)	16,4(14,9-17,6)	15,5(12,3-16,3)	56,1(51,1-57,8)	55,9(54,5-57,5)		
A-MKH (n=6)	16,4(14,9-17,6)	15,8(10,4-16,5)	56,1(51,1-57,8)	55,7(53,6-58,5)		
G-MKH (n=6)	16,4(14,9-17,6)	16,4(15,6-17,1)	56,1(51,1-57,8)	55,6(54,9-57,1)		
MKH+B (n=6)	16,4(14,9-17,6)	16,6(14,8-16,9)	56,1(51,1-57,8)	56,5(55,7-58,7)		
Test İstatistiği			AD			

Tablo 4.8b. Deneklerin eritrositer parametre düzey velileri

Eritrositer parametreler-1					
	MCH (pg)		MCHC (g/dL)		
	HÖ	HS	HÖ	HS	
Gruplar	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Test istatistiği
K (n=6)	17,4(15,5-17,8)	17,4(15,5-17,8)	30,8(30,2-31,9)	30,8(30,2-31,9)	AD
Bİ (n=6)	17,4(15,5-17,8)	18,0(17,0-18,3)	30,8(30,2-31,9)	31,5(30,4-32,2)	
BC (n=6)	17,4(15,5-17,8)	17,7(17,4-18,5)	30,8(30,2-31,9)	31,4(30,9-33,3) ^A	Z<-2,1 p<0,05
A-MKH (n=6)	17,4(15,5-17,8)	17,6(16,6-18,4)	30,8(30,2-31,9)	31,4(30,9-32,3)	AD
G-MKH (n=6)	17,4(15,5-17,8)	17,7(17,2-18,0)	30,8(30,2-31,9)	31,3(30,9-32,3)	
MKH+B (n=6)	17,4(15,5-17,8)	17,6(15,5-17,8)	30,8(30,2-31,9)	31,1(30,2-31,5)	
Test İstatistiği	AD				

Deneklerin hemoglobin (gr/dL) düzey verileri grup içinde Bİ grubunda %6 oranında, BC grubunda %10 oranında, A-MKH grubunda %8 oranında, G-MKH grubunda %2 ve MKH+B grubunda %1 oranında düşüşüne karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında hemoglobin (gr/dL) düzey verileri K grubunda göre; Bİ grubunda %8 oranında, BC grubunda %12 oranında, A-MKH grubunda %10, G-MKH grubunda %2 ve MKH+B grubunda %3 oranında düşüş yönündeki azalmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 1,26/\pm 2,37$ arasında hesaplandı.

Deneklerin MCV (fL) düzey verileri grup içinde Bİ grubunda %2 oranında, BC grubunda %1 oranında, A-MKH grubunda %0,6 oranında, G-MKH grubunda %0,7 oranında ve MKH+B grubunda %2 oranında artışına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin MCV (fL) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; Bİ grubunda %2 oranında, BC grubunda %1 oranında, A-MKH grubunda %0,3 oranında, G-MKH grubunda %0,4 oranında ve MKH+B grubunda %2 oranında artışına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,63/\pm 2,48$ arasında hesaplandı.

Deneklerin MCH (pg) düzey verileri grup içinde Bİ grubunda %4,3 oranında, BC grubunda %3,5 oranında, A-MKH grubunda %2,3 oranında, G-MKH grubunda %2,6 oranında ve MKH+B grubunda %2,5 oranında artışına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin MCH (pg) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; Bİ grubunda %4,6 oranında, BC grubunda %4 oranında, A-MKH grubunda %2,5 oranında, G-MKH grubunda %2,8 oranında ve MKH+B grubunda %2,7 oranında artışına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,18/\pm 0,83$ arasında hesaplandı.

Deneklerin MCHC (gr/dL) düzey verileri grup içinde K grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda %2 oranında, BC grubunda %2,6 oranında, A-MKH grubunda %2 oranında, G-MKH grubunda %2 oranında ve MKH+B grubunda %0,3 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Deneklerin MCHC (gr/dL) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; BC grubunda %3,2 oranında artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,44/\pm 0,91$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.9. Deneklerin eritrositer parametre düzey verileri

Eritrositer parametreler-2					
Gruplar	Çekirdekli Eritrosit (%)		Çekirdekli Eritrosit ($10^3/\mu\text{L}$)		Test istatistiği
	HÖ NRBC % Med (Min-Max)	HS NRBC % Med (Min-Max)	HÖ NRBC # Med (Min-Max)	HS NRBC # Med (Min-Max)	
K (n=6)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)^{bcd}	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)^{bcd}	Z<-2,4 p<0,05
Bİ (n=6)	0,0(0,0-0,0)	0,5(0,2-0,9)^{acdefA}	0,0(0,0-0,0)	0,02(0,01-0,04)^a	
BC (n=6)	0,0(0,0-0,0)	0,2(0,1-0,4)^{abcA}	0,0(0,0-0,0)	0,01(0,01-0,03)^{aA}	
A-MKH (n=6)	0,0(0,0-0,0)	0,1(0,1-0,3)^{ba}	0,0(0,0-0,0)	0,01(0,01-0,02)^{aA}	
G-MKH (n=6)	0,0(0,0-0,0)	0,2(0,1-0,3)^{ba}	0,0(0,0-0,0)	0,01(0,01-0,02)^{aA}	
MKH+B (n=6)	0,0(0,0-0,0)	0,2(0,2-0,3)^{abA}	0,0(0,0-0,0)	0,01(0,01-0,02)^{aeA}	
Test İstatistiği	Z<-2,4 p <0,05				

Deneklerin NRBC (%) düzey verileri grup içinde K grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda %21 oranında, BC grubunda %14 oranında, A-MKH grubunda %14 oranında, G-MKH grubunda %13 oranında ve MKH+B grubunda %14 oranında düşüş yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Deneklerin NRBC (%) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; Bİ grubunda %20 oranında, BC grubunda %16 oranında, A-MKH grubunda %11 oranında, G-MKH grubunda %11 oranında ve MKH+B grubunda %18 oranında artış yönündeki yükselişi

istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,00/\pm 0,25$ arasında hesaplandı.

Deneklerin NRBC ($10^3/\mu\text{L}$) düzey verileri grup içinde K grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda %2 oranında, BC grubunda %1,6 oranında, A-MKH grubunda %1,1 oranında, G-MKH grubunda %1,1 oranında ve MKH+B grubunda %1,8 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Deneklerin NRBC ($10^3/\mu\text{L}$) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; Bİ grubunda %20 oranında, BC grubunda %16 oranında, A-MKH grubunda %11 oranında, G-MKH grubunda %11 oranında ve MKH+B grubunda %18 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,00/\pm 0,02$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.10. Deneklerin eritrositer-3 düzey verileri

Eritrositer parametreler-3					
Eritrosit Dağılım Genişliği (%)			Eritrosit Dağılım Genişliği (FL)		
Gruplar	HÖ	HS	HÖ	HS	Test istatistiği
	RDW-CV	RDW-CV	RDW-SD	RDW-SD	
	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	
K (n=6)	17,8(16,5-25,2)	17,8(16,5-25,2) ^b	24,5(23,9-25,8)	24,5(23,9-25,8)	AD
Bİ (n=6)	17,8(16,5-25,2)	14,5(13,2-17,5) ^a	24,5(23,9-25,8)	23,1(21,2-25,8) ^c	
BC (n=6)	17,8(16,5-25,2)	16,2(15,5-17,8)	24,5(23,9-25,8)	25,8(23,1-27,7) ^{be}	
A-MKH (n=6)	17,8(16,5-25,2)	16,8(13,0-18,5)	24,5(23,9-25,8)	24,4(23,4-25,6)	
G-MKH (n=6)	17,8(16,5-25,2)	17,0(15,7-17,5)	24,5(23,9-25,8)	23,2(21,8-24,7) ^{ca}	Z<-2,4
MKH+B (n=6)	17,8(16,5-25,2)	16,8(14,6-18,0)	24,5(23,9-25,8)	24,1(23,1-25,2) ^A	p<0,05
Test İstatistiği	AD		Z<-2,5	p <0,05	

RDW-CV: Eritrosit dağılım genişliği yüzdesi, RDW-SD: Eritrosit dağılım genişliği FL

Deneklerin % eritrosit dağılım genişliği (RDW-CV) düzey verileri grup içinde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin RDW-CV (%) düzey verileri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,78/\pm 17,85$ arasında hesaplandı.

Deneklerin eritrosit dağılım genişliği (RDW-SD) düzey verileri grup içinde K grubu, Bİ grubu, BC grubu ve A-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubunda %6 oranında ve MKH+B grubunda %3 oranında düşüş yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Deneklerin RDW-SD (FL) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; Bİ grubunda %6 oranında, A-MKH grubunda %1 oranında, G-MKH grubunda %6 oranında ve MKH+B grubunda %3 oranında düşüş yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubunda %3 oranında artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,74/\pm 1,73$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.11. Deneklerin lökositler düzey verileri

Lökositler elemanlar-1					
Nötrofil (%)			Bazofil (%)		Test istatistiği
Gruplar	HÖ NE% Med (Min-Max)	HS NE% Med (Min-Max)	HÖ BA% Med (Min-Max)	HS BA% Med (Min-Max)	
K (n=6)	1,2(0,8-2,3)	1,2(0,8-2,3)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	Z<-2,3 p<0,05
Bİ (n=6)	1,2(0,8-2,3)	0,9(0,1-1,2)	0,0(0,0-0,0)	0,2(0,2-0,5) ^{aA}	
BC (n=6)	1,2(0,8-2,3)	1,6(1,1-2,4)	0,0(0,0-0,0)	0,2(0,1-0,3) ^A	
A-MKH (n=6)	1,2(0,8-2,3)	1,1(0,5-3,1)	0,0(0,0-0,0)	0,1(0,1-0,7) ^{aA}	
G-MKH (n=6)	1,2(0,8-2,3)	1,1(0,4-1,7)	0,0(0,0-0,0)	0,1(0,1-0,2) ^A	
MKH+B (n=6)	1,2(0,8-2,3)	1,3(0,9-1,6)	0,0(0,0-0,0)	0,2(0,1-0,2) ^A	
Test İstatistiği	AD		Z<-3,2 p<0,05		

Deneklerin nötrofil (NE%) düzey verileri grup içinde K grubu değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda %38 oranında, G-MKH grubunda %20 oranında ve MKH+B grubunda %3 oranında düşüşüne karşın ve BC grubunda %24 ve A-MKH grubunda %4 oranında artışına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin nötrofil (NE%) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; Bİ grubunda %38 oranında, G-MKH grubunda %20 oranında ve MKH+B grubunda %3 oranında düşüşüne karşın ve BC grubunda %24 ve A-MKH grubunda %4 oranında artışına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,55/\pm 0,91$ arasında hesaplandı.

Deneklerin bazofil (BA%) düzey verileri grup içinde K grubu değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda 28 kat, BC grubunda 18 kat, A-MKH grubunda 36 kat, G-MKH grubunda 150 kat oranında ve MKH+B grubunda 110 kat artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Deneklerin bazofil (BA%) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; Bİ grubunda %28 oranında, BC grubunda %18 oranında, A-MKH grubunda %36 oranında, G-MKH

grubunda %15 oranında ve MKH+B grubunda %11 oranında düşüş yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,01/\pm 0,64$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.12. Deneklerin lökositler düzey verileri

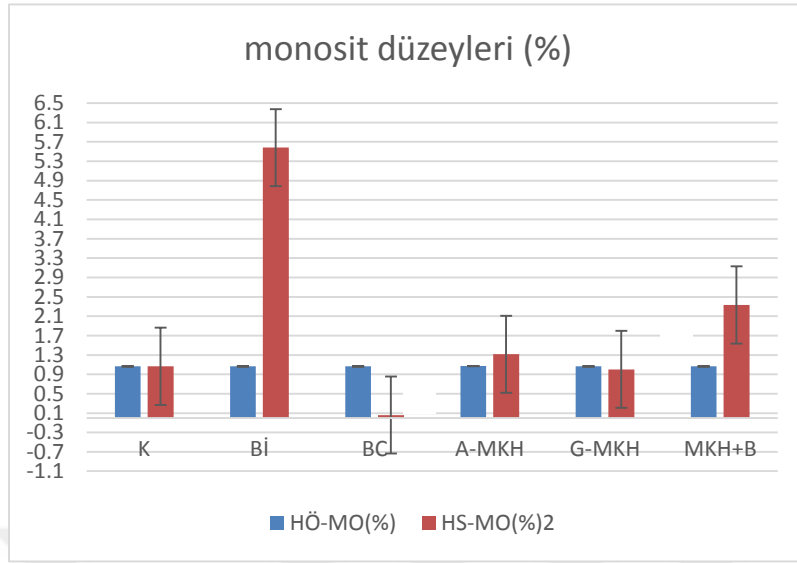
Lökositler elemanlar-2					
Gruplar	Lenfosit ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$)		Monosit (%)		Test istatistiği
	HÖ LY# Med Min-Max	HS LY# Med (Min-Max)	HÖ MO% Med (Min-Max)	HS MO% Med (Min-Max)	
K (n=6)	5,0(1,9-9,4)	5,0(1,9-9,4)	1,0(0,3-1,8)	1,0(0,3-1,8)	AD
Bİ (n=6)	5,0(1,9-9,4)	2,9(1,6-9,4)	1,0(0,3-1,8)	3,0(1,1-16,1) ^{ae}	
BC (n=6)	5,0(1,9-9,4)	3,5(2,5-6,1)	1,0(0,3-1,8)	2,0(1,1-2,8) ^A	Z<-2,3 p<0,05
A-MKH (n=6)	5,0(1,9-9,4)	4,5(0,8-9,3)	1,0(0,3-1,8)	0,7(0,5-4,1)	
G-MKH (n=6)	5,0(1,9-9,4)	4,1(2,6-5,7)	1,0(0,3-1,8)	0,9(0,6-1,6) ^b	AD
MKH+B (n=6)	5,0(1,9-9,4)	3,4(1,6-7,5)	1,0(0,3-1,8)	1,6(0,9-6,2)	
Test İstatistiği	AD		Z<-2,6	p<0,05	

Deneklerin LY ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$) düzey verileri grup içinde K grubu değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda %28 oranında, BC grubunda %26 oranında, A-MKH grubunda %11 oranında, G-MKH grubunda %23 oranında ve MKH+B grubunda %25 oranında düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$).

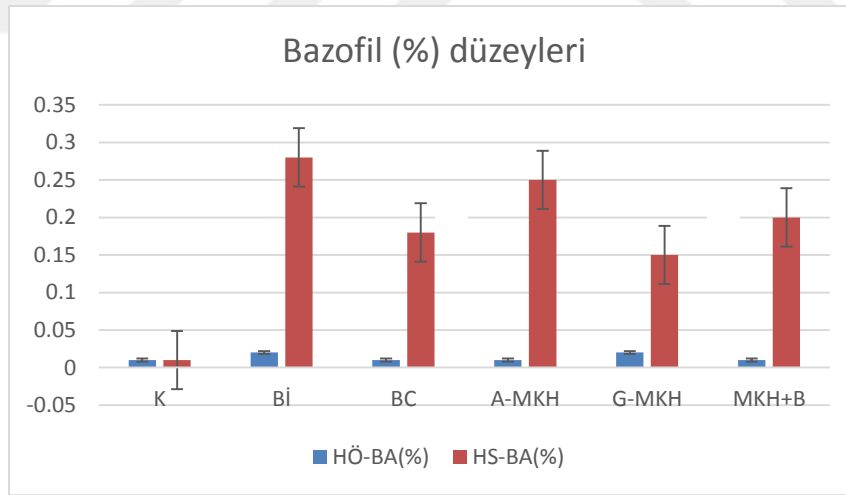
Deneklerin lenfosit (LY) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; Bİ grubunda %28 oranında, BC grubunda %26 oranında, A-MKH grubunda %11 oranında, G-MKH grubunda %23 oranında ve MKH+B grubunda %25 oranında düşüş yönünde azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 1,33/\pm 3,04$ arasında hesaplandı.

Deneklerin monosit (MO%) düzey verileri grup içinde K grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubu değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda 5,5 kat oranında, BC grubunda 2,5 kat oranında artışı istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubunda grup içi MO (%) düzey değişimi %7 oranında azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Deneklerin monosit (MO%) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; Bİ grubunda %550 oranında, BC grubunda %190 oranında, A_MKH grubunda %23 oranında ve MKH+B grubunda %218 oranında artışı istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubunda %7 oranında düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,35/\pm 5,90$ arasında hesaplandı.



Şekil 4.1. Deneklerin monosit (%) düzeylerinin hasar öncesi (1.gün) ve sinirsel hasar sonrası (28.gün) karşılaştırılması



Şekil 4.2. Deneklerin bazofil (%) düzeyleri hasar öncesi (1.gün) ve sinirsel hasar sonrası (28.gün) karşılaştırılması

Tablo 4.13a. Deneklerin lökositler düzey verileri

Lökositler elemanlar-3					
Eozinofil (%)			Eozinofil# (10^3/μL)		
Gruplar	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	Test İstatistiği
K (n=6)	0,8(0,2-1,7)	0,8(0,2-1,7)	0,03(0,2-0,1)	0,03(0,02-0,1)	AD
Bİ (n=6)	0,8(0,2-1,7)	0,4(0,3-0,6)	0,03(0,2-0,1)	0,01(0,0-0,06) ^A	Z<-2,1
BC (n=6)	0,8(0,2-1,7)	0,6(0,2-1,8)	0,03(0,2-0,1)	0,04(0,01-0,08)	AD
A-MKH (n=6)	0,8(0,2-1,7)	0,7(0,2-1,5)	0,03(0,2-0,1)	0,04(0,02-0,1)	
G-MKH (n=6)	0,8(0,2-1,7)	0,3(0,2-2,5)	0,03(0,2-0,1)	0,01(0,01-1,7)	
MKH+B (n=6)	0,8(0,2-1,7)	0,4(0,3-4,9)	0,03(0,2-0,1)	0,02(0,01-0,2)	
Test İstatistiği	AD				

Deneklerin eozinofil (EO%) düzey verileri grup içinde Bİ grubunda, A-MKH grubunda ve G-MKH grubunda azalışına ve MKH+B grubu ile BC grubunda artışına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin eozinofil (EO%) düzey verileri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,11/\pm 0,56$ arasında hesaplandı.

Deneklerin eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$) düzey verileri grup içinde Bİ grubunda HÖ ile HS arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu ve G-MKH grubundaki azalışına karşın ve BC grubu ile MKH+B grubunda artışına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$) düzey verileri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,02/\pm 0,08$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.13b. Deneklerin lökositler düzey verileri

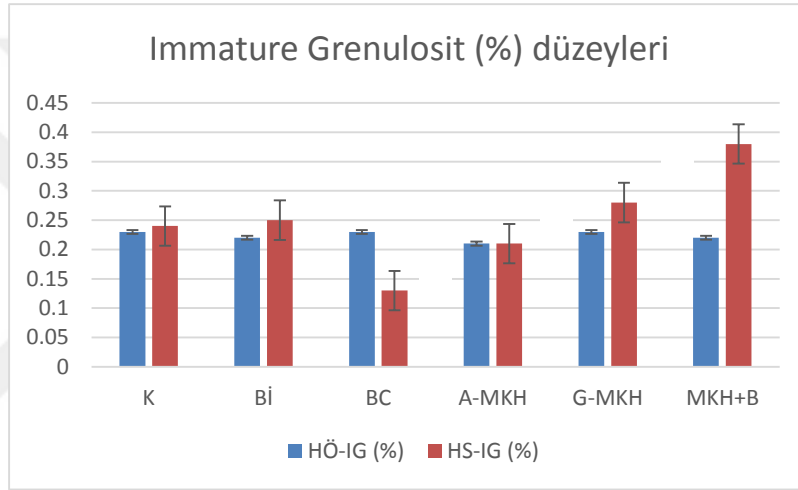
Lökositler elemanlar-3					
IG # ($10^3/\mu\text{L}$)			IG (%)		Test istatistiği
Gruplar	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	
K (n=6)	0,01(0,01-0,04)	0,01(0,01-0,04)	0,3(0,1-0,4)	0,3(0,1-0,4)	AD
Bİ (n=6)	0,01(0,0-0,04)	0,01(0,01-0,02)	0,2(0,0-0,4)	0,2(0,1-0,5)	
BC (n=6)	0,01(0,0-0,04)	0,02(0,01-0,02)	0,2(0,0-0,4)	0,1(0,1-0,2)^{ef}	
A-MKH (n=6)	0,01(0,0-0,04)	0,02(0,01-0,02)	0,3(0,0-0,4)	0,2(0,1-0,3)^f	
G-MKH (n=6)	0,01(0,0-0,04)	0,01(0,01-0,03)	0,2(0,0-0,4)	0,3(0,1-0,5)^c	
MKH+B (n=6)	0,01(0,0-0,04)	0,02(0,01-0,04)	0,0(0,0-0,4)	0,3(0,3-0,6)^{cd}	
Test İstatistiği	AD			Z<-2,9 p<0,05	

Grup içi hasar öncesine göre hasar sonrası anlamlılık düzeyi: **A**, grup içi anlamlılık düzeyini **a, b, c, d, e, f** harfleri göstermektedir (K: **a**, Bİ: **b**, BC: **c**, A-MKH: **d**, G-MKH: **e**, MKH+B: **f**).

Deneklerin IG (immature granülosit) ($10^3/\mu\text{L}$) düzey verileri grup içinde ve gruplar arasındaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,001/\pm 0,10$ arasında hesaplandı.

Deneklerin IG (immature granülosit) (%) düzey verileri grup içi değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin IG (immature granülosit) (%) düzey verileri gruplar arasında K grubuna göre; BC grubu ve A-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,05/\pm 0,16$ arasında hesaplandı.



Şekil 4.3. Deneklerin immature granulosit (%) düzeyleri hasar öncesi ve sonu karşılaştırması

Tablo 4.14a. Deneklerin trombositler düzey verileri

Trombositler parametreler					
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)			Platekrit (%)		
Gruplar	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	HÖ Med (Min-Max)	HS Med (Min-Max)	Test İstatistiği
K (n=6)	1149(978-1465)	1149(978-1465)	0,8(0,07-1,11)	0,8(0,07-1,11)^c	AD
Bİ (n=6)	1149(978-1465)	918(633-1152)	0,8(0,07-1,11)	0,6(0,5-0,8)	
BC (n=6)	1149(978-1465)	676(22-893)^{etA}	0,8(0,07-1,11)	0,5(0,4-0,6)^{adet}	
A-MKH (n=6)	1149(978-1465)	1069(470-1311)	0,8(0,07-1,11)	0,7(0,3-0,9)^c	AD
G-MKH (n=6)	1149(978-1465)	1102(967-1280)^c	0,8(0,07-1,11)	0,8(0,7-0,9)^c	
MKH+B (n=6)	1149(978-1465)	1045(761-1091)^c	0,8(0,07-1,11)	0,7(0,5-8,6)^c	
Test İstatistiği	AD	Z<-2,9 p<0,05	AD	Z<-2,9 p<0,05	

Deneklerin platelet ($10^3/\mu\text{L}$) düzey verileri grup içinde K grubu değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda %25 oranında düşüş görülmüş ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda

%55 oranındaki azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). MKH+B grubu ve A-MKH grubunda düşüş görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubunda artış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin platelet ($10^3/\mu\text{L}$) düzey verileri gruplar arasında hasar öncesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında K grubuna göre; Bİ grubunda %25 oranında, MKH+B grubunda %15 oranında düşüşüne, A-MKH grubunda %15 ve G-MKH grubunda %4 oranında artışına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda %55 oranında düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 123,21/\pm 407,50$ arasında hesaplandı.

Deneklerin platekrit (%) düzey verileri grup içinde K grubu değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubu, BC grubu ve A-MKH grubunda hasar öncesine göre hasar sonrasında azalmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubunda ve MKH+B grubunda hasar öncesine göre artış görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin platekrit (%) düzey verileri gruplar arasında hasar öncesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hasar sonrasında gruplar arası platekrit düzeyleri K grubuna göre; Bİ grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda %26 oranında daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). K grubuna göre A-MKH grubunda, G-MKH grubu ve MKH-BA grubunda daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,08/\pm 3,20$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.14b. Deneklerin trombositler düzey verileri

Trombositler parametreler					
PDW (FL)			P-LCR (%)		Test istatistiği
Gruplar	HÖ Med(Min-Max)	HS Med(Min-Max)	HÖ Med(Min-Max)	HS Med(Min-Max)	
K (n=6)	8,0(7,6-9,1)	8,0(7,6-9,1)	7,2(5,0-11,7)	7,2(5,0-11,7)	AD
Bİ (n=6)	8,0(7,6-9,1)	7,8(7,6-8,4)	7,2(5,0-11,7)	6,2(6,0-9,5)	
BC (n=6)	8,0(7,6-9,1)	7,6(7,2-8,0) ^d	7,2(5,0-11,7)	6,3(4,3-8,7)	Z<-3,4 p<0,05
A-MKH (n=6)	8,0(7,6-9,1)	7,8(7,2-8,0) ^c	7,2(5,0-11,7)	6,2(5,7-8,0)	
G-MKH (n=6)	8,0(7,6-9,1)	7,9(7,1-8,2)	7,2(5,0-11,7)	6,3(3,7-7,3)	AD
MKH+B (n=6)	8,0(7,6-9,1)	8,0(7,3-8,5)	7,2(5,0-11,7)	7,6(5,6-8,4)	
Test İstatistiği	AD	Z<-2,9 p<0,05	AD		

Grup içi hasar öncesine göre hasar sonrası anlamlılık düzeyi: A, grup içi anlamlılık düzeyini a, b, c, d, e, f harfleri göstermektedir (K: a, Bİ: b, BC: c, A-MKH: d, G-MKH: e, MKH+B: f)

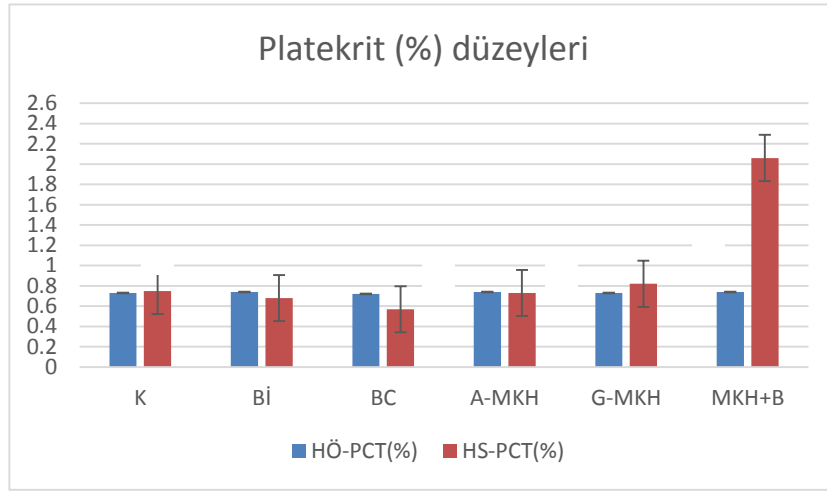
PDW: trombosit dağılım genişliği, P-LCR: büyük trombosit hücresi oranı

Deneklerin PDW (FL) düzey verileri grup içinde K grubu değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda %4 oranında düşüş görülmüş ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda %7 oranında, A-MKH grubunda %7 oranında, G-MKH grubunda %5 oranında ve MKH+B grubunda %3 oranında düşüşüne karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin PDW (FL) düzey verileri gruplar arasındaki farklar K grubunda göre Bİ grubu, BC grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubu ve A-MKH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,29/\pm 0,59$ arasında hesaplandı.

Deneklerin P-LCR (%) düzey verileri grup içinde K grubu değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda %7 oranında düşüş görülmüş ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda %18 oranında, A-MKH grubunda %16 oranında, G-MKH grubunda %22 oranında ve MKH+B grubunda %7 oranında düşmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin P-LCR (%) düzey verileri gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,84/\pm 2,35$ arasında hesaplandı.



Şekil 4.4. Platekrit (%) düzey verileri hasar öncesi (1.gün) ve sinirsel hasar sonrası (28.gün) karşılaştırması. * hasar öncesine göre anlamlı farklılık.

4.2.5. Kalp Atım Sayısı (Nabız) Düzey Verileri

Deneklerin deney süresince oluşan Nabız Düzeyleri (ND) Tablo 4.15' de (Tablo 4.15a ve Tablo 4.15b) sunuldu.

Tablo 4.15a. Deneklerin nabız sayısı düzey verileri

Gruplar	Nabız sayısı (bpm)			Test istatistiği
	K(n=6) X ±SH	Bİ(n=6) X ±SH	BC(n=6) X ±SH	
1.gün	242,6±1,33 ^D	245,6±1,30 ^D	246,5±1,58 ^A	F<5,81
3.gün	242,8±1,53 ^D	243,1±1,30 ^{ab}	242,8±1,13 ^{ab}	p<0,05
10.gün	241,0±1,98	243,3±0,98	243,5±0,71	AD
15.gün	241,8±0,74 ^D	243,3±1,17	242,1±1,22	
20.gün	243,6±0,98 ^d	242,1±1,04 ^{ade}	242,3±1,20 ^{ade}	
25.gün	244,5±1,23	243,8±1,01 ^{ed}	244,6±1,28 ^e	F<5,81
28.gün	242,4±0,99 ^{ab}	244,3±1,08 ^{ed}	245,1±1,27 ^{be}	p<0,05
Test istatistiği	t< 11,01	p < 0,05		

(Kontrol grubu: **K**, Borik İntakt grubu: **Bİ**, Borik Cerrahi grubu: **BC**, Akut Mezenkimal Kök Hücre grubu: **A-MKH**, Geç Mezenkimal Kök Hücre grubu: **G-MKH**, Mezenkimal Kök Hücre ve Borik Asit grubu: **MKH+B**)

Gruplar arasında K grubuna göre: **A**, Bİ grubuna göre: **B**, BC grubuna göre: **C**, A-MKH grubuna göre: **D**, G-MKH grubuna göre: **E**, MKH+B grubuna göre: **F** anlamlılığı göstermektedir.

Grup içi günler arasında; 1.gün: **a**, 3.gün: **b**, 10.gün: **c**, 15.gün: **d**, 20.gün: **e**, 25.gün: **f** anlamlılığı göstermektedir.

Cerrahi işlem 3.gün yapıldı.

Tablo 4.15b. Deneklerin nabız sayısı düzey verileri

Nabız sayısı (bpm)				
Gruplar	A-MKH (n=6)	G-MKH (n=6)	MKH+B (n=6)	Test istatistiği
	X ±SH	X ±SH	X ±SH	
1.gün	251,3±0,71^{BE}	244,8±1,53^D	248,1±0,83^A	F<5,81
3.gün	249,3±1,30^{ABC}	244,0±1,75	247,5±1,31	p<0,05
10.gün	245,3±2,07^{ab}	242,3±1,30	246,5±1,14	AD
15.gün	245,6±1,11^{ab}	243,8±0,74	246,5±1,31^A	
20.gün	246,8±0,47^{abBC}	245,6±0,95^c	247,0±0,51^{BC}	F<5,81
25.gün	248,1±0,16^{aeB}	245,1±0,87^d	247,3±0,66	
28.gün	249,8±0,70^{abcefAB}	247,5±1,83^{ab}	247,8±0,83	p<0,05
Test istatistiği	t< 11,01	p < 0,05	AD	

Deneklerin nabız düzey (bpm) verileri deney süresince grup içinde K grubunda %0,1 ve G-MKH grubunda %0,1 oranında artış yönündeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubunda %1 oranında, BC grubunda %1 oranında, A-MKH grubunda %1 oranında düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). MKH+B grubunda düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin ND (bpm) düzey verileri gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubunda göre; Bİ grubu ve A-MKH gruplarında %2 oranında, BC grubu ve MKH+B grubunda %1 oranında düşüş yönündeki azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 1,26/\pm 5,08$ arasında hesaplandı.

4.2.6. Serum Nörotrofik Faktör Düzeyi Verileri

Deneklerin serum BDNF, NT-3 ve NF- κ B düzeyi verileri Tablo 4.16 ve Tablo 4.17 de sunuldu.

Tablo 4.16a. Serum nörofaktör absorbans (nm) düzey verileri

Nörofaktörler absorbans (nm)			
Gruplar	Hasar öncesi NF-κB Med (Min-Max)	Hasar sonrası NF-κB Med (Min-Max)	Test istatistiği
K (n=6)	0,16(0,12-0,34)	0,16(0,12-0,34)	AD
Bİ (n=6)	0,16(0,12-0,34)	0,16(0,10-0,19)^f	
BC (n=6)	0,16(0,12-0,34)	0,17(0,11-0,22)^f	
A-MKH (n=6)	0,16(0,12-0,34)	0,19(0,14-0,44)	
G-MKH (n=6)	0,16(0,12-0,34)	0,19(0,10-0,30)	
MKH+B (n=6)	0,16(0,12-0,34)	0,31(0,17-0,42)^{bc}	
Test İstatistiği	AD	Z<-2,6 p <0,05	

Tablo 4.16b. Serum nörofaktör absorbans (nm) düzey verileri

Nörofaktörler absorbans (nm)					
Gruplar	HÖ NT-3 Med(Min-Max)	HS NT-3 Med(Min-Max)	HÖ BDNF Med(Min-Max)	HS BDNF Med(Min-Max)	Test İstatistiği
K (n=6)	0,29(0,01-0,32)	0,29(0,01-0,32)	0,20(0,14-0,27)	0,20(0,14-0,27)	AD
Bİ (n=6)	0,29(0,01-0,32)	0,28(0,00-0,32)	0,20(0,14-0,27)	0,26(0,14-0,50)	
BC (n=6)	0,29(0,01-0,32)	0,30(0,24-0,54)	0,20(0,14-0,27)	0,20(0,07-0,24)	
A-MKH (n=6)	0,29(0,01-0,32)	0,28(0,21-0,34)	0,20(0,14-0,27)	0,18(0,16-0,24)	
G-MKH (n=6)	0,29(0,01-0,32)	0,31(0,23-0,40)	0,20(0,14-0,27)	0,25(0,15-0,54)	
MKH+B (n=6)	0,29(0,01-0,32)	0,33(0,26-0,51)	0,20(0,14-0,27)	0,26(0,19-0,81)	
Test İstatistiği	AD				

*NF- κB: Nörofaktör kappa-B, NT-3: Nörotrofin-3, BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör.

Deney boyunca deneklerin NF-κB (nm) düzey verileri grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

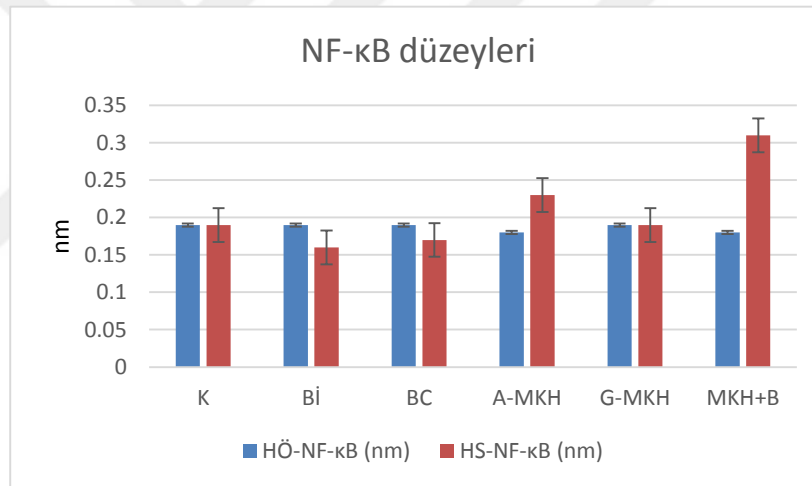
Deneklerin deney süresince NF-κB (nm) düzey verileri gruplar arasındaki farklar Bİ grubu ve BC grubundaki hasar sonrası verileri MKH+B grubu verilerine göre düşüş göstermesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). K grubunda göre Bİ grubunda %16 oranında ve BC grubunda %11 oranında, düşüş yönündeki azalış ve -MKH grubunda %21 oranında, G-MKH grubunda %4 oranında artış görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,03/\pm 0,10$ arasında hesaplandı.

NT-3 (nm) düzey verileri grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin NT-3 (nm) düzey verileri gruplar arasındaki farklarda K grubunda göre; BC grubunda %41 oranında, A-MKH grubunda %12 oranında G-MKH grubunda %25 oranında ve MKH+B grubunda %42 oranında artış yönünde yükselişine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,04/\pm 0,10$ arasında hesaplandı.

BDNF (nm) düzey verileri grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin BDNF (nm) düzey verileri gruplar arasındaki farklar K grubunda göre; BC grubunda %9 oranında ve A-MKH grubunda %4 oranında düşüş yönündeki azalışı ve Bİ grubunda %45 oranında, G-MKH grubunda %55 oranında ve MKH+B grubunda %76 oranında artış yönünde yükselişine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadır ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,03/\pm 0,23$ arasında hesaplandı.



Şekil 4.5. Deneklerin hasar öncesi ve hasar sonrası NF-κB (nm) düzeylerinin karşılaştırılması, * hasar öncesine göre anlamlı farklılık.

Tablo 4.17a. Serum nörofaktör protein (ng/ml) düzey verileri

Nörofaktörler (Protein ng/ml)			
Gruplar	HÖNF-κB Med (Min-Max)	HS NF-κB Med (Min-Max)	Test İstatistiği
K (n=6)	4,0(3,1-8,2)	4,0(3,1-8,2)	AD
Bİ (n=6)	4,0(3,1-8,2)	3,9(2,6-4,7)	
BC (n=6)	4,0(3,1-8,2)	4,1(2,8-5,3)	
A-MKH (n=6)	4,0(3,1-8,2)	4,5(3,5-5,8)	
G-MKH (n=6)	4,0(3,1-8,2)	4,7(2,4-7,3)	
MKH+B (n=6)	4,0(3,1-8,2)	6,4(4,1-8,4)	
Test İstatistiği	AD		

Tablo 4.17b. Serum nörofaktör protein (ng/ml) düzey verileri

Nörofaktörler (Protein ng/ml)					Test istatistiği
Gruplar	HÖ NT3 Med(Min-Max)	HS NT3 Med(Min-Max)	HÖ BDNF Med(Min-Max)	HS BDNF Med(Min-Max)	
K (n=6)	7,0(2,1-7,7)	7,0(2,1-7,7)	1,1(0,8-1,6)	1,1(0,8-1,6)	AD
Bİ (n=6)	7,0(2,1-7,7)	6,7(1,8-7,5)	1,1(0,8-1,6)	1,4(0,7-2,6)	
BC (n=6)	7,0(2,1-7,7)	7,2(5,7-13,0)	1,1(0,8-1,6)	1,1(0,8-1,5)	
A-MKH (n=6)	7,0(2,1-7,7)	6,6(5,0-8,0)	1,1(0,8-1,6)	1,5(0,8-1,7)	
G-MKH (n=6)	7,0(2,1-7,7)	6,5(4,9-8,1)	1,1(0,8-1,6)	1,5(0,7-2,8)	
MKH+B (n=6)	7,0(2,1-7,7)	8,3(6,2-12,3)	1,1(0,8-1,6)	1,5(0,7-4,2)	
Test İstatistiği					AD

Deney boyunca deneklerin NF- κ B (ng/ml) düzey verileri grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubunda göre MKH+B grubunda yükseliş dikkat çekici olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

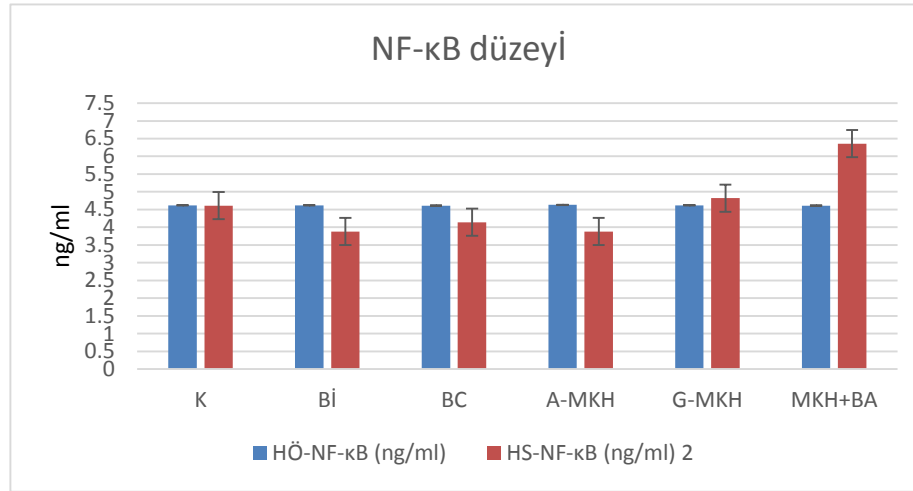
Deneklerin deney süresince NF- κ B (ng/ml) düzey verileri gruplar arasındaki farklar K grubuna göre; Bİ grubunda %16 oranında ve BC grubunda %10 oranında ve A-MKH grubunda %2 düşüş yönündeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubunda %4 oranında ve MKH+B grubunda %37 oranında artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,75/\pm 2,10$ arasında hesaplandı.

Deney boyunca deneklerin NT-3 (ng/ml) düzey verileri grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin deney süresince NF- κ B (ng/ml) düzey verileri gruplar arasındaki farklar K grubunda göre; BC grubunda %35 oranında, A-MKH grubunda %7 oranında G-MKH grubunda %7 oranında ve MKH+B grubunda %42 oranında artış yönünde yükselişine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,96/\pm 2,74$ arasında hesaplandı.

Deney boyunca deneklerin BDNF (ng/ml) düzey verileri grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Deneklerin deney süresince BDNF (ng/ml) düzey verileri gruplar arasındaki farklar K grubunda göre; BC grubunda %1 oranında düşüşü ve Bİ grubunda %36 oranında, A-MKH grubunda %15 oranında G-MKH grubunda %47 oranında ve MKH+B grubunda %55 oranında artış yönünde yükselişine karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,32/\pm 0,80$ arasında hesaplandı.



Şekil 4.6. Deneklerin hasar öncesi ve sinirsel hasar sonrası NF-κB (ng/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

4.2.7. Serum Sitokin Düzeyi Verileri

Deneklerin serum İnterferon gama (IFN-γ), Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-HSF), interlökin-18 (IL-18), interlökin-12p70 (IL-12p70), interlökin-33 (IL-33), interlökin-1 alfa (IL-1'a), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-17 (IL-17) sitokin düzeyleri Tablo 4.18a ve Tablo 4.18b de sunuldu.

Tablo 4.18a: Deneklerin sitokin düzey verileri

Sitokin düzeyleri-1 (pg/ml)					Test istatistiği
Gruplar	IFN-γ Med(Min-Max)	GM-HSF Med (Min-Max)	IL-18 Med(Min-Max)	IL-12p70 Med(Min-Max)	
K (n=6)	2,7(1,6-4,9)	1,5(1,3-3,4)	2,2(1,4-3,1)	2,1(1,1-3,9)	AD
Bİ (n=6)	2,8(1,8-3,2)	2,1(1,3-2,5)	2,6(2,2-3,4)	3,8(2,9-8516)	
BC (n=6)	3,1(2,2-6,6)	2,0(1,5-3,1)	2,4(1,1-2710)	3,4(1,8-2281)	
A-MKH (n=6)	3,0(0,8-4,7)	1,8(0,5-2,9)	2,1(1,4-3,7)	3,6(1,8-4648)	
G-MKH (n=6)	3,5(2,3-4,4)	7,4(1,4-37301)	2,0(0,0-720)	2,9(0,9-4264)	
MKH+B (n=6)	4,1(1,7-4,7)	5,3(2,0-6,3)	2,9(0,0-225)	1069(0,4-8516)	
Test İstatistiği					AD

Tablo 4.18b: Deneklerin sitokin düzey verileri

Sitokin düzeyleri-2 (pg/ml)					
Gruplar	IL-33 Med(Min-Max)	IL-1a Med(Min-Max)	IL-6 Med(Min-Max)	IL-17 Med(Min-Max)	Test İstatistiği
K (n = 6)	1,6(0,6-4,2)	2,1(1,7-3,1)	1,4(1,1-2,0)	2,1(1,7-3,2)	AD
Bİ (n = 6)	2,1(0,6-2,9)	2,5(2,1-2,7)	2,2(1,5-2,9)	2,5(2,1-2,9)	
BC (n = 6)	1,7(0,8-29353)	3,1(2,0-3,7)	2,2(1,4-3,8)	2,3(1,5-3,9)	
A-MKH (n = 6)	2,1(0,9-3,3)	3,3(0,8-3,8)	2,9(1,1-3,2)	3,1(1,2-3,5)	
G-MKH (n = 6)	2,0(0,9-3,2)	26,4(2,1-9159)	2,6(0,0-34,1)	4,3(2,8-54)	
MKH+B (n = 6)	2,6(1,8-386101)	4,2(0,0-161)	33(0,0-3429)	7,9(2,9-158)	
Test İstatistiği	AD				

*IFN-y: İnterferon gama, GM-HSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör, IL-18: İnterlökin-18, IL-12p70: İnterlökin-12p70, IL-33: İnterlökin-33, IL-1a: İnterlökin-1 alfa, IL-6: İnterlökin-6, IL-17: İnterlökin-17

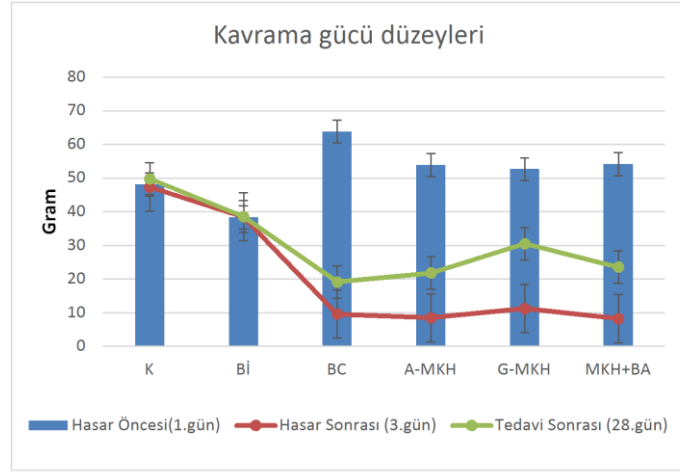
Deneklerin IFN-y, GM-HSF, IL-18, IL-12p70, IL-33, IL-1a, IL-6 ve IL-17 sitokin düzey verileri grup içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.3. FONKSİYONEL TEST VERİLERİ

Deneklerin deney süresince deney protokolüne uygun olarak hasarlanma öncesi, hasarlanma sonrası ve MKH ve Borik Asit uygulamaları sonrasındaki yani hasar sonrası fonksiyonel verileri ayrı ayrı ölçümlenerek analiz edilerek karşılaştırılmalı olarak sunulmuştur.

4.3.1. Kavrama Test Verileri

Deneklerin pençe güçleri hasar öncesinde, hasar sonrası ve tedavi sonrasında ölçülerek kaydedildi elde edilen veriler grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılmalı olarak Tablo 4.19 ve Tablo 4.20 (Tablo 4.19a, Tablo 4.19b, Tablo 4.20a ve Tablo 4.20.b) ve Şekil 4.7' de sunuldu.



Şekil 4.7. Deneklerin hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası kavrama gücü verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.19a. Deneklerin kavrama testi-1 verileri

kavrama testi-1 (gr)				
Gruplar	K (n = 6) X ±SH	Bİ (n = 6) X ±SH	BC (n = 6) X ±SH	Test İstatistiği
1.gün	48,17±3,89	38,33±4,99 ^C	63,83±4,05 ^B	F<50,21 p<0,05
3.gün	47,33±4,01 ^{CDEF}	38,50±4,28 ^{CDEF}	9,67±0,88 ^{aAB}	
10.gün	46,33±3,89 ^{CDEF}	38,83±3,87 ^{CDEF}	10,50±1,11 ^{aAB}	
15.gün	45,67±4,24 ^{aCDEF}	36,67±3,67 ^{cCDEF}	12,19±1,19 ^{abcAB}	
20.gün	47,33±3,77 ^{CDEF}	38,50±3,63 ^{CDEF}	14,17±1,95 ^{abcAB}	
25.gün	48,50±3,78 ^{dCDEF}	37,67±3,69 ^{CD}	16,83±1,95 ^{abcdeAB}	
28.gün	49,83±3,63 ^{cdBCDEF}	38,87±3,65 ^{fACDF}	19,00±2,68 ^{abbcdefABE}	
Test istatistiği	t< -38,01 p<0,05			

Tablo 4.19b. Deneklerin kavrama testi verileri

kavrama testi-1 (gr)				
Gruplar	A-MKH (n=6) X ±SH	G-MKH (n=6) X ±SH	MKH+B (n=6) X ±SH	Test İstatistiği
1.gün	53,83±5,88	52,67±3,42 ^{b1}	54,17±8,00 ¹	F<50,21 p<0,05
*3.gün	8,50±0,92 ^{aAB}	11,33±0,76 ^{aAB}	8,33±0,33 ^{aAB}	
10.gün	10,83±1,04 ^{abAB}	14,67±0,80 ^{abAB}	11,00±0,44 ^{abAB}	
15.gün	13,17±1,24 ^{abcAB}	19,17±1,01 ^{abcAB}	14,00±0,57 ^{abcAB}	
20.gün	16,33±1,82 ^{abcdAB}	23,83±1,22 ^{abcdAB}	16,00±0,73 ^{abcdAB}	
25.gün	19,50±1,94 ^{abcdeAB}	27,67±1,38 ^{abcdeAB}	19,00±0,68 ^{abcdeAB}	
28.gün	21,83±2,33 ^{abcdefAB}	30,50±1,54 ^{abcdefAB}	23,67±0,49 ^{abcdefAB}	
Test istatistiği	t< -38,01 p<0,05			

A, B, C, D, E, F harfleri gruplar arasında anlamlılık düzeyini göstermektedir (K: A, Bİ: B, BC: C, A-MKH: D, G-MKH: E, MKH+B: F)

Grup içi günler arası anlamlılık düzeyi; 1.gün: a, 3.gün: b, 10.gün: c, 15.gün: d, 20.gün: e, 25.gün: f harfleri ile belirtilmiştir.

3.gün cerrahi işlemi belirtmektedir.

Deney süresi boyunca deneklerin kavrama testi (KT-1) verileri grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubunda %3 oranında, Bİ grubunda %0,5 oranında artış yönünde yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubunda %71 oranında, A-MKH grubunda %60 oranında, G-MKH grubunda %43 oranında ve MKH+B grubunda %57 oranında düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Deneysel hasar oluşturulan gruplarda hasar sonrası (3.gün) ile hasar sonrası (28.gün) karşılaştırılmasında grup içinde BC grubunda %196 oranında, A-MKH grubunda %256 oranında, G-MKH grubunda %269 oranında ve MKH+B grubunda %284 oranında artış yönünde istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında deneysel hasarlanma yapılan 3. gün sonrasında K grubunda göre; Bİ grubunda %19, BC grubunda %80, A-MKH grubunda %83, G-MKH grubunda %77 oranında ve MKH+B grubunda %83 oranında düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında hasar sonrası karşılaştırılmasında K grubunda göre; Bİ grubunda %3 oranında, BC grubunda %72 oranında, A-MKH grubunda %61 oranında, G-MKH grubunda %45 oranında ve MKH+B grubunda %58 oranında azalış yönünde düşüşü istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,81/\pm 14,41$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.20a. Deneklerin kavrama testi-2 verileri

kavrama testi-2				
Gruplar	K (n=6) X $\pm$ SH	Bİ (n=6) X $\pm$ SH	BC (n=6) X $\pm$ SH	Test istatistiği
1.gün	2,00 $\pm$ 0,00	2,00 $\pm$ 0,00	2,00 $\pm$ 0,00	F<49,12 p<0,05
3.gün	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{aAB}	
10.gün	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,33 $\pm$ 0,21 ^{abAB}	
15.gün	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,50 $\pm$ 0,22 ^{abAB}	
20.gün	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,67 $\pm$ 0,21 ^{abABE}	
25.gün	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	1,00 $\pm$ 0,00 ^{acABE}	
28.gün	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	2,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	1,00 $\pm$ 0,00 ^{acAB}	
Test İstatistiği	AD		t< 11,01 p<0,05	

Tablo 4.20b. Deneklerin kavrama testi-2 verileri

kavrama testi-2				
Gruplar	A-MKH (n=6) X ±SH	G-MKH (n=6) X ±SH	MKH+B (n=6) X ±SH	Test istatistiği
1.gün	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,00	AD
3.gün	0,00±0,00 ^{aAB}	0,00±0,00 ^{aAB}	0,00±0,00 ^{aAB}	
10.gün	0,17±0,16 ^{aABF}	0,00±0,00 ^{ABF}	0,83±0,16 ^{acABDE}	
15.gün	0,33±0,21 ^{aAB}	0,00±0,00 ^{ABF}	0,83±0,16 ^{acABE}	F<49,12
20.gün	0,33±0,21 ^{aAB}	0,33±0,21 ^{aBCDEF}	1,00±0,00 ^{ABE}	p<0,05
25.gün	1,00±0,00 ^{acdeABE}	0,50±0,22 ^{aBCDEF}	1,00±0,00 ^{ABE}	
28.gün	1,00±0,00 ^{acdeAB}	1,00±0,00 ^{aeAB}	1,00±0,00 ^{aAB}	
Test İstatistiği	t< 11,01		p<0,05	

Kontrol grubu: **K**, Borik İntakt grubu: **Bİ**, Borik Cerrahi grubu: **BC**, Akut Mezenkimal Kök Hücre grubu: **A-MKH**, Geç Mezenkimal Kök Hücre grubu: **G-MKH**, Mezenkimal Kök Hücre ve Borik Asit grubu: **MKH+B**

Gruplar arasında K grubuna göre: **A**, Bİ grubuna göre: **B**, BC grubuna göre: **C**, A-MKH grubuna göre: **D**, G-MKH grubuna göre: **E**, MKH+B grubuna göre: **F** anlamlılığı göstermektedir.

Grup içi günler arasında; 1.gün: **a**, 3.gün: **b**, 10.gün: **c**, 15.gün: **d**, 20.gün: **e**, 25.gün: **f** anlamlılığı göstermektedir.

Cerrahi işlem 3.gün yapıldı.

2: güçlü kavrama, 1: Hafif kavrama, 0: Kavrama yok.

Deney süresi boyunca deneklerin kavrama gücü skorlanmasında (KT-2) grup içinde K grubu ve Bİ grubunda hasar öncesi ve hasar sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Deneysel siyatik sinir hasarı oluşturulan gruplarda yani BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,05). Hasar öncesinde (1.gün) tüm deneklerin kavrama düzeyleri güçlü kavrama düzeyinde (2) bulunmakta ve deneysel hasarlanma sonrasında (3.gün) kavrama yapma durumları kavrama yok (0) düzeyinde gerçekleşti ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Deneysel Siyatik Sinir hasarı oluşturulduktan sonra (3.gün) deneklerin kavrama düzeyi 0 (kavrama yok) düzeyine gerilediği belirlendi. MKH ve Borik Asit uygulaması sonrasında kavrama güçlerinin artarak hafif kavrama (1) seviyesine yükseldiği tespit edildi. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

10.gün elde edilen verilere göre grup içinde K grubu, Bİ grubu ve G-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Hasarlanma sonrasına göre BC

grubunda %33, A-MKH grubunda %17 ve MKH+B grubunda %83 düzeyinde istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

15. gün verilerine göre K grubu, Bİ grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda hasarlanma sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda hasar sonrası 10.gün ile 15.gün arasında %66 oranında ve A-MKH grubunda %51 oranında artış yönünde istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

20.gün ile 15.gün farkları verilerine göre K grubu, Bİ grubu ve A-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilemedi ($p>0,05$). BC grubunda %67 oranında, G-MKH grubunda %33 oranında ve MKH+B grubunda %17 oranında artış yönünde istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

25.gün ile 20.gün farkları verilerine göre K grubu, Bİ grubu ve MKH+B grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda %33 oranında, A-MKH grubunda %77 oranında ve G-MKH grubunda %17 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$).

28.gün ile 25.gün farkları verilerine göre K grubu, Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubunda %50 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlıydı ($p<0,05$).

Gruplar arasında K grubunda göre Bİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p<0,05$).

3.gün ile 10.gün arasında K grubu ile Bİ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). BC grubu, A-MKH grubunda göre %16 oranla daha yüksek düzeyde kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). BC grubu G-MKH grubunda göre %33 oranında daha yüksek kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubunda göre MKH+B grubu %50 oranla daha iyi kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda %66 oranında daha yüksek oranda kavrama gelişimi görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna göre A-MKH grubunda %33 oranında daha yüksek

oranda kavrama gelişimi görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

10.gün ile 15.gün arasında K grubu ile Bİ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). BC grubu A-MKH grubunda göre %17 oranında daha yüksek kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubu G-MKH grubunda göre %50 oranında daha iyi kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). MKH+B grubu, BC grubuna göre %33 oranla daha yüksek kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna göre A-MKH grubu %33 oranla daha yüksek kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda %50 oranında daha yüksek kavrama gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

15.gün ile 20.gün arasında K grubu ile Bİ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). BC grubu A-MKH grubunda göre %34 oranında daha yüksek kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubu G-MKH grubunda göre %34 oranında daha iyi kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). MKH+B grubu, BC grubuna göre %33 oranla daha yüksek kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna ile A-MKH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda %67 oranında daha yüksek kavrama gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

20.gün ile 25.gün arasında K grubu ile Bİ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). BC grubu ile A-MKH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubuna göre BC grubunda %50 oranında daha iyi kavrama gelişimi gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna ile A-MKH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda %50 oranında daha yüksek kavrama gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

25.gün ile 28.gün arasında hasarlanma uygulanan gruplarda deneklerin kavrama gelişimleri arasında anlamlı farklılık görülemedi ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,00/\pm 0,54$ arasında hesaplandı.

4.3.2. Siyatik Fonksiyon İndeksi Test Verileri

Deneklerin siyatik fonksiyon indeksi (SFİ) testleri hasar öncesinde, hasar sonrası ve hasar sonrasında ölçülerek kaydedildi. Elde edilen veriler grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılmalı olarak tablo olarak Tablo 4.21’de ve Şekil 4.8’de sunuldu.

Tablo 4.21. Deneklerin Siyatik Fonksiyon İndeks (SFİ) verileri

Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFİ)				Test İstatistiği
Gruplar	<u>HÖ</u> X ±SH	<u>HS</u> X ±SH	<u>HS</u> X ±SH	
K (n=6)	-8,21±0,09 ^B	-8,66±0,03 ^{cdefC}	-8,26±0,09 ^{cdefB}	t<64,59
Bİ (n=6)	-8,29±0,06 ^{BC}	-8,62±0,03 ^{cdefAC}	-8,77±0,54 ^{acdefB}	
BC (n=6)	-8,55±0,05 ^{BC}	-113,69±3,82 ^{abdAC}	-19,38±0,50 ^{abdeAB}	
A-MKH (n=6)	-8,62±0,05 ^{BC}	-99,34±1,65 ^{abcdefAC}	-18,09±0,69 ^{abcefAB}	p<0,05
G-MKH (n=6)	-9,09±0,60 ^{BC}	-111,67±3,35 ^{abdAC}	-21,72±1,16 ^{abcdfAB}	
MKH+B (n=6)	-8,83±0,60 ^{BC}	-111,03±2,99 ^{abdAC}	-11,55±0,13 ^{abdeAB}	
Test İstatistiği	AD	F<592,5	p<0,05	

*HÖ: hasar öncesi, HS: cerrahi sonrası, HS: hasar sonrası

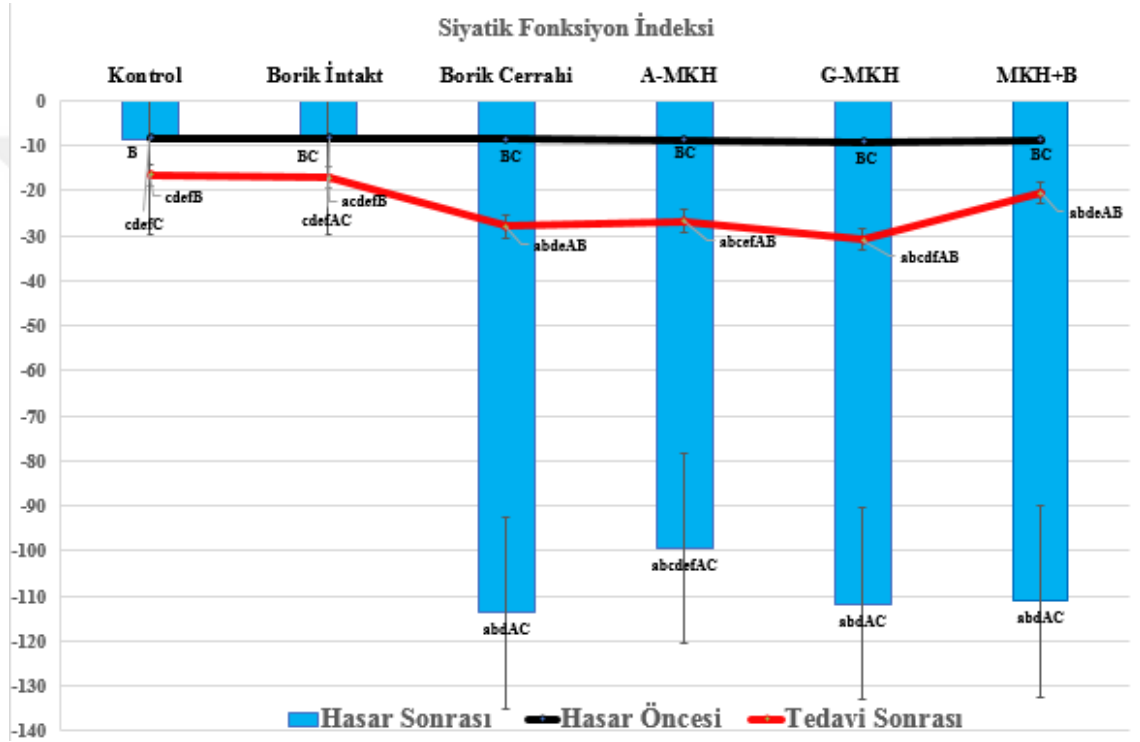
Deney boyunca deneklerin grup içi Siyatik Fonksiyon İndeks (SFİ) verileri grup içi farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Hasar öncesi ve hasar sonrası SFİ farkı; K grubunda %1 oranında ve Bİ grubunda %1 oranında artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Deneysel hasarlanma oluşturulan gruplarda hasar öncesi, hasar sonrası ve hasar sonrası SFİ verileri farkları; Hasar öncesi, hasar sonrası farkı BC grubunda 13 kat, A-MKH grubunda 11,5 kat, G-MKH grubunda 12 kat, MKH+B grubunda 12,5 kat azalış yönünde düşüşü istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu (p<0,05).

Deneysel hasar ile hasar sonrası SFİ grup içi verilerine göre; BC grubunda 5,8 kat, A-MKH grubunda 5,5 kat, G-MKH grubunda 5,1 kat ve MKH+B grubunda 9,6 kat artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu (p<0,05).

Gruplar arasında SFİ verileri; K grubunda göre Bİ grubunda %6 oranında artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). BC grubunda 2,3 kat, A-MKH grubunda 2,1 kat, G-MKH grubunda 2,6 kat ve MKH+B grubunda 1,4 kat azalış yönünde düşüşü istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu (p<0,05).

Gruplar arasında deneysel hasar ile hasar sonrası SFİ verilerine göre BC grubunda göre; A-MKH grubunda %7 oranda ve G-MKH grubunda %13 daha düşük oranda yükseliş

tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre MKH+B grubunda %63 oranında artışı istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre; BC grubunda %7 oranında ve MKH+B grubunda %56 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubunda göre G-MKH grubunda %6 daha oranında düşük artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,07/\pm 9,36$ arasında hesaplandı.



Şekil 4.8. Hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası siyatik fonksiyon indeks düzeyleri.

4.3.3. Denge Testi Verileri

Deneklerin denge testi verileri hasar öncesi, cerrahi işlem sonrasında ve hasar sonrasında ölçülerek kaydedildi. Elde edilen veriler grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmalı olarak Tablo 22a ve Tablo 22b' de sunuldu.

Tablo 4.22a. Deneklerin denge testi verileri

Denge testi (bbt)				
Gruplar	K (n=6) X $\pm$ SH	Bİ (n=6) X $\pm$ SH	BC (n=6) X $\pm$ SH	Test İstatistiği
1.gün	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	AD t<11,01 p<0,05
3.gün	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	4,00 $\pm$ 0,00 ^{aAB}	
10.gün	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	4,00 $\pm$ 0,00 ^{abAB}	
15.gün	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	3,33 $\pm$ 0,21 ^{abAB}	
20.gün	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	2,50 $\pm$ 0,22 ^{abABE}	
25.gün	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	1,33 $\pm$ 0,21 ^{acABE}	
28.gün	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{CDEF}	0,67 $\pm$ 0,21 ^{acAB}	
Test İstatistiği	AD		p<0,05 F<-49,12	

Tablo 4.22b. Deneklerin denge testi verileri

Denge testi (bbt)				
Gruplar	A-MKH (n=6) X $\pm$ SH	G-MKH (n=6) X $\pm$ SH	MKH+B (n=6) X $\pm$ SH	Test İstatistiği
1.gün	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	AD t<11,01 p<0,05
3.gün	4,00 $\pm$ 0,00 ^{aAB}	4,00 $\pm$ 0,00 ^{aAB}	4,00 $\pm$ 0,00 ^{aAB}	
10.gün	3,17 $\pm$ 0,16 ^{aABF}	3,00 $\pm$ 0,00 ^{ABF}	3,50 $\pm$ 0,22 ^{acABDE}	
15.gün	3,17 $\pm$ 0,16 ^{aAB}	3,00 $\pm$ 0,00 ^{ABF}	3,17 $\pm$ 0,16 ^{acABE}	
20.gün	2,17 $\pm$ 0,16 ^{aABE}	2,00 $\pm$ 0,00 ^{aABCDEF}	2,33 $\pm$ 0,21 ^{ABE}	
25.gün	1,50 $\pm$ 0,22 ^{acdeABE}	2,00 $\pm$ 0,00 ^{aABCDEF}	1,17 $\pm$ 0,16 ^{ABE}	
28.gün	1,17 $\pm$ 0,16 ^{acdeAB}	1,50 $\pm$ 0,22 ^{acAB}	1,00 $\pm$ 0,00 ^{aAB}	
Test İstatistiği	p<0,05 F<-49,12			

Deneklerin denge testi verileri farkları grup içinde K grubu ve Bİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). DeneySEL hasar oluşumu (3.gün) sonrasında BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda denge testi verileri 4 kat gerileyerek istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$).

3.gün ile 10.gün karşılaştırıldığında; BC grubunda denge testi verileri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubunda %21 oranında, G-MKH grubunda %25 oranında ve MKH+B grubunda %17 oranında denge testi verilerinin artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

10.gün ile 15.gün karşılaştırıldığında; BC grubunda %17 oranında ve MKH+B grubunda %10 oranında artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH ve G-MKH gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

15.gün ile 20.gün karşılaştırıldığında; BC grubunda %25 oranında, A-MKH grubunda %32 oranında, G-MKH grubunda %34 oranında ve MKH+B grubunda %27 oranında artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

20.gün ile 25.gün karşılaştırıldığında; BC grubunda %47 oranında, A-MKH grubunda %31 oranında ve MKH+B grubunda %50 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p<0,05$).

25.gün ile 28.gün karşılaştırıldığında; BC grubunda %50 oranında, A-MKH grubunda %23 oranında, G-MKH grubunda %25 oranında ve MKH+B grubunda %15 oranında artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası denge testi verileri incelendiğinde; K grubu ve Bİ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). K grubu ve Bİ grubunda göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu denge verileri farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Deneyssel hasar oluşturulan gruplarda 3.gün ile 10.gün arası denge testi verileri karşılaştırıldığında; A-MKH grubu BC grubuna göre %21 oranında, MKH+B grubunda göre %8 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubu BC grubunda göre %25 oranında, A-MKH grubunda göre %4 oranında ve MKH+B grubunda göre %12 oranında artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). 10.gün ile 15.gün farkları karşılaştırıldığında; BC grubu A-MKH grubu ve G-MKH grubuna göre %17 oranında ve MKH+B grubuna göre %7 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). 15.gün ile 20.gün farkları karşılaştırıldığında; BC grubunda %25 oranında, A-MKH grubunda %32 oranında, G-MKH grubunda %34 oranında ve MKH+B grubunda %27 oranında artış yönündeki yükselişleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). 20.gün ile 25.gün farkları karşılaştırıldığında; BC grubunda %47 oranında, A-MKH grubunda %31 oranında ve MKH+B grubunda %50 oranında artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubundaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). 25.gün ile 28.gün farkları karşılaştırıldığında; BC grubunda %50 oranında, A-MKH grubunda %23 oranında, G-MKH grubunda %23 oranında ve MKH+B grubunda %15 oranında artış

yönündeki yükselişi istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,00/\pm 0,54$ arasında hesaplandı.

4.4. ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLER

Deneklerin hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrasındaki elektrofizyolojik ölçümleri yapılarak ve elde edilen veriler kaydedildi. Elektrokardiyografik (EKG), Elektromiyografik (EMG), Elektroensefalografik (EEG) verileri analiz edilerek grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmalı olarak tablo olarak sunuldu.

4.4.1. Elektrokardiyografik Verileri

Deneklerin elektrofizyolojik (EKG) verileri (P, QRS, T, QT, QTc, RR, HR, PRS, PRİ, ST ve TP) hasar öncesi (HÖ), hasar sonrası (HS) ve tedavi sonrası (TS) ölçülmüş ve elde edilen bulgular Tablo 4.23, Tablo 4.24, Tablo 4.25, Tablo 4.26, Tablo 4.27, Tablo 4.28, Tablo 4.29 ve Tablo 4.30'de sunuldu. EMG bulguları Tablo 4.31, Tablo 4.32 ve Tablo 4.33'de sunuldu.

Tablo 4.23. Deneklerin EKG (P dalgası) verileri

EKG Verileri (P dalgası)				
Gruplar	HÖ P(s) X $\pm$ SH	HS P(s) X $\pm$ SH	TS P(s) X $\pm$ SH	Test İstatistiği
K (n = 6)	0,0250 $\pm$ 0,0002 ^C	0,0250 $\pm$ 0,0002 ^{bef}	0,0254 $\pm$ 0,0002 ^A	t<-6,66 p<0,05
Bİ (n = 6)	0,0249 $\pm$ 0,0002 ^B	0,0232 $\pm$ 0,0002 ^{acdefAC}	0,0252 $\pm$ 0,0002 ^B	
BC (n = 6)	0,0250 $\pm$ 0,0002 ^B	0,0242 $\pm$ 0,0002 ^{befAC}	0,0252 $\pm$ 0,0002 ^B	
A-MKH (n = 6)	0,0248 $\pm$ 0,0002	0,0242 $\pm$ 0,0002 ^{befC}	0,0251 $\pm$ 0,0002 ^{FB}	
G-MKH (n = 6)	0,0251 $\pm$ 0,0002 ^B	0,0245 $\pm$ 0,0002 ^{befAC}	0,0255 $\pm$ 0,0002 ^B	
MKH+B (n = 6)	0,0248 $\pm$ 0,0002	0,0247 $\pm$ 0,0002 ^b	0,0249 $\pm$ 0,0002 ^d	
Test İstatistiği	AD	F<8,36 p<0,05	F<2,13 p<0,05	

(Kontrol grubu: **K**, Borik İntakt grubu: **Bİ**, Borik Cerrahi grubu: **BC**, Akut Mezenkimal Kök Hücre grubu: **A-MKH**, Geç Mezenkimal Kök Hücre grubu: **G-MKH**, Mezenkimal Kök Hücre ve Borik Asit grubu: **MKH+B**)

Gruplar arasında K grubuna göre: **A**, Bİ grubuna göre: **B**, BC grubuna göre: **C**, A-MKH grubuna göre: **D**, G-MKH grubuna göre: **E**, MKH+B grubuna göre: **F** anlamlılığı göstermektedir.

Grup içi günler arasında; 1.gün: **a**, 3.gün: **b**, 10.gün: **c**, 15.gün: **d**, 20.gün: **e**, 25.gün: **f** anlamlılığı göstermektedir.

Cerrahi işlem 3.gün yapıldı.

Deneklerin EKG (P dalgası) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları MKH+B grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubunda hasar öncesine göre hasar sonrasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Bİ grubu, BC grubu ve G-MKH grubunda hasar öncesine göre

cerrahi sonrasındaki azalışı ve cerrahi sonrasına göre hasar sonrasındaki artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubunda cerrahi sonrasına göre hasar sonrası artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası EKG (P dalgası) verileri incelendiğinde hasar öncesi (HÖ) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrası (HS) ve tedavi sonrası (TS) veriler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hasar sonrasında K grubunda göre Bİ grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Bİ grubunda göre K grubu, BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH ve MKH+B grubundaki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tedavi sonrası (TS) verilerinde A-MKH ve MKH+B grubundaki düşüş yönündeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,0001/\pm 0,0002$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.24. Deneklerin EKG (QRS dalgası) verileri

EKG Verileri (QRS kompleksi)				
Gruplar	HÖ QRS(s) X $\pm$ SH	HS QRS(s) X $\pm$ SH	TS QRS(s) X $\pm$ SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,0198 $\pm$ 0,0003 ^C	0,0200 $\pm$ 0,0003 ^{cdC}	0,0221 $\pm$ 0,0003 ^{dAB}	t<-13,8 p<0,05
Bİ (n=6)	0,0200 $\pm$ 0,0003 ^C	0,0199 $\pm$ 0,0003 ^{cdC}	0,0216 $\pm$ 0,0003 ^{AB}	
BC (n=6)	0,0204 $\pm$ 0,0003 ^B	0,0174 $\pm$ 0,0002 ^{abeAC}	0,0223 $\pm$ 0,0002 ^{dAB}	
A-MKH (n=6)	0,0193 $\pm$ 0,0003 ^B	0,0175 $\pm$ 0,0003 ^{abeAC}	0,0208 $\pm$ 0,0003 ^{acAB}	
G-MKH (n=6)	0,0203 $\pm$ 0,0003 ^{BC}	0,0189 $\pm$ 0,0003 ^{cdAC}	0,0220 $\pm$ 0,0003 ^{AB}	
MKH+B (n=6)	0,0205 $\pm$ 0,0003 ^{BC}	0,0183 $\pm$ 0,0003 ^{abAC}	0,0220 $\pm$ 0,0003 ^{AB}	
Test İstatistiği	AD	F<15,09 p<0,05	F<2,85 p<0,05	

Deneklerin EKG (QRS dalgası) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubu ve Bİ grubunda hasar öncesine göre HS farkları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,005$). Hasar sonrasına göre tedavi sonrasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda hasar öncesine göre tedavi sonrasındaki azalışı ve hasar sonrası düzeyine göre tedavi sonrasındaki artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası EKG (QRS dalgası) verileri incelendiğinde hasar öncesi (HÖ) gruplar arası verilerin farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında

K grubuna göre Bİ grubu ve G-MKH grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tedavi sonrası (TS) verilerinde K grubu ve BC grubuna göre A-MKH grubundaki düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,00152/\pm 0,00280$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.25. Deneklerin EKG (T dalgası) verileri

EKG Verileri (T dalgası)				
Gruplar	<u>HÖ</u> T(s) X $\pm$ SH	<u>HS</u> T(s) X $\pm$ SH	<u>TS</u> T(s) X $\pm$ SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,0350 $\pm$ 0,0001 ^{BC}	0,0345 $\pm$ 0,0002 ^{cdefA}	0,0343 $\pm$ 0,0001 ^A	t<19,73 p<0,05
Bİ (n=6)	0,0349 $\pm$ 0,0001 ^C	0,0348 $\pm$ 0,0001 ^{acdef}	0,0345 $\pm$ 0,0001 ^A	
BC (n=6)	0,0349 $\pm$ 0,0002 ^B	0,0410 $\pm$ 0,0003 ^{abeAC}	0,0342 $\pm$ 0,0001 ^{AB}	
A-MKH (n=6)	0,0351 $\pm$ 0,0002 ^{BC}	0,0404 $\pm$ 0,0003 ^{abeAC}	0,0347 $\pm$ 0,0002 ^{AB}	
G-MKH (n=6)	0,0347 $\pm$ 0,0003 ^B	0,0375 $\pm$ 0,0001 ^{abcdfAC}	0,0344 $\pm$ 0,0001 ^B	
MKH+B (n=6)	0,0350 $\pm$ 0,0001 ^{BC}	0,0401 $\pm$ 0,0004 ^{abeAC}	0,0344 $\pm$ 0,0001 ^{AB}	
Test İstatistiği	AD	F<105,8 p<0,05	AD	

Deneklerin EKG (T dalgası) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubunda hasar öncesine göre HS ve TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$). Bİ grubunda HÖ' na göre HS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu, G-MKH ve MKH+B grubunda HÖ-HS farklarında yükselişi ve HS-TS farklarının düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası EKG (T dalgası) verileri incelendiğinde HÖ ve HS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında K grubuna göre diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,001/\pm 0,00310$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.26. Deneklerin EKG (QT) verileri

EKG Verileri (QT)				
Gruplar	<u>HÖ</u> QT(s) X±SH	<u>HS</u> QT(s) X±SH	<u>TS</u> QT(s) X±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,0714±0,0001 ^{BC}	0,0710±0,0001 ^{cdefAC}	0,0714±0,0001 ^{AB}	t<3,27
Bİ (n=6)	0,0715±0,0001 ^B	0,0714±0,0001 ^{cdefA}	0,0715±0,0001	p<0,05
BC (n=6)	0,0715±0,0001	0,0675±0,0003 ^{abe}	0,0716±0,0001	AD
A-MKH (n=6)	0,0715±0,0001 ^C	0,0678±0,0003 ^{abe}	0,0715±0,0001 ^A	t<12,82
G-MKH (n=6)	0,0715±0,0001 ^B	0,0694±0,0004 ^{abcdeA}	0,0715±0,0001 ^B	p<0,05
MKH+B (n=6)	0,0716±0,0001 ^B	0,0683±0,0003 ^{abA}	0,0716±0,0001 ^B	
Test İstatistiği	AD	F<32,19 p<0,05	AD	

Deneklerin QT değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları BC grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). K grubunda HÖ verilerine göre HS ve TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,005). Bİ grubunda HÖ' na göre HS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). A-MKH grubunda HÖ ile TS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p<0,05). G-MKH ve MKH+B grubunda HÖ-HS farklarında düşüşü ve HS-TS farklarının yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Gruplar arası QT değişimleri incelendiğinde HÖ ve TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Hasar sonrasında K grubuna göre Bİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). K grubu ve Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Verilerin SD aralığı ±0,00073/±0,00365 arasında hesaplandı.

Tablo 4.27. Deneklerin EKG (HR) verileri

EKG Verileri (Heart Rate-bpm)				
Gruplar	<u>HÖ</u> HR X±SH	<u>HS</u> HR X±SH	<u>TS</u> HR X±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	237,25±0,160 ^{BC}	236,77±0,200 ^{cdefAC}	238,01±0,208 ^{AB}	t<-6,11 p<0,05
Bİ (n=6)	237,15±0,165 ^{BC}	237,04±0,161 ^{cdefAC}	237,73±0,205 ^{AB}	
BC (n=6)	237,09±0,152 ^{BC}	238,81±0,272 ^{abAC}	237,62±0,198 ^{AB}	
A-MKH (n=6)	237,18±0,162 ^{BC}	238,55±0,291 ^{abAC}	237,77±0,206 ^{AB}	
G-MKH (n=6)	237,11±0,163 ^{BC}	238,75±0,298 ^{abAC}	237,73±0,213 ^{AB}	
MKH+B (n=6)	237,19±0,148 ^{BC}	238,52±0,262 ^{abAC}	237,70±0,205 ^{AB}	
Test İstatistiği	AD	F<13,13 p<0,05	AD	

Grup içi farkları hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları göstermektedir (HÖ: A, HS: B, TS: C)

Gruplar arası farkları a, b, c, d, e, f harfleri göstermektedir.

(HÖ: hasar öncesi, HS: cerrahi sonrası, TS: hasar sonrası)

Deneklerin nabız (HR) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubunda HÖ verilerine göre HS da azalırken TS da artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubunda HÖ na göre HS farkı ve HS-TS farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ ile HS farkı yükseliş yönünde ve HS-TS farkları ise düşüş yönünde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi ($p<0,05$).

Gruplar arası nabız (HR) değişimleri incelendiğinde HÖ ve TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında K grubuna göre Bİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). K grubu ve Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 1,26/\pm 2,53$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.28. Deneklerin EKG (RR) verileri

EKG Verileri (RR)				
Gruplar	HÖ RR(s) X $\pm$ SH	HS RR(s) X $\pm$ SH	TS RR(s) X $\pm$ SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,0228 $\pm$ 0,0002 ^B	0,0221 $\pm$ 0,0002 ^{cdefAC}	0,0227 $\pm$ 0,0001 ^B	t<-3,80 p<0,05
Bİ (n=6)	0,0227 $\pm$ 0,0002	0,0228 $\pm$ 0,0002 ^{cd}	0,0225 $\pm$ 0,0001	AD
BC (n=6)	0,0228 $\pm$ 0,0002 ^B	0,0271 $\pm$ 0,0003 ^{abeAC}	0,0226 $\pm$ 0,0002 ^B	t<-3,80 p<0,05
A-MKH (n=6)	0,0225 $\pm$ 0,0002 ^B	0,0266 $\pm$ 0,0003 ^{abeAC}	0,0224 $\pm$ 0,0002 ^B	
G-MKH (n=6)	0,0229 $\pm$ 0,0002 ^B	0,0242 $\pm$ 0,0002 ^{abcdAC}	0,0227 $\pm$ 0,0002 ^B	
MKH+B (n=6)	0,0229 $\pm$ 0,0002 ^B	0,0266 $\pm$ 0,0003 ^{abeAC}	0,0227 $\pm$ 0,0002 ^B	
Test İstatistiği	AD	F<59,13 p<0,05	AD	

Deneklerin EKG (RR) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları Bİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubunda HÖ verilerine göre HS da azalırken TS da artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ na göre HS farkı artış yönünde ve HS-TS farkının ise azalışı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Gruplar arası EKG (RR) değişimleri incelendiğinde HÖ ve TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında K grubuna göre Bİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). K grubu ve Bİ grubuna

göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,00143/\pm 0,00293$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.29. Deneklerin EKG (QTc) verileri

EKG Verileri (QTc)				
Gruplar	HÖ QTc(s) X $\pm$ SH	HS QTc(s) X $\pm$ SH	TS QTc(s) X $\pm$ SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,4740 $\pm$ 0,0024 ^B	0,4785 $\pm$ 0,0021 ^{cdefA}	0,4747 $\pm$ 0,0020	t<-3,80 p<0,05
Bİ (n=6)	0,4754 $\pm$ 0,0024	0,4741 $\pm$ 0,0026 ^{cdef}	0,4773 $\pm$ 0,0020	AD
BC (n=6)	0,4746 $\pm$ 0,0023 ^B	0,4717 $\pm$ 0,0032 ^{abeAC}	0,4770 $\pm$ 0,0019 ^B	t<-13,79 p<0,05
A-MKH (n=6)	0,4778 $\pm$ 0,0024 ^B	0,4182 $\pm$ 0,0040 ^{abeAC}	0,4785 $\pm$ 0,0019 ^B	
G-MKH (n=6)	0,4732 $\pm$ 0,0023 ^B	0,4180 $\pm$ 0,0044 ^{abcdAC}	0,4758 $\pm$ 0,0018 ^B	
MKH+B (n=6)	0,4739 $\pm$ 0,0024 ^B	0,4210 $\pm$ 0,0041 ^{abeAC}	0,4763 $\pm$ 0,0019 ^B	
Test İstatistiği	AD	F<59,13 p<0,05	AD	

Grup içi farkları hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları göstermektedir (HÖ: A, HS: B, TS: C)

Gruplar arası farkları a, b, c, d, e, f harfleri göstermektedir.

(HÖ: hasar öncesi, HS: hasar sonrası, TS: tedavi sonrası)

Deneklerin EKG (QTc) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları Bİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubunda HÖ verilerine göre HS da artış yönünde yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubunda HS da düşüş yönünde azalmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,005$). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ na göre HS farkı düşüş yönünde ve HS-TS farkının ise artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası EKG (QTc) değişimleri incelendiğinde HÖ ve TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında K grubuna göre Bİ grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$). K grubu ve Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,0153/\pm 0,0374$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.30. Deneklerin EKG (PRS) verileri

EKG Verileri (PRS)				
Gruplar	HÖ PRS(s) X±SH	HS PRS(s) X±SH	TS PRS(s) X±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,0037±0,00009^{BC}	0,0036±0,00007^{cAC}	0,0033±0,00009^{AB}	t<4,88 p<0,05
Bİ (n=6)	0,0037±0,00009^C	0,0038±0,00009^{cdefC}	0,0035±0,00008^{AB}	
BC (n=6)	0,0037±0,00009^{BC}	0,0032±0,00009^{bAC}	0,0036±0,00009^{AB}	
A-MKH (n=6)	0,0037±0,00009^{BC}	0,0033±0,00009^{bcA}	0,0034±0,00008^A	
G-MKH (n=6)	0,0037±0,00009^{BC}	0,0033±0,00009^{bcA}	0,0034±0,00008^A	
MKH+B (n=6)	0,0037±0,00010^{BC}	0,0033±0,00009^{bcA}	0,0034±0,00008^A	
Test İstatistiği	AD	F<5,57 p<0,05	AD	

Deneklerin EKG (PRS) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları K grubunda HÖ verilerine göre HS ve TS da azalış yönünde düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ' na göre HS verileri artışı ve TS verilerinin düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası EKG (PRS) değişimleri incelendiğinde HÖ ve TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında K grubuna göre Bİ grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$). K grubunda göre BC grubunda HS verileri daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubu ile A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B gruplarında TS verileri daha düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,00058/\pm 0,00306$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.31. Deneklerin EKG (PRI) verileri

EKG Verileri (PRI)				
Gruplar	<u>HÖ</u> PRI(s) X±SH	<u>HS</u> PRI(s) X±SH	<u>TS</u> PRI(s) X±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,0548±0,003^{BC}	0,0545±0,003^{cdefA}	0,0541±0,003^{cA}	t<9,47 p<0,05
Bİ (n=6)	0,0549±0,003^B	0,0555±0,003^{cdefA}	0,0550±0,002	
BC (n=6)	0,0555±0,003^{BC}	0,0521±0,003^{abAC}	0,0551±0,002^{aAB}	
A-MKH (n=6)	0,0549±0,003^B	0,0531±0,004^{abAC}	0,0548±0,003^B	
G-MKH (n=6)	0,0548±0,003^B	0,0528±0,003^{abAC}	0,0545±0,003^B	
MKH+B (n=6)	0,0548±0,004^B	0,0525±0,003^{abAC}	0,0544±0,003^B	
Test İstatistiği	AD	F<5,59	p<0,05	F<0,85 p<0,05

Deneklerin EKG (PRI) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları K grubunda HÖ verilerine göre HS ve TS da azalış yönünde düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubunda HÖ verilerine göre TS' da artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ' na göre HS verileri azalışı ve TS verilerinin artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası EKG (PRI) değişimleri incelendiğinde HÖ farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında K grubuna göre Bİ grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$). K grubu ve Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HS verileri daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). TS verileri incelendiğinde K grubu ile Bİ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). K grubuna göre BC grubunda HS verileri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubu ve Bİ grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B gruplarında TS verileri daha düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,00185/\pm 0,00307$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.32. Deneklerin EKG (ST) verileri

EKG Verileri (ST)				
Gruplar	<u>HÖ</u> ST(s) X±SH	<u>HS</u> ST(s) X±SH	<u>TS</u> ST(s) X±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,0111±0,00016 ^B	0,0106±0,00017 ^{cdefA}	0,0109±0,00017	t<7,14 p<0,05
Bİ (n=6)	0,0113±0,00014 ^C	0,0113±0,00013 ^{cdFC}	0,0109±0,00014 ^{AB}	
BC (n=6)	0,0111±0,00016 ^{BC}	0,0123±0,00018 ^{abAC}	0,0108±0,00015 ^{AB}	
A-MKH (n=6)	0,0112±0,00014 ^B	0,0121±0,00018 ^{abAC}	0,0110±0,00014 ^B	
G-MKH (n=6)	0,0110±0,00016 ^B	0,0118±0,00022 ^{aAC}	0,0109±0,00016 ^B	
MKH+B (n=6)	0,0109±0,00017 ^B	0,0122±0,00017 ^{abAC}	0,0110±0,00015 ^B	
Test İstatistiği	AD	F<13,73	p<0,05	AD

Grup içi farkları hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları göstermektedir (HÖ: A, HS: B, TS: C)

Gruplar arası fakları a, b, c, d, e, f harfleri göstermektedir.

(HÖ: hasar öncesi, HS: hasar sonrası, TS: tedavi sonrası)

Deneklerin EKG (ST) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları K grubunda HÖ verilerine göre HS’ da azalış yönünde düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). K grubunda HS-TS verileri farkı artış göstermesine karşı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Bİ grubunda HÖ ve TS verilerine göre HS’ da azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ’ na göre HS verilerinin artışı ve TS verilerinin düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Gruplar arası EKG (ST) değişimleri incelendiğinde HÖ ve TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Hasar sonrasında K grubu ile Bİ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). K grubu göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HS verileri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Bİ grubunda göre BC grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Verilerin SD aralığı ±0,00014/±0,00187 arasında hesaplandı.

Tablo 4.33. Deneklerin EKG (TP) verileri

EKG Verileri (TP)				
Gruplar	HÖ TP(s) X±SH	HS TP(s) X±SH	TS TP(s) X±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,0098±0,00016	0,0099±0,00016^{cdef}	0,0102±0,00017	AD t<-6,20 p<0,05
Bİ (n=6)	0,0097±0,00015^C	0,0099±0,00015^{acdef}	0,0102±0,00017^A	
BC (n=6)	0,0099±0,00016^B	0,0110±0,00017^{abAC}	0,0102±0,00017^B	
A-MKH (n=6)	0,0098±0,00015^{BC}	0,0109±0,00016^{abAC}	0,0101±0,00018^{BC}	
G-MKH (n=6)	0,0097±0,00015^{BC}	0,0106±0,00018^{abAC}	0,0101±0,00017^{BC}	
MKH+B (n=6)	0,0099±0,00016^{BC}	0,0111±0,00016^{abAC}	0,0101±0,00017^B	
Test İstatistiği	AD	F<10,37 p<0,05	AD	

Deneklerin EKG (TP) değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları K grubunda HÖ verilerine göre HS ve TS' da artmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda HÖ ve HS verilerinin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ' na göre HS verilerinin artışı ve TS verilerinin düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası EKG (TP) değişimleri incelendiğinde HÖ ve TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HS verileri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,00127/\pm 0,00152$ arasında hesaplandı.

4.4.2. Elektromiyografik Veriler

Deneklerin sağ ve sol arka bacak EMG kayıtları hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrasında yapıldı. Elde edilen veriler analiz edilerek Latans ve İzotonik EMG (1 Hz) grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.34, Tablo 4.35, Tablo 4.36 ve Tablo 4.37'de sunuldu.

Tablo 4.34. Deneklerin sağ arka bacak latans (ms) verileri

Sağ arka bacak latans (ms)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X±SH	<u>HS</u> X±SH	<u>TS</u> X±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	1,22±0,012	1,20±0,013	1,22±0,014	AD
Bİ (n=6)	1,22±0,014	1,25±0,035	1,26±0,019	
BC (n=6)	1,20±0,015^{BC}	6,05±0,070^{abAC}	4,27±0,083^{abAB}	t<-26,4 p<0,05
A-MKH (n=6)	1,22±0,018^{BC}	6,07±0,072^{abAC}	3,72±0,010^{abcAB}	
G-MKH (n=6)	1,19±0,015^{BC}	6,22±0,073^{abAC}	4,26±0,076^{abdAB}	
MKH+B (n=6)	1,20±0,016^{BC}	6,29±0,079^{abcdAC}	3,43±0,074^{abcdeAB}	
Test İstatistiği	AD	F<1675 p<0,05	F<419 p<0,05	

Grup içi farkları hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları göstermektedir (HÖ: A, HS: B, TS: C)

Gruplar arası fakları a, b, c, d, e, f harfleri göstermektedir.

(HÖ: hasar öncesi, HS: hasar sonrası, TS: tedavi sonrası)

Deneklerin grup içi latans verileri K grubu ve Bİ grubunda HÖ ile HS, HS ile TS ve HÖ ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B gruplarında HÖ verilerine göre HS verilerinde artış yönünde, HS verilerine göre TS verilerinde azalış yönünde ve HÖ verilerine göre TS verilerinde artış yönündeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası latans HÖ verilerinde gruptaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HS verilerinde K grubuna göre Bİ grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K ve Bİ grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda latans değeri daha yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). TS verilerinde K grubuna göre Bİ grubundaki latans değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K ve Bİ grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirdi ($p<0,05$).

Tablo 4.35. Deneklerin sol arka bacak latans (ms) verileri

Sol arka bacak latans (ms)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X±SH	<u>HS</u> X±SH	<u>TS</u> X±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	1,23±0,015	1,24±0,020	1,23±0,015	AD
Bİ (n=6)	1,24±0,035	1,24±0,017	1,22±0,014	
BC (n=6)	1,20±0,015	1,20±0,015	1,20±0,015	
A-MKH (n=6)	1,21±0,014	1,20±0,014	1,20±0,014	
G-MKH (n=6)	1,21±0,018	1,22±0,018	1,22±0,020	
MKH+B (n=6)	1,20±0,015	1,20±0,016	1,20±0,015	
Test İstatistiği	AD			

Grup içi farkları hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları göstermektedir (HÖ: A, HS: B, TS: C)

Gruplar arası farkları a, b, c, d, e, f harfleri göstermektedir.

(HÖ: hasar öncesi, HS: hasar sonrası, TS: tedavi sonrası)

Deneklerin sol arka bacak latans verilerinde grup içinde tüm gruplarda HÖ ile HS, HS ile TS ve HÖ ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Gruplar arası latans verilerinde HÖ ile HS, HS ile TS ve HÖ ile TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.36. Deneklerin Sağ arka bacak BKAP toplam yanıt süresi verileri

Sağ arka bacak BKAP toplam yanıt süresi (ms)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X±SH	<u>HS</u> X±SH	<u>TS</u> X±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	9,35±0,15 ^{bcdefBC}	9,74±0,13 ^{cdefAC}	10,24±0,18 ^{cdefAB}	AD
Bİ (n=6)	10,10±0,12 ^{aC}	10,21±0,12 ^{cdefC}	10,63±0,14 ^{cdefAB}	
BC (n=6)	10,27±0,15 ^{aBC}	20,54±0,15 ^{abAC}	12,23±0,15 ^{abdefAB}	
A-MKH (n=6)	10,38±0,15 ^{aBC}	20,77±0,30 ^{abAC}	11,50±0,16 ^{abeAB}	
G-MKH (n=6)	10,38±0,14 ^{aBC}	20,72±0,29 ^{abAC}	12,79±0,13 ^{abdfAB}	
MKH+B (n=6)	10,32±0,13 ^{aBC}	21,31±0,27 ^{abAC}	11,29±0,12 ^{aceAB}	
Test İstatistiği	F<8,13 p<0,05	F<10,37 p<0,05	F<39,79 p<0,05	

Grup içi farkları hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları göstermektedir (HÖ: A, HS: B, TS: C)

Gruplar arası farkları a, b, c, d, e, f harfleri göstermektedir.

(HÖ: hasar öncesi, HS: hasar sonrası, TS: tedavi sonrası)

Deneklerin Sağ arka bacak izotonik kontraksiyon toplam sürelerindeki değişimleri grup içinde hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları K grubunda HÖ verilerine göre HS ve TS' da artmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ değerlerine göre HS verilerinde yükselme ve TS verilerindeki azalarak HÖ değerlerine yaklaşan değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası sağ arka bacak izotonik kontraksiyon toplam sürelerindeki değişimleri incelendiğinde HÖ farkları K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH ve MKH+B gruplarında daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Cerrahi sonrasında K grubu ve Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B gruplarında verileri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HS farkları K ve Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B gruplarında daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 1,02/\pm 2,54$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.37. Deneklerin sol arka BKAP toplam yanıt süresi verileri

Sol Bacak BKAP toplam yanıt süresi (ms)				
Gruplar	HÖ X $\pm$ SH	HS X $\pm$ SH	TS X $\pm$ SH	Test istatistiği
K (n=6)	8,87 $\pm$ 0,15 ^{bcdef}	8,96 $\pm$ 0,15 ^{bcdef}	8,83 $\pm$ 0,13 ^{bcdef}	AD
Bİ (n=6)	10,58 $\pm$ 0,13 ^a	10,66 $\pm$ 0,13 ^a	10,80 $\pm$ 0,18 ^a	
BC (n=6)	10,66 $\pm$ 0,19 ^a	10,85 $\pm$ 0,20 ^a	10,77 $\pm$ 0,25 ^a	
A-MKH (n=6)	10,86 $\pm$ 0,14 ^{aB}	10,24 $\pm$ 0,12 ^{aefAC}	10,84 $\pm$ 0,12 ^{aB}	t<3,82 p<0,05
G-MKH (n=6)	11,08 $\pm$ 0,12 ^a	11,16 $\pm$ 0,18 ^{ad}	11,12 $\pm$ 0,22 ^a	AD
MKH+B (n=6)	11,08 $\pm$ 0,13 ^a	11,15 $\pm$ 0,13 ^{ad}	11,02 $\pm$ 0,13 ^a	
Test istatistiği	F<31,5 p<0,05	F<26,5 p<0,05	F<22,1 p<0,05	

Deneklerin sağlıklı olan sol arka bacak izotonik kontraksiyon toplam sürelerindeki değişimleri grup içinde HÖ, HS ve TS farkları K grubu, Bİ grubu, BC grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ verilerine göre HS ve TS' da artmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubunda HÖ ile TS verilerinin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HÖ değerlerine göre HS verilerinde düşüş yönünde azalma ve TS verilerindeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arası sol arka bacak izotonik kontraksiyon toplam sürelerindeki değişimler incelendiğinde HÖ farkları K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B gruplarında daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hasar sonrasında K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B gruplarında daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). TS farklarına bakılınca K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B gruplarında daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 1,02/\pm 2,54$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.38. Deneklerin sağ arka bacak izotonik kasılma gücü verileri

Sağ Arka Bacak İzotonik Kasılma Gücü (N)				
Gruplar	HÖ X $\pm$ SH	HS X $\pm$ SH	TS X $\pm$ SH	Test istatistiği
K (n=6)	3,04 $\pm$ 0,005 ^{bdfC}	3,05 $\pm$ 0,005 ^{bcdef}	3,05 $\pm$ 0,006 ^{abcdeA}	t<44,02
Bİ (n=6)	3,13 $\pm$ 0,005 ^{aceC}	3,15 $\pm$ 0,009 ^{acdefC}	3,13 $\pm$ 0,005 ^{acdefAB}	
BC (n=6)	2,65 $\pm$ 0,023 ^{bdfBC}	2,77 $\pm$ 0,022 ^{abdAC}	3,13 $\pm$ 0,007 ^{abdefAB}	
A-MKH (n=6)	3,13 $\pm$ 0,007 ^{aceBC}	2,74 $\pm$ 0,010 ^{abceAC}	2,99 $\pm$ 0,010 ^{abceAB}	p<0,05
G-MKH (n=6)	3,05 $\pm$ 0,005 ^{bdfBC}	2,66 $\pm$ 0,009 ^{abdAC}	2,69 $\pm$ 0,010 ^{abdefAB}	
MKH+B (n=6)	3,13 $\pm$ 0,006 ^{aceBC}	2,68 $\pm$ 0,044 ^{abAC}	3,03 $\pm$ 0,005 ^{bcdeAB}	
Test istatistiği	F<197		p<0,05	

Grup içinde hasar öncesi ile hasar sonrasında K ve Bİ gruplarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hasar sonrasında cerrahi gruplarda kasılma gücünde anlamlı olarak düşüş tespit edildi ($p<0,05$). Tedavi sonrasında grup içi verilerinde cerrahi gruplarda anlamlı artış belirlendi ($p<0,05$). Tedavi sonrasında kasılma gücündeki en büyük artış MKH+B grubunda belirlendi ($p<0,05$).

Gruplar arasında hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. Hasar sonrasında cerrahi gruplarda K ve Bİ grubuna göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p<0,05$). Tedavi sonrasında cerrahi gruplarda tedavi amacıyla MKH ve Borik Asit uygulamaları sonrasında kasılma gücünde istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Verilerin SD değerleri $0,017\pm 0,049$ arasında tespit edildi.

Tablo 4.39. Deneklerin sol arka bacak izotonik kasılma gücü verileri

Sol Arka Bacak İzotonik Kasılma Gücü (N)				
	<u>HÖ</u>	<u>HS</u>	<u>TS</u>	
Gruplar	X ±SH	X ±SH	X ±SH	Test istatistiği
K (n=6)	3,13±0,007 ^d	3,13±0,006 ^{de}	3,13±0,005 ^{cd}	t<85,63
Bİ (n=6)	3,13±0,005 ^{dC}	3,13±0,006 ^{deC}	3,15±0,005 ^{cdAB}	
BC (n=6)	3,13±0,007 ^{HÖC}	3,14±0,008 ^{dAC}	3,18±0,014 ^{adfAB}	
A-MKH (n=6)	3,04±0,006 ^{abcBC}	3,06±0,006 ^{abcdfAC}	3,08±0,005 ^{abcefAB}	p<0,05
G-MKH (n=6)	3,13±0,006 ^{HÖC}	3,17±0,006 ^{abdfA}	3,16±0,005 ^{dAC}	
MKH+B (n=6)	3,05±0,018 ^{abcHÖC}	3,12±0,025 ^{deA}	3,13±0,029 ^{cdAC}	
Test istatistiği	F<197		p<0,05	

Grup içinde HÖ ile HS, HS ile TS ve HÖ ile TS verilerinde K grubunda anlamlı farklılık bulunmadı ($p<0,05$). Diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında hasar öncesinde K grubuna göre Bİ grubunda anlamlı fark bulunmazken, diğer gruplarda anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0,05$). Hasar sonrası ve tedavi sonrasında K grubuna göre ve Bİ, G-MKH ve MKH+B grupları arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$). Tedavi sonrasında K grubuna göre BC ve A-MKH grubu arasında anlamlı fark tespit edildi ($p>0,05$).

4.4.3. Elektroensefalografik Veriler

Deneklerin EEG kayıtları frontal, parietal ve oksipital bölgelerden hasar öncesi (HÖ), hasar sonrasında (HS) ve tedavi sonrasında (TS) ölçülerek kayıtları alınmış ve kayıt analizlerinin Minimum, Maksimum, Genlik ve Güç potansiyeli olarak sonuçlandırılan verileri grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları Tablo 4.38, Tablo 4.39, Tablo 4.40, Tablo 4.41, Tablo 4.42, Tablo 4.43, Tablo 4.44, Tablo 4.45, Tablo 4.46, Tablo 4.47, Tablo 4.48 ve Tablo 4.49'de sunuldu.

Tablo 4.40. Deneklerin Elektroensefalogram frontal genlik verileri (5-100Hz)

Frontal Genlik verileri (mV)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X ±SH	<u>HS</u> X ±SH	<u>TS</u> X ±SH	Test istatistiği
K (n=6)	0,46±0,004 ^{dfBC}	0,44±0,004 ^{defA}	0,41±0,004 ^A	t<-22,14 p<0,05
Bİ (n=6)	0,45±0,004 ^{HO}	0,44±0,006 ^{defAC}	0,45±0,007 ^{defB}	
BC (n=6)	0,47±0,004 ^{defBC}	0,42±0,005 ^{defAC}	0,45±0,006 ^{defAB}	
A-MKH (n=6)	0,40±0,009 ^{abcBC}	0,36±0,007 ^{abcAC}	0,38±0,007 ^{bcBC}	
G-MKH (n=6)	0,42±0,009 ^{cBC}	0,38±0,008 ^{abcAC}	0,41±0,008 ^{bcAB}	
MKH+B (n=6)	0,42±0,015 ^{acBC}	0,35±0,013 ^{abcAC}	0,40±0,014 ^{bcAB}	
Test istatistiği	F<10,14 p<0,05	F<24,32 p<0,05	F<9,07 p<0,05	

Grup içi farkları hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları göstermektedir (HÖ: A, HS: B, TS: C)

Gruplar arası farkları a, b, c, d, e, f harfleri göstermektedir.

(HÖ: hasar öncesi, HS: hasar sonrası, TS: tedavi sonrası)

Deneklerin elektroensefalogram frontal genlik grup içi verileri bütün gruplarda HÖ verilerine göre TS EEG değerlerindeki düşüş yönündeki azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,005). HS verilerine göre TS' da grup içi verileri farkları karşılaştırıldığında K grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

HÖ ve HS verileri farkları grup içinde BC grubu ve A-MKH grubunda düşüş göstermesine karşılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). K grubu, Bİ grubu, G-MKH ve MKH+B grubunda düşüş yönünde azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Gruplar arası EEG verilerinin HÖ farklarında K grubuna göre A-MKH grubu ve MKH+B grubunda düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Bİ grubuna göre A-MKH grubunda düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). HS' da EEG verileri arasında K grubu, Bİ grubu ve BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). TS EEG verilerinde K grubuna göre diğer gruplardaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Bİ grubu ve BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşüktü

ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,032/\pm 0,037$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.41. Deneklerin EEG frontal minimum verileri (5-100Hz)

Frontal Minimum verileri (mV)				
Gruplar	HÖ X $\pm$ SH	HS X $\pm$ SH	TS X $\pm$ SH	Test istatistiği
K (n=6)	-0,25 $\pm$ 0,009 ^{defBC}	-0,22 $\pm$ 0,009 ^{dAC}	-0,21 $\pm$ 0,008 ^{fAB}	t<14,7 p<0,05
Bİ (n=6)	-0,23 $\pm$ 0,01 ^{defB}	-0,21 $\pm$ 0,008 ^A	-0,23 $\pm$ 0,01 ^f	
BC (n=6)	-0,27 $\pm$ 0,008 ^{def}	-0,25 $\pm$ 0,013 ^{df}	-0,26 $\pm$ 0,012 ^{df}	
A-MKH (n=6)	-0,17 $\pm$ 0,013 ^{ab}	-0,17 $\pm$ 0,015 ^{ace}	-0,18 $\pm$ 0,022 ^c	AD
G-MKH (n=6)	-0,15 $\pm$ 0,015 ^{abBC}	-0,17 $\pm$ 0,014 ^{cA}	-0,18 $\pm$ 0,011 ^{cA}	t<14,7 p<0,05
MKH+B (n=6)	-0,16 $\pm$ 0,017 ^{ab}	-0,17 $\pm$ 0,015 ^c	-0,15 $\pm$ 0,007 ^{abc}	AD
Test istatistiği	F<14,7 p<0,05	F<7,46 p<0,05	F<9,2 p<0,05	

Deneklerin elektroensefolagram frontal minimum grup içi verileri bütün gruplarda HÖ verilerine göre HS değerlerindeki artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HS verilerine göre TS’ da grup içi verileri farkları karşılaştırıldığında K grubu ve G-MKH grubundaki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

HÖ ve TS verileri farkları grup içinde K grubu ve G-MKH grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında EEG minimum verilerinin HÖ farklarında K grubu, Bİ grubu ve BC grubunda göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HS’ da K grubuna göre A-MKH grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, G-MKH grubu, MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). TS verilerinde K grubuna göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubu ve BC grubuna göre A-MKH grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH

grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,038/\pm 0,055$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.42. Deneklerin EEG frontal maksimum verileri (5-100Hz)

Frontal Maksimum verileri (mV)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X $\pm$ SH	<u>HS</u> X $\pm$ SH	<u>TS</u> X $\pm$ SH	Test istatistiği
K (n=6)	0,20 $\pm$ 0,009 ^{ef}	0,21 $\pm$ 0,007	0,19 $\pm$ 0,005 ^f	AD
Bİ (n=6)	0,22 $\pm$ 0,01 ^e	0,23 $\pm$ 0,009 ^{cfC}	0,22 $\pm$ 0,008 ^{fB}	
BC (n=6)	0,19 $\pm$ 0,011 ^{efB}	0,17 $\pm$ 0,013 ^{bA}	0,18 $\pm$ 0,01 ^{ef}	
A-MKH (n=6)	0,22 $\pm$ 0,009 ^{BC}	0,19 $\pm$ 0,012 ^{AC}	0,21 $\pm$ 0,01 ^{fAB}	
G-MKH (n=6)	0,27 $\pm$ 0,01 ^{abcBC}	0,20 $\pm$ 0,007 ^{AC}	0,23 $\pm$ 0,007 ^{cfAB}	p<0,05
MKH+B (n=6)	0,25 $\pm$ 0,009 ^{acB}	0,18 $\pm$ 0,013 ^{bAC}	0,26 $\pm$ 0,011 ^{abcHO}	
Test istatistiği	F<7,56 p<0,05	F<3,54 p<0,05	F<8,76 p<0,05	

Deneklerin elektroensefolagram frontal maksimum grup içi verileri K grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda HÖ verilerine göre HS' da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HÖ verilerine göre HS' da BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HS verilerine göre TS' da grup içi verileri farkları karşılaştırıldığında Bİ grubu, A-MKH grubu, G-MKH ve MKH+B grubunda artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HÖ ve HS verileri farkları grup içinde A-MKH grubu ve G-MKH grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu ve G-MKH grubundaki farklar daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında EEG maksimum verilerinin HÖ farkları K grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu ve A-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HS' da K grubuna göre diğer gruplarda daha düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda göre BC grubu ve MKH+B grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). TS verileri K grubuna göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, G-MKH grubu, MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC

grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,028/\pm 0,033$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.43. Deneklerin EEG frontal güç verileri (5-100Hz)

Frontal Güç verileri (mV)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X $\pm$ SH	<u>HS</u> X $\pm$ SH	<u>TS</u> X $\pm$ SH	Test istatistiği
K (n=6)	12,6 $\pm$ 0,42 ^{bcd}	11,6 $\pm$ 0,51 ^{bcdef}	12,6 $\pm$ 0,38 ^{bcde}	AD
Bİ (n=6)	25,3 $\pm$ 0,97 ^{acdef}	29,5 $\pm$ 0,93 ^{acdefC}	24,9 $\pm$ 0,68 ^{acefB}	
BC (n=6)	5,6 $\pm$ 0,76 ^{abdefC}	4,7 $\pm$ 0,86 ^{abdef}	2,0 $\pm$ 0,75 ^{abdefA}	
A-MKH (n=6)	17,4 $\pm$ 0,53 ^{abcefc}	15,3 $\pm$ 1,27 ^{abcfC}	22,7 $\pm$ 0,41 ^{abcefab}	p<0,05
G-MKH (n=6)	12,1 $\pm$ 0,82 ^{bcHOC}	15,3 $\pm$ 0,69 ^{abcfAC}	17,2 $\pm$ 0,52 ^{abcfAB}	
MKH+B (n=6)	13,2 $\pm$ 0,59 ^{bcHOC}	19,2 $\pm$ 0,51 ^{abcdeAC}	11,1 $\pm$ 0,50 ^{bcdeAC}	
Test istatistiği	F<84,7 p<0,05	F<95,6 p<0,05	F<220,7 p<0,05	

Deneklerin elektroensefolagram frontal güç verileri grup içinde K grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubu, BC grubu ve A-MKH grubunda grup içi HÖ verilerine göre HS’ da ki veri farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HÖ verilerine göre HS’ da G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HS verilerine göre TS’ da grup içi verileri farkları karşılaştırıldığında Bİ grubu ve MKH+B grubunda düşüş yönünde azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu ve G-MKH grubunda artış yönündeki yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HÖ ve TS verileri farkları grup içinde BC grubu ve MKH+B grubunda düşüş yönünde azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu ve G-MKH grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubu ve Bİ grubundaki HÖ-TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında EEG güç verilerinin HÖ farkları K grubuna göre Bİ grubu ve A-MKH grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubuna göre BC grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu

($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,05$). HS' da K grubuna göre Bİ grubunda daha yüksek iken BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). TS verileri K grubuna göre MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubuna göre BC grubunda düşük iken Bİ grubu, A-MKH grubu ve G-MKH grubundaki farklar daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubunda daha düşük iken A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,095/\pm 3,13$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.44. Deneklerin EEG parietal genlik verileri (5-100Hz)

Parietal Genlik verileri (mV)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X $\pm$ SH	<u>HS</u> X $\pm$ SH	<u>TS</u> X $\pm$ SH	Test istatistiği
K (n=6)	0,35 $\pm$ 0,007 ^{cdefB}	0,33 $\pm$ 0,01 ^{cdefAC}	0,35 $\pm$ 0,004 ^{bcdefB}	t<-11,37
Bİ (n=6)	0,33 $\pm$ 0,007 ^{acdefBC}	0,29 $\pm$ 0,008 ^{cdefAC}	0,23 $\pm$ 0,011 ^{acdefAB}	
BC (n=6)	0,23 $\pm$ 0,008 ^{abdefBC}	0,19 $\pm$ 0,007 ^{abdefAC}	0,13 $\pm$ 0,007 ^{abfAB}	
A-MKH (n=6)	0,18 $\pm$ 0,008 ^{abcfC}	0,15 $\pm$ 0,01 ^{abcfC}	0,11 $\pm$ 0,007 ^{abfAB}	p<0,05
G-MKH (n=6)	0,18 $\pm$ 0,011 ^{abcfC}	0,14 $\pm$ 0,008 ^{abcfC}	0,10 $\pm$ 0,008 ^{abfAB}	
MKH+B (n=6)	0,13 $\pm$ 0,008 ^{abcdeC}	0,10 $\pm$ 0,007 ^{abcdeC}	0,06 $\pm$ 0,006 ^{abcdeAB}	
Test istatistiği	F<104,3 p<0,05	F<99,1 p<0,05	F<183,3 p<0,05	

Deneklerin elektroensefolagram parietal genlik verileri grup içinde K grubunda HÖ verilerine göre HS' da düşüş yönündeki azalışı ve HS verilerine göre TS' da artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubu HÖ ve TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubu ve BC grubu grup içi HÖ verilerine göre HS' da düşüş yönündeki azalışı ve HS verilerine göre TS' da düşüş yönünde azalışı ile HÖ verilerine göre TS' da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda HÖ verilerine göre HS' da ki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HS verileri ile TS farkları ile HÖ verilerine göre TS' da düşüş yönünde azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında parietal EEG genlik verilerinin HÖ farkları K grubuna göre diğer gruplarda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HS verilerine göre gruplar arasındaki veriler incelendiğinde K grubuna göre Bİ grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). TS gruplar arası verileri incelendiğinde K grubuna göre diğer gruplarda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). BC grubuna

göre A-MKH grubu ve G-MKH grubundaki farklar düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,07/\pm 0,28$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.45. Deneklerin EEG parietal minimum verileri (5-100Hz)

Parietal Minimum verileri (mV)						
Gruplar	HÖ X $\pm$ SH	HS X $\pm$ SH	TS X $\pm$ SH	Test İstatistiği		
K (n=6)	-0,19 $\pm$ 0,011 ^{cdef}	-0,18 $\pm$ 0,009 ^{cdef}	-0,18 $\pm$ 0,011 ^{bcdef}	t<-8,6 p<0,05		
Bİ (n=6)	-0,17 $\pm$ 0,08 ^{defC}	-0,15 $\pm$ 0,006 ^{acdefC}	-0,11 $\pm$ 0,11 ^{acdefAB}			
BC (n=6)	-0,14 $\pm$ 0,078 ^{adefBC}	-0,10 $\pm$ 0,006 ^{abefAC}	-0,06 $\pm$ 0,010 ^{aAB}			
A-MKH (n=6)	-0,10 $\pm$ 0,005 ^{abBC}	-0,07 $\pm$ 0,009 ^{abcAC}	-0,05 $\pm$ 0,007 ^{abAB}			
G-MKH (n=6)	-0,10 $\pm$ 0,009 ^{abcC}	-0,06 $\pm$ 0,013 ^{abc}	-0,06 $\pm$ 0,021 ^{aA}			
MKH+B (n=6)	-0,08 $\pm$ 0,009 ^{abcBC}	-0,05 $\pm$ 0,005 ^{abcAC}	-0,02 $\pm$ 0,003 ^{abAB}			
Test İstatistiği	F<24,5 p<0,05	F<35,2 p<0,05	F<21 p<0,05			

Deneklerin elektroensefolagram parietal minimum grup içi verileri K grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda HÖ ile HS verilerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda HÖ ile HS verileri, HS ile TS verileri ve HÖ ile TS verilerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubunda HÖ ile HS verileri, HS ile TS verileri ve HÖ ile TS verilerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubunda HÖ verilerine göre HS verileri daha düşük olmasına karşın ve HS verilerine göre TS farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). MKH+B grubunda HÖ verilerine göre HS' da ki farklar ve TS verileri ile HS farkları ve HÖ verilerine göre TS' da düşüş yönünde azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında parietal EEG minimum verilerinin HÖ farkları K grubuna göre Bİ ve BC grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubuna göre BC grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p<0,05$). BC grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B

grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubu farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HS verilerine göre gruplar arasındaki veriler incelendiğinde K grubuna göre diğer gruplarda daha düşük düzeydeki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük düzeyde olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). TS gruplar arası verileri incelendiğinde K grubuna göre diğer gruplarda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre A-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Bİ grubunda göre BC grubu ve G-MKH grubunda ki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,07/\pm 0,53$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.46. Deneklerin EEG parietal maksimum verileri (5-100Hz)

Parietal Maksimum verileri (mV)				
Gruplar	HÖ X $\pm$ SH	HS X $\pm$ SH	TS X $\pm$ SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,16 $\pm$ 0,013 ^{cdefB}	0,15 $\pm$ 0,012 ^{cdefA}	0,17 $\pm$ 0,011 ^{cdef}	t<3,32
Bİ (n=6)	0,15 $\pm$ 0,006 ^c	0,14 $\pm$ 0,005 ^{cdef}	0,11 $\pm$ 0,014 ^{acdefA}	
BC (n=6)	0,09 $\pm$ 0,01 ^{abf}	0,09 $\pm$ 0,003 ^{abfC}	0,06 $\pm$ 0,004 ^{abB}	
A-MKH (n=6)	0,07 $\pm$ 0,004 ^{ab}	0,08 $\pm$ 0,006 ^{abC}	0,05 $\pm$ 0,008 ^{abB}	p<0,05
G-MKH (n=6)	0,07 $\pm$ 0,005 ^{abC}	0,07 $\pm$ 0,008 ^{ab}	0,06 $\pm$ 0,006 ^{abA}	
MKH+B (n=6)	0,05 $\pm$ 0,008 ^{abc}	0,05 $\pm$ 0,007 ^{abc}	0,04 $\pm$ 0,003 ^{ab}	AD
Test istatistiği	F<28,3 p<0,05	F<25,1 p<0,05	F<29 p<0,05	

Deneklerin elektroensefolagram parietal maksimum grup içi verileri K grubunda HÖ verilerine göre HS verileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubunda HS verilerine göre TS' da ve HÖ verilerine göre TS verileri farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda HÖ ile HS verileri ve HS verileri ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda HÖ verilerine göre TS verilerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubunda HÖ ile HS verileri ve HÖ ile TS verileri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda HS ile TS verilerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubunda HÖ ile HS verileri ve HÖ ile HS verileri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HS ile TS verileri arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubunda HÖ ile HS verileri ve HS ile TS verileri arasında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HÖ verileri ile TS' da düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). MKH+B grubunda HÖ ile HS, HS ile TS ve HÖ ile TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında parietal EEG maksimum verilerinin HÖ farkları K grubuna göre Bİ grubunda anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu ve G-MKH grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre ve MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubu farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HS verilerine göre gruplar arasındaki veriler incelendiğinde K grubu ve Bİ grubuna göre diğer gruplarda daha düşük düzeydeki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubunda düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük düzeyde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük düzeyde olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). TS gruplar arası verileri incelendiğinde K grubu ve Bİ grubuna göre diğer gruplarda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,08/\pm 0,53$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.47. Deneklerin EEG parietal güç verileri (5-100Hz)

Parietal Güç verileri (mV)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X $\pm$ SH	<u>HS</u> X $\pm$ SH	<u>TS</u> X $\pm$ SH	Test İstatistiği
K (n=6)	2,66 $\pm$ 0,24 ^{bcef}	2,43 $\pm$ 0,11 ^{bcd}	2,58 $\pm$ 0,30 ^{bce}	AD
Bİ (n=6)	5,91 $\pm$ 0,67 ^{afB}	4,85 $\pm$ 0,42 ^{aeA}	5,68 $\pm$ 0,47 ^{acdef}	t<16,14 p<0,05
BC (n=6)	5,50 $\pm$ 0,98 ^{afC}	4,96 $\pm$ 0,50 ^{aeC}	0,70 $\pm$ 0,28 ^{abAB}	
A-MKH (n=6)	4,30 $\pm$ 0,72 ^{fBC}	5,16 $\pm$ 0,55 ^{aeAC}	1,55 $\pm$ 0,26 ^{bAB}	
G-MKH (n=6)	5,88 $\pm$ 0,43 ^{af}	2,70 $\pm$ 0,40 ^{bcd}	0,65 $\pm$ 0,21 ^{ab}	AD
MKH+B (n=6)	8,93 $\pm$ 0,30 ^{abcdeBC}	5,23 $\pm$ 0,49 ^{aeAC}	1,86 $\pm$ 0,33 ^{bAB}	t<16,14 p<0,05
Test istatistiği	F<11,4 p<0,05	F<8,6 p<0,05	F<33,4 p<0,05	

Deneklerin elektroensefolagram parietal güç grup içi verileri K grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda HÖ ile TS verileri ve HS ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda HÖ verilerine göre HS verilerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubunda HÖ ile HS verileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda HÖ ile TS verileri ve HS ile TS verilerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubunda HÖ ile HS verileri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubunda HS ile TS verileri ve HÖ ile TS verileri arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubundaki HÖ ile TS, HÖ ile TS ve HS ile TS farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). MKH+B grubunda HÖ ile HS, HS ile TS ve HÖ ile TS verilerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında parietal EEG güç verilerinin HÖ farkları K grubuna göre A-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu ve G-MKH grubunda

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu ve G-MKH grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HS verilerine göre gruplar arasındaki veriler incelendiğinde K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubuna göre G-MKH grubu verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$) Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubuna göre G-MKH grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre G-MKH grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). TS gruplar arası verileri incelendiğinde K grubuna göre A-MKH grubu ve MKH+B grubu farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu ve G-MKH grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre diğer gruplarda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,28/\pm 2,44$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.48. Deneklerin EEG oksipital genlik verileri (5-100Hz)

Oksipital Genlik verileri (mV)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X ±SH	<u>HS</u> X ±SH	<u>TS</u> X ±SH	Test İstatistiği
K (n=6)	0,41±0,008^{bc}	0,40±0,01^{bf}	0,41±0,005^{bc}	AD t<23,7 p<0,05
Bİ (n=6)	0,36±0,006^{acefBC}	0,32±0,01^{aceAC}	0,24±0,008^{acdefAB}	
BC (n=6)	0,47±0,004^{abdefBC}	0,42±0,005^{bdefAC}	0,45±0,006^{abdefAB}	
A-MKH (n=6)	0,40±0,009^{cBC}	0,36±0,007^{cAC}	0,38±0,007^{bcAB}	
G-MKH (n=6)	0,42±0,009^{bcBC}	0,38±0,008^{bcAC}	0,41±0,008^{bcAB}	
MKH+B (n=6)	0,42±0,008^{bcBC}	0,35±0,007^{acAC}	0,40±0,006^{bcAB}	
Test istatistiği	F<13,6 p<0,05	F<10,9 p<0,05	F<65,9 p<0,05	

Grup içi farkları hasar öncesi, hasar sonrası ve tedavi sonrası farkları göstermektedir (HÖ: A, HS: B, TS: C)

Gruplar arası fakları a, b, c, d, e, f harfleri göstermektedir.

(HÖ: hasar öncesi, HS: hasar sonrası, TS: tedavi sonrası)

Deneklerin elektroensefolagram oksipital genlik grup içi verileri K grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubunda HÖ ile HS verileri, HS ile TS verileri ve HÖ ile TS verilerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubunda HÖ ile HS verileri, HÖ ile TS verilerindeki düşüş ve HS verileri ile TS verilerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubunda HÖ ile HS verileri, HÖ ile TS verilerindeki düşüş ve HS verileri ile TS verilerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubunda HÖ ile HS verileri, HÖ ile TS verilerindeki düşüş ve HS verileri ile TS verilerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). MKH+B grubunda HÖ ile TS verileri, HÖ ile HS verilerindeki düşüş ve HS verileri ile TS verilerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında oksipital EEG genlik verilerinin HÖ farkları K grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). K grubuna göre Bİ grubunda daha düşük ve BC grubunda daha yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu ve G-MKH grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu HÖ verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). HS verilerine göre gruplar arasındaki

veriler incelendiğinde K grubuna göre Bİ grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubunda düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubuna göre BC grubu ve G-MKH grubu verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu ve G-MKH grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre A-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu HS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

TS gruplar arası verileri incelendiğinde K grubuna göre Bİ grubunda düşük düzeyde ve BC grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p>0,05$). K grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,01/\pm 0,02$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.49. Deneklerin EEG oksipital minimum verileri (5-100Hz)

Oksipital Minimum verileri (mV)				
Gruplar	HÖ X $\pm$ SH	HS X $\pm$ SH	TS X $\pm$ SH	Test İstatistiği
K (n=6)	-0,25 $\pm$ 0,009 ^{defBC}	-0,22 $\pm$ 0,009 ^{dAC}	-0,22 $\pm$ 0,008 ^{tAB}	t<-9,23
Bİ (n=6)	-0,23 $\pm$ 0,01 ^{defB}	-0,21 $\pm$ 0,008 ^A	-0,23 $\pm$ 0,01 ^f	p<0,05
BC (n=6)	-0,27 $\pm$ 0,008 ^{abdef}	-0,25 $\pm$ 0,01 ^{def}	-0,26 $\pm$ 0,01 ^{def}	AD
A-MKH (n=6)	-0,17 $\pm$ 0,007 ^{abc}	-0,17 $\pm$ 0,01 ^{ac}	-0,18 $\pm$ 0,01 ^c	
G-MKH (n=6)	-0,15 $\pm$ 0,01 ^{abcBC}	-0,17 $\pm$ 0,01 ^{cA}	-0,18 $\pm$ 0,01 ^{cA}	t<5,01 p<0,05
MKH+B (n=6)	-0,16 $\pm$ 0,01 ^{abc}	-0,17 $\pm$ 0,01 ^c	-0,15 $\pm$ 0,007 ^{abc}	AD
Test İstatistiği	F<14,7 p<0,05	F<7,5 p<0,05	F<9,2 p<0,05	

Deneklerin elektroensefolagram oksipital minimum grup içi verileri K grubundaki HÖ ile HS, HS ile TS ve HÖ ile TS verilerinin azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubunda HÖ ile TS verileri, HS ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubu HÖ ile HS verilerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubunda ve A-MKH grubunda HÖ ile

HS verileri, HÖ ile TS verileri ve HS verileri ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$). G-MKH grubunda HÖ ile HS verileri, HÖ ile TS verilerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HS verileri ile TS verileri farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). MKH+B grubunda HÖ ile HS verileri, HÖ ile TS verileri ve HS verileri ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında oksipital EEG minimum verilerinin HÖ farkları K grubu ve Bİ grubuna göre BC grubunda düşük düzeyde ve A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p>0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu HÖ verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). HS verilerine göre gruplar arasındaki veriler incelendiğinde K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) ve A-MKH grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu HS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). TS gruplar arası verileri incelendiğinde K grubuna göre MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubuna göre Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu ve G-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubuna göre MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu ve G-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,020/\pm 0,055$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.50. Deneklerin EEG oksipital maksimum verileri (5-100Hz)

Oksipital Maksimum verileri (mV)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X ±SH	<u>HS</u> X ±SH	<u>TS</u> X ±SH	Test istatistiği
K (n=6)	0,20±0,008^{ef}	0,21±0,007^C	0,19±0,005^{fB}	t<19,01 p<0,05
Bİ (n=6)	0,22±0,01^e	0,23±0,009^{fC}	0,22±0,008^{fB}	
BC (n=6)	0,19±0,01^{efB}	0,17±0,01^{beA}	0,18±0,01^{ef}	
A-MKH (n=6)	0,22±0,009^{eBC}	0,19±0,01^{AC}	0,21±0,01^{fAC}	
G-MKH (n=6)	0,27±0,01^{abcBC}	0,20±0,007^{AC}	0,23±0,007^{efAC}	
MKH+B (n=6)	0,25±0,009^B	0,18±0,01^{bAC}	0,26±0,01^{abcHO}	
Test istatistiği	F<7,56 p<0,05	F<3,54 p<0,05	F<8,76 p<0,05	

Deneklerin elektroensefolagram oksipital maksimum grup içi verileri K grubundaki HÖ ile HS ve HÖ ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). HS ile TS verileri arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bİ grubunda HS' na göre TS' da düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HÖ ile HS ve HÖ ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). BC grubunda HÖ verilerine göre HS verilerinde düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HÖ ile HS verileri arasında düşüşe karşın ve HS verileri ile TS verileri arasındaki artışa karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubunda HÖ verilerine göre HS' da düşük düzeyde ve TS verilerinin tekrar artış yönünde değişimi ve HÖ ile TS farkı düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubunda HÖ verilerine göre HS' da düşük düzeyde ve HS verilerinin tekrar artış yönünde değişimi ve HÖ ile HS farkı düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). MKH+B grubunda HÖ ile HS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). HÖ ile TS verileri arasında düşük düzeyde gerçekleşirken HS verileri ile TS verileri arasında artış yönünde yükselişi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Gruplar arasında oksipital EEG maksimum verilerinin HÖ farkları K grubu ve Bİ grubuna göre BC grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubundaki fark yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubu HÖ verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). HS verilerine göre gruplar arasındaki veriler incelendiğinde K grubuna göre diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ

grubuna göre A-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubu ve G-MKH grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). TS gruplar arası verileri incelendiğinde K grubu ve Bİ grubuna göre MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubu ve Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu ve G-MKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). BC grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki veriler düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubu verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu verileri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,013/\pm 2,81$ arasında hesaplandı.

Tablo 4.51. Deneklerin EEG oksipital güç verileri (5-100Hz)

Oksipital Güç verileri (mV)				
Gruplar	<u>HÖ</u> X $\pm$ SH	<u>HS</u> X $\pm$ SH	<u>TS</u> X $\pm$ SH	Test istatistiği
K (n=6)	12,66 $\pm$ 0,42 ^{bd}	12,71 $\pm$ 0,37 ^{bd}	12,68 $\pm$ 0,42 ^{bd}	AD
Bİ (n=6)	25,36 $\pm$ 0,97 ^{acdef}	25,03 $\pm$ 0,92 ^{acdef}	25,03 $\pm$ 0,85 ^{acdef}	
BC (n=6)	11,80 $\pm$ 1,14 ^{bdf}	11,35 $\pm$ 2,67 ^{bd}	11,85 $\pm$ 2,81 ^{bd}	
A-MKH (n=6)	3,10 $\pm$ 0,26 ^{abcef}	2,95 $\pm$ 0,27 ^{abcef}	3,08 $\pm$ 0,27 ^{abcef}	
G-MKH (n=6)	12,83 $\pm$ 0,38 ^{bHO}	13,76 $\pm$ 0,31 ^{bdAC}	12,90 $\pm$ 0,38 ^{bHO}	t<9,83
MKH+B (n=6)	14,76 $\pm$ 0,34 ^{bcHOC}	13,51 $\pm$ 0,33 ^{bdAC}	14,41 $\pm$ 0,30 ^{bdAB}	p<0,05
Test istatistiği	F<109,9 p<0,05	F<121,2 p<0,05	F<115,7 p<0,05	

Deneklerin elektroensefolagram oksipital grup içi güç verileri K grubu, Bİ grubu, BC grubu ve A-MKH grubunda HÖ ile HS, HS ile TS ve HÖ ile TS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). G-MKH grubunda HÖ verilerine göre HS’ da yüksek düzeyde ve TS verilerinin tekrar düşüş yönünde değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HÖ ile TS farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). MKH+B grubunda HÖ ile HS ve HÖ ile TS verileri arasında azalış yönünde HS ile TS verileri arasında artış yönündeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında oksipital EEG güç verilerinin HÖ farkları K grubuna göre Bİ grubunda daha yüksek düzeyde ve A-MKH grubunda düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubuna göre BC grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda farklar düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubunda düşük MKH+B grubundaki farklar yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre G-MKH grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubu ve MKH+B grubu HÖ verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). HS verilerine göre gruplar arasındaki veriler incelendiğinde K grubuna göre Bİ grubunda yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubunda düşük ve istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,05$), G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). TS gruplar arası verileri incelendiğinde K grubuna göre Bİ grubunda yüksek ve A-MKH grubunda düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). K grubuna göre BC grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Bİ grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre A-MKH grubunda düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BC grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubundaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). A-MKH grubuna göre G-MKH grubu ve MKH+B grubunda yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). G-MKH grubuna göre MKH+B grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Verilerin SD aralığı $\pm 0,73/\pm 2,81$ arasında hesaplandı.

4.5. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Deneklerin deney protokolü sonunda elde edilen siyatik sinir örnekleri histopatolojik olarak elde edilen veriler kaydedilerek gruplar arası karşılaştırılmalı olarak tablo 4.51’de ve Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de sunuldu.

Kontrol grubu: Siyatik sinir dokularının histopatolojik incelenmesinde, normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1- 4.2).

Borik Asit İntakt grubu: Siyatik sinir dokularının histopatolojik incelenmesinde, normal histolojik görünümde olduğu belirlendi (Şekil 4.3-4.4).

Borik Cerrahi grubu: Siyatik sinir dokularının histopatolojik incelenmesinde, nöronlarda çok şiddetli düzeyde dejenerasyon ve nekroz, çok şiddetli düzeyde demiyelinizasyon, çok şiddetli düzeyde aksonal atrofi, lopcuklarda genişleme, damarlarda dilatasyon gözlemlendi (Şekil 4.5-4.6).

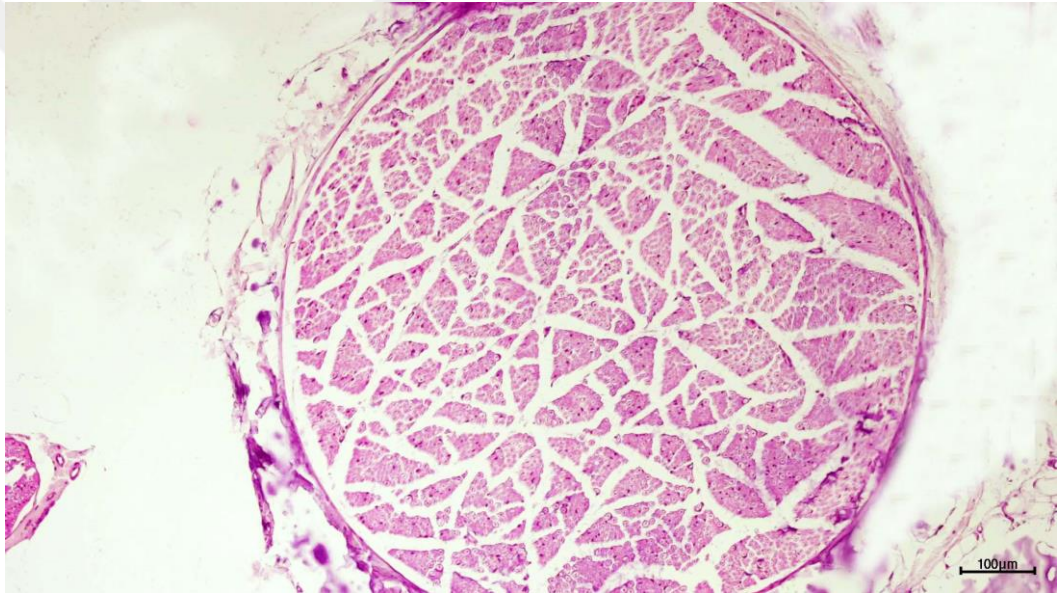
Akut MKH grubu: Siyatik sinir dokularının histopatolojik incelenmesinde, nöronlarda orta düzeyde dejenerasyon ve nekroz, orta düzeyde demiyelinizasyon, orta düzeyde aksonal atrofi, nöron boşluklarında genişleme, damarlarda dilatasyon ve hiperemi belirlendi (Şekil 4.7-4.8). Borik Cerrahi grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark ($p<0,05$) belirlendi.

Geç MKH grubu: Siyatik sinir dokularının histopatolojik incelenmesinde, nöronlarda şiddetli düzeyde dejenerasyon ve nekroz, şiddetli düzeyde demiyelinizasyon, şiddetli düzeyde aksonal atrofi, nöron aralıklarında şiddetli düzeyde genişleme ve damarlarda hiperemi tespit edildi (Şekil 4.9-4.10).

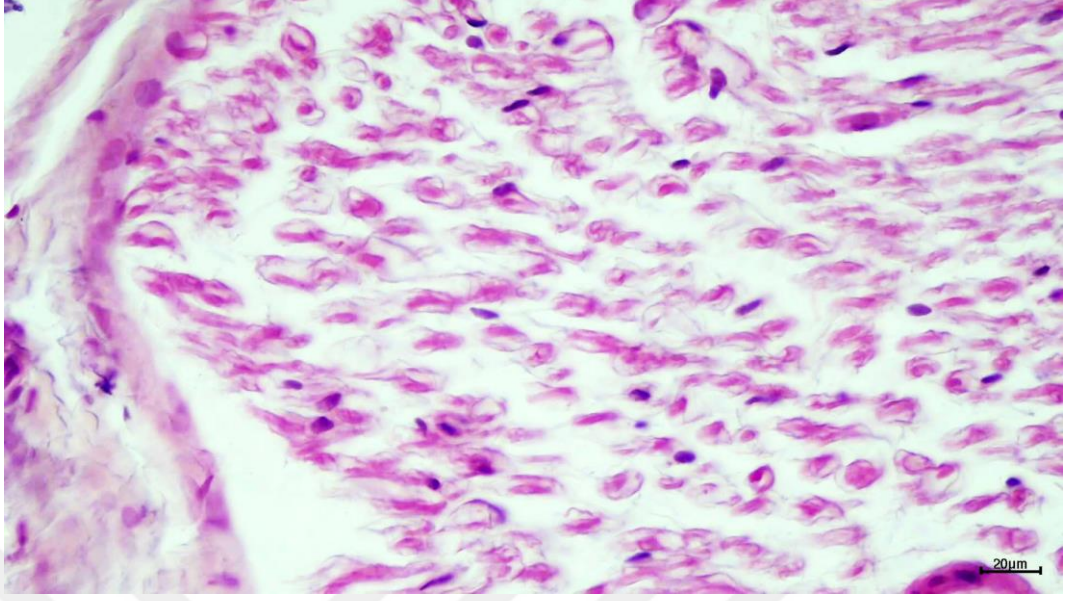
MKH+Borik Asit grubu: Siyatik sinir dokularının histopatolojik incelenmesinde, nöronlarda hafif düzeyde dejenerasyon, hafif düzeyde demiyelinizasyon ve damarlarda hiperemi görüldü (Şekil 4.11-4.12). Borik Cerrahi grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark ($p<0,05$) belirlendi. Histopatolojik bulgular tablo 1 de özetlendi.

Tablo 4.52. Siyatik sinir dokusunda gözlenen histopatolojik bulguların skorlanması

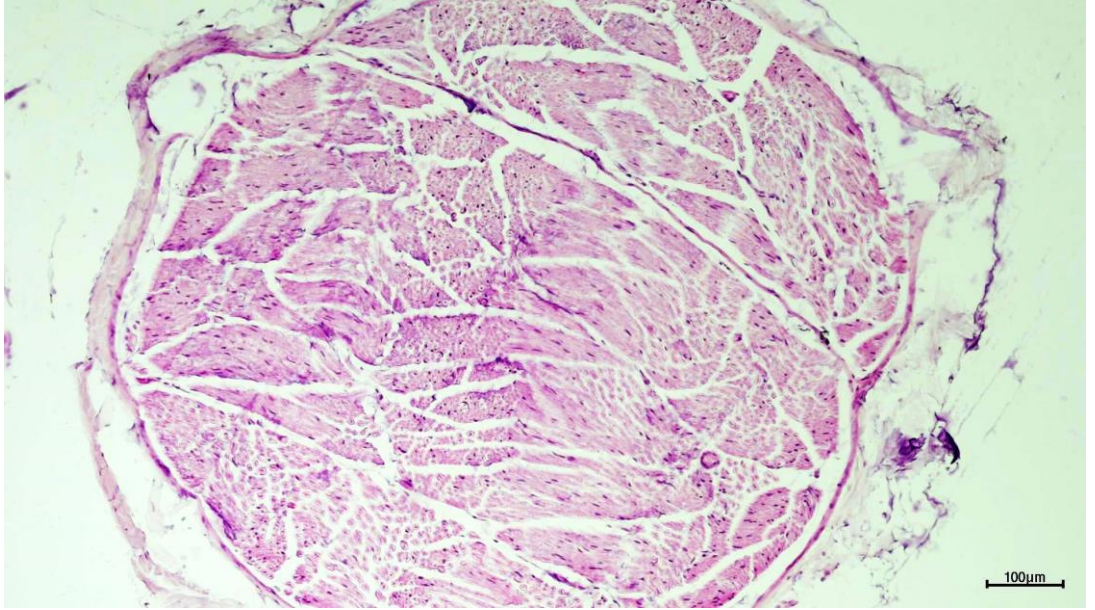
Gruplar	Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	Aksonal atrofi	Demiyelinizasyon
K (n=6)	-	-	-
Bİ (n=6)	-	-	-
BC (n=6)	++++	++++	++++
A-MKH (n=6)	++	++	++
G-MKH (n=6)	+++	+++	+++
MKH+B (n=6)	+	+	+



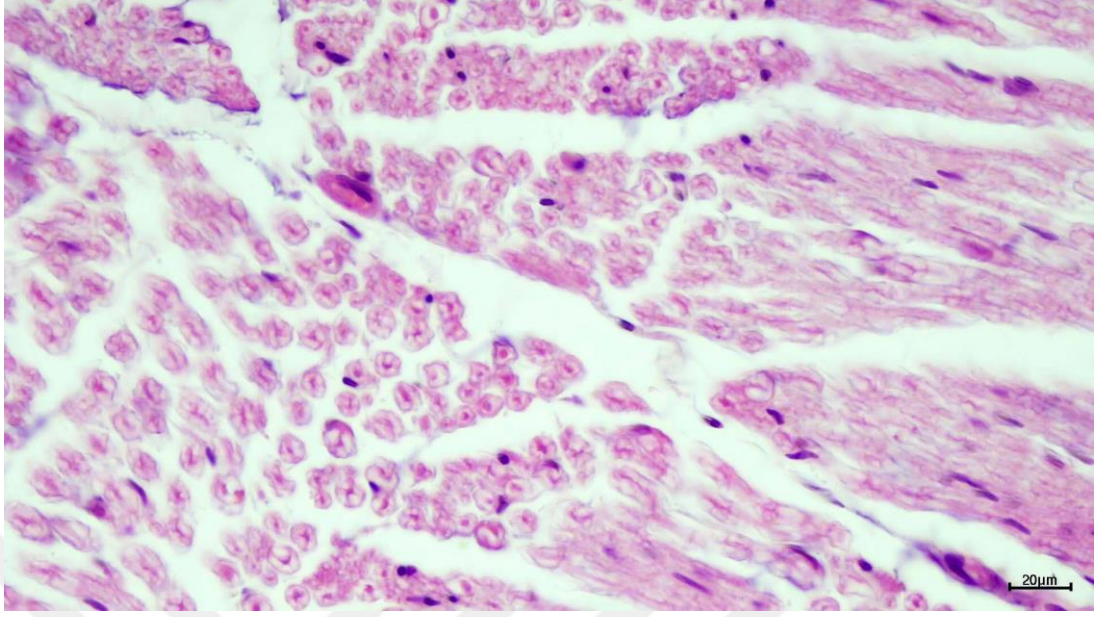
Şekil 4.9. Siyatik sinir doku, K grubu, normal histolojik görünüm, H&E, Bar: 100µm.



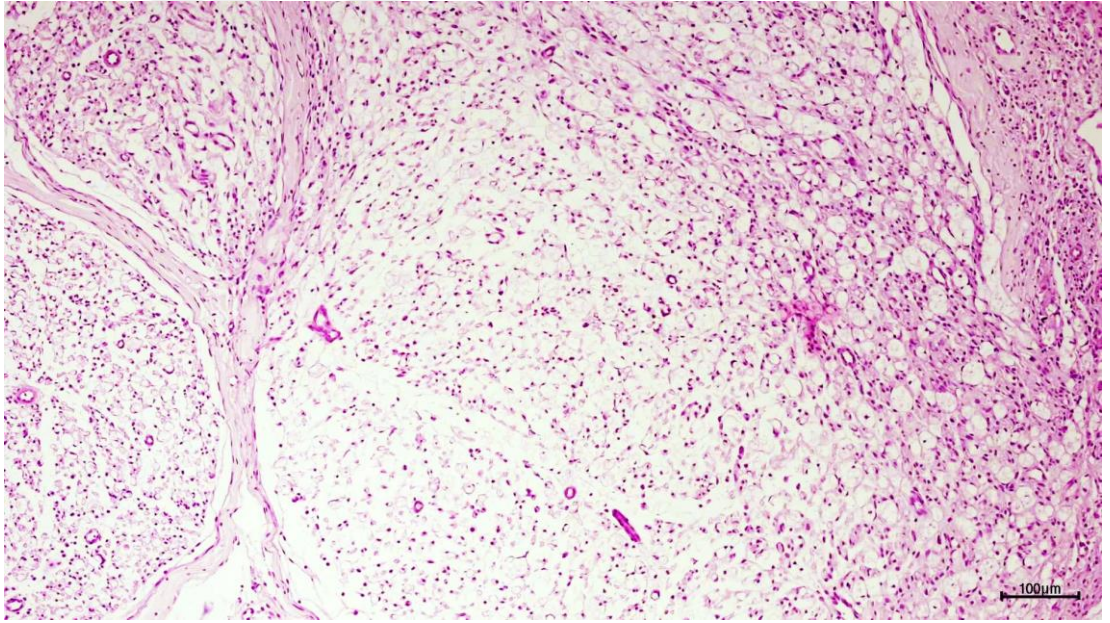
Şekil 4.10. Siyatik sinir doku, K grubu, normal histolojik görünüm, H&E, Bar: 20µm
(H&E: Hematoksilen ve Eozin boyama)



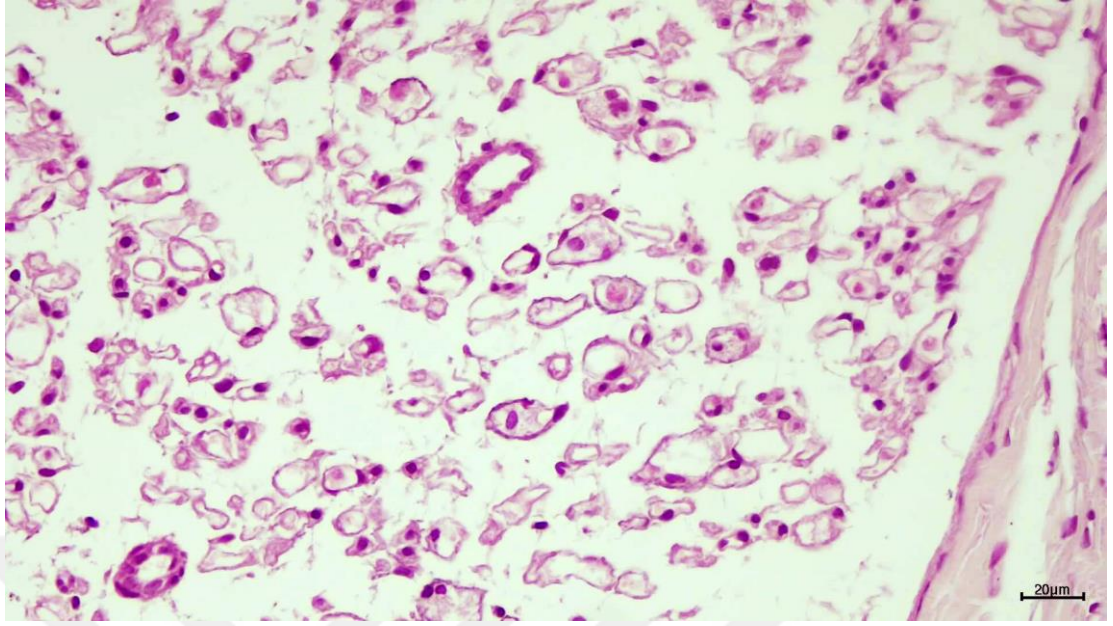
Şekil 4.11. Siyatik sinir doku, Bİ grubu, normal histolojik görünüm, H&E, Bar: 100µm.



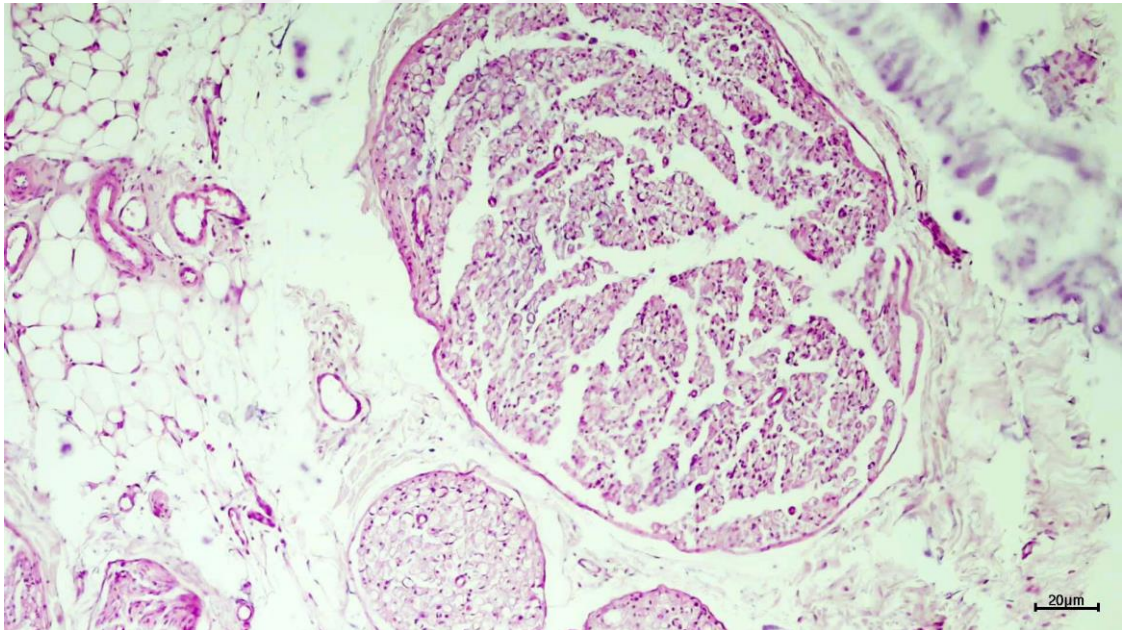
Şekil 4.12. Siyatik sinir doku, Bİ grubu, normal histolojik görünüm, H&E, Bar: 20µm.



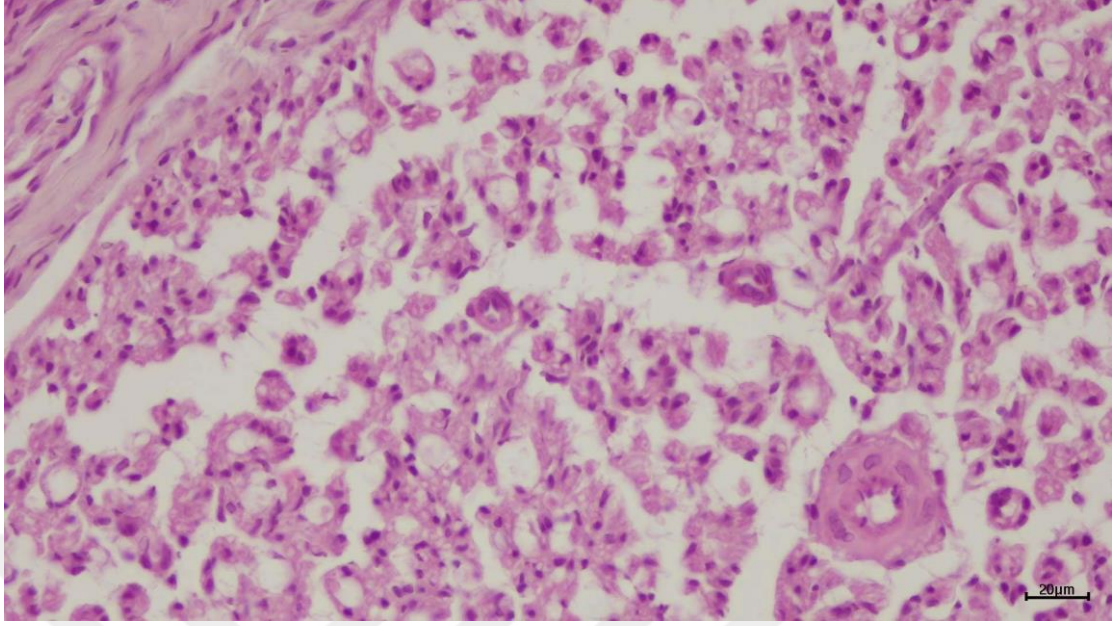
Şekil 4.13. Siyatik sinir doku, BC grubu, şiddetli düzeyde nöronlarda dejenerasyon ve nekroz, H&E, Bar: 100µm.



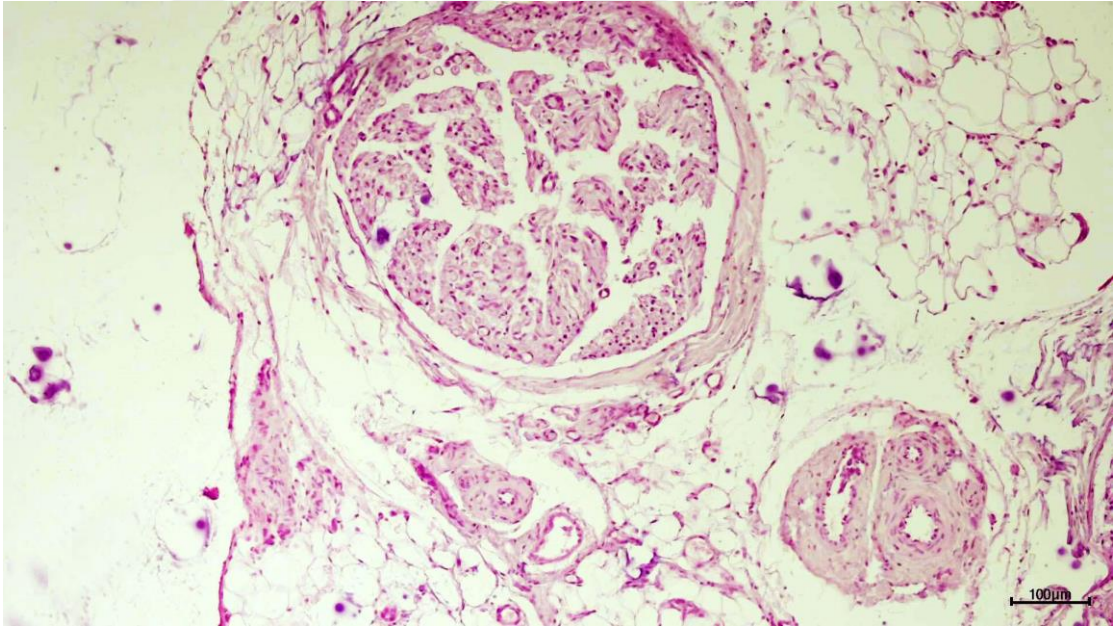
Şekil 4.14. Siyatik sinir doku, BC grubu, şiddetli düzeyde nöronlarda dejenerasyon ve nekroz, damarlarda dilatasyon, nöronal aralıklarda genişleme, H&E, Bar: 20µm.



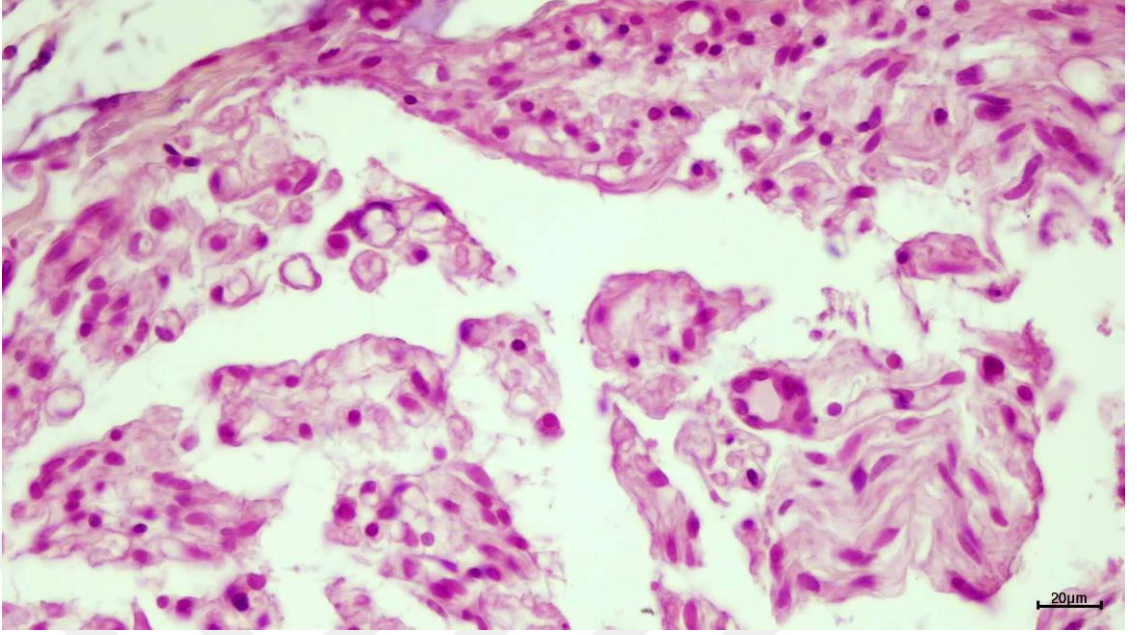
Şekil 4.15. Siyatik sinir doku, A-MKH grubu, nöronlarda orta düzeyde dejenerasyon ve nekroz, sinirler arası aralıkta genişleme, H&E, Bar: 100µm.



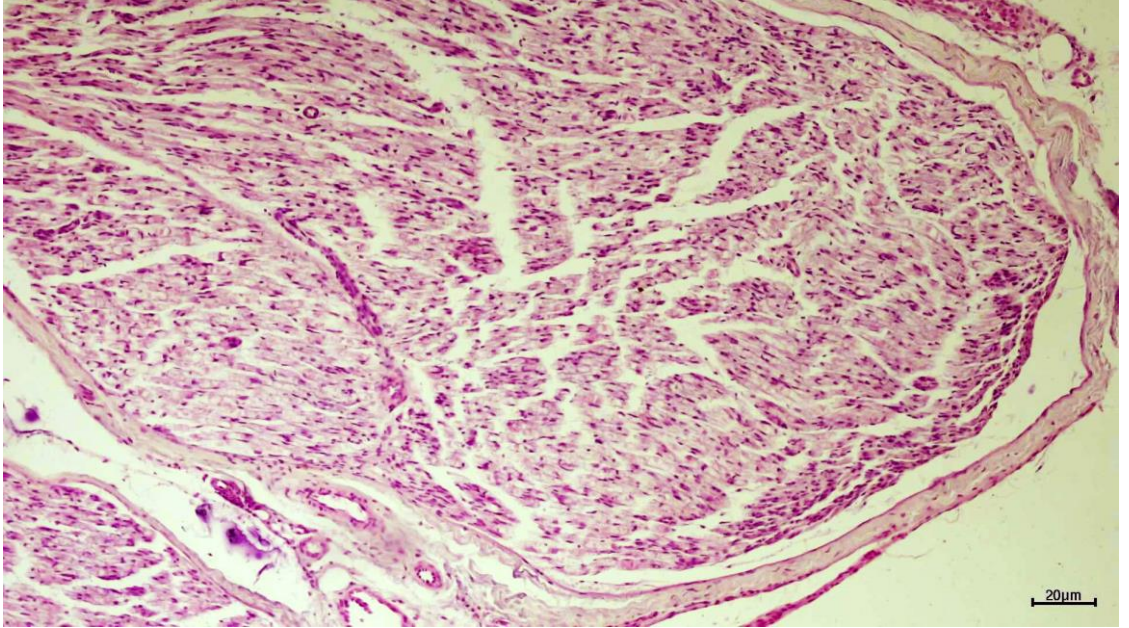
Şekil 4.16. Siyatik sinir doku, A-MKH grubu, nöronlarda orta düzeyde dejenerasyon ve nekroz, sinirler arası aralıkta genişleme, H&E, Bar: 20µm.



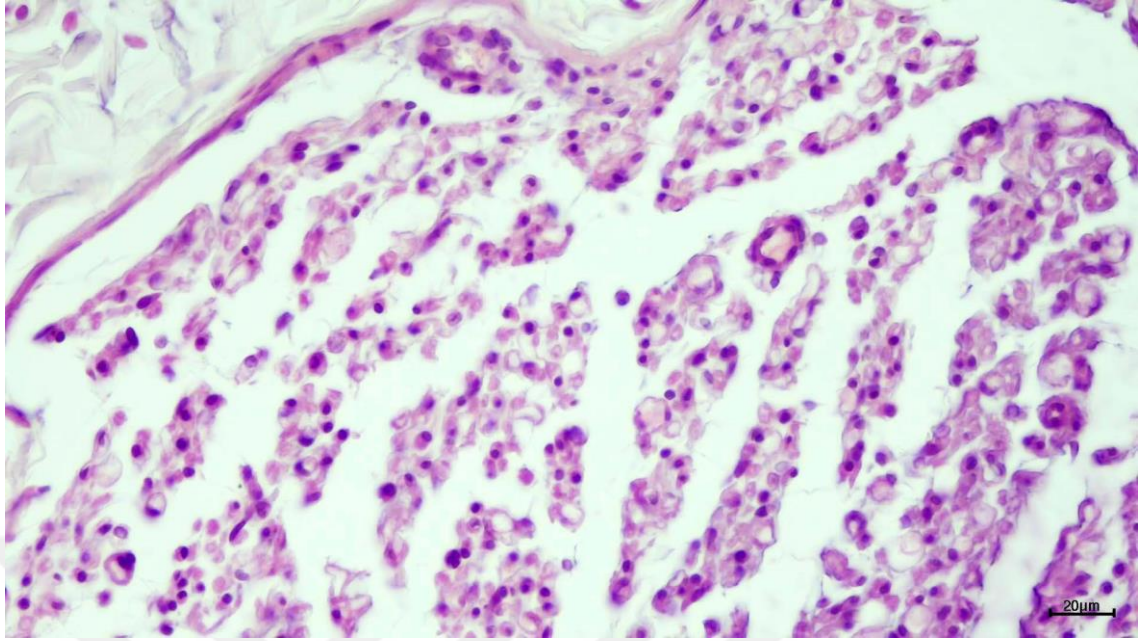
Şekil 4.17. Siyatik sinir doku, G-MKH grubu, nöronlarda orta düzeyde dejenerasyon ve nekroz, boşluklarda dilatasyon, H&E, Bar: 100µm.



Şekil 4.18. Siyatik sinir doku, G-MKH grubu, nöronlarda orta düzeyde dejenerasyon ve nekroz, boşluklarda dilatasyon, H&E, Bar: 20µm.



Şekil 4.19. Siyatik sinir doku, MKH+Borik Asit grup, hafif düzeyde dejenerasyon, H&E, Bar: 100µm.



Şekil 4.20. Siyatik sinir doku, MKH+Borik Asit grup, hafif düzeyde dejenerasyon, H&E, Bar: 20µm.

4.6. İMMUNOFLORESAN BULGULAR

Deneklerden deney protokolüne uygun alınan siyatik sinir örnekleri immunofloresan ölçümlenmeleri yapılarak elde edilen veriler kaydedilerek Tablo 4.52 ve Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17 ve Şekil 4.20 ile sunulmuştur

Kontrol grubu: Siyatik sinir dokularının immunofloresan yöntemle incelendiğinde, negatif apoptozis ekspresyonu olarak değerlendirildi (Şekil 4.13).

Borik Asit İntakt grubu: Siyatik sinir dokularının immunofloresan yöntemle incelendiğinde, negatif apoptozis ekspresyonu olarak değerlendirildi (Şekil 4.14).

Borik Cerrahi grubu: Siyatik sinir dokularının immunofloresan yöntemle incelendiğinde, çok şiddetli düzeyde apoptozis ekspresyonu belirlendi (Şekil 4.15).

Akut MKH grubu: Siyatik sinir dokularının immunofloresan yöntemle incelendiğinde, orta düzeyde apoptozis ekspresyonu belirlendi (Şekil 4.16). Borik Cerrahi grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark ($p<0,05$) belirlendi.

Geç MKH grubu: Siyatik sinir dokularının immunofloresan yöntemle incelendiğinde, şiddetli düzeyde apoptozis ekspresyonu görüldü (Şekil 4.17).

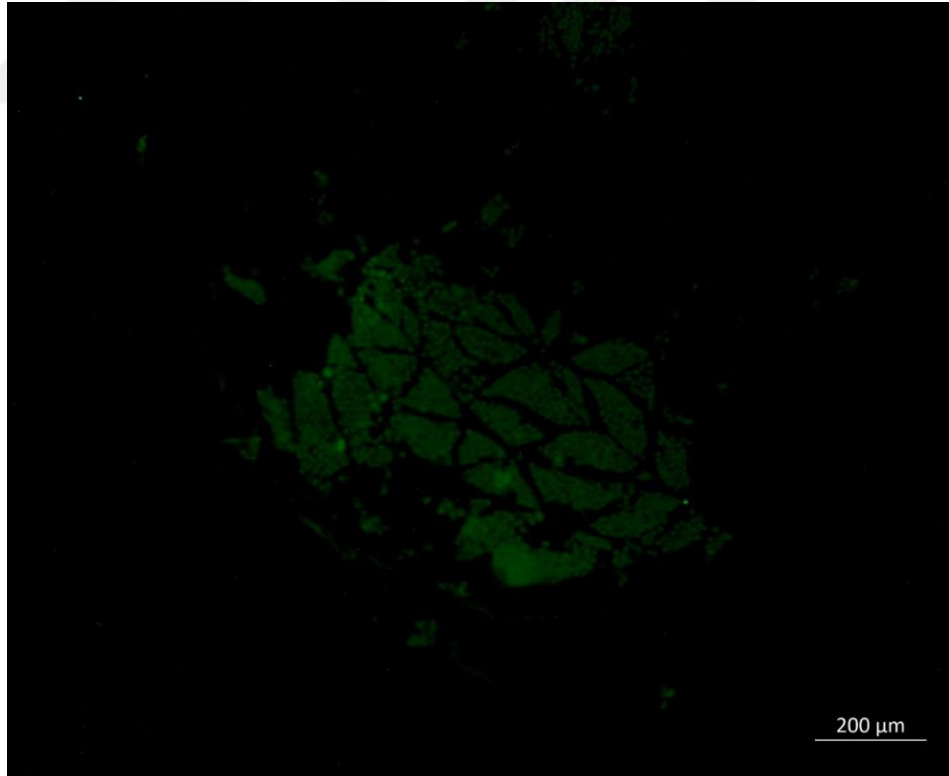
MKH+Borik Asit grubu: Siyatik sinir dokularının immunofloresan yöntemle incelendiğinde, hafif düzeyde apoptozis ekspresyonu tespit edildi (Şekil 4.18). Borik

Cerrahi grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark ($p<0,05$) belirlendi. İmmunofloresan bulgular tablo 1 de özetlendi.

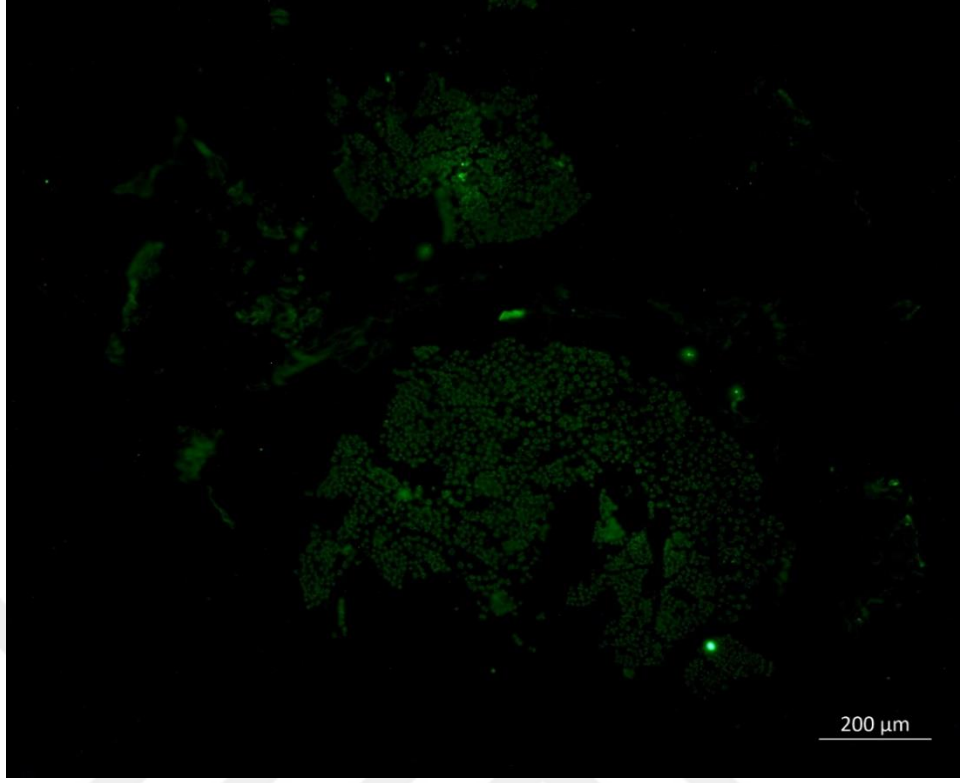
Tablo 4.53. Siyatik sinir dokusunda gözlenen İmmunofloresan bulguların skorlanması

Gruplar	Apoptozis X $\pm$ SD
K (n=6)	33,18$\pm$3,68^b
Bİ (n=6)	34,56$\pm$2,12^a
BC (n=6)	89,73$\pm$9,18^{abd}
A-MKH (n=6)	68,15$\pm$10,26^{abc}
G-MKH (n=6)	76,15$\pm$10,21^{abcd}
MKH+B (n=6)	49,12$\pm$10,84^{ec}

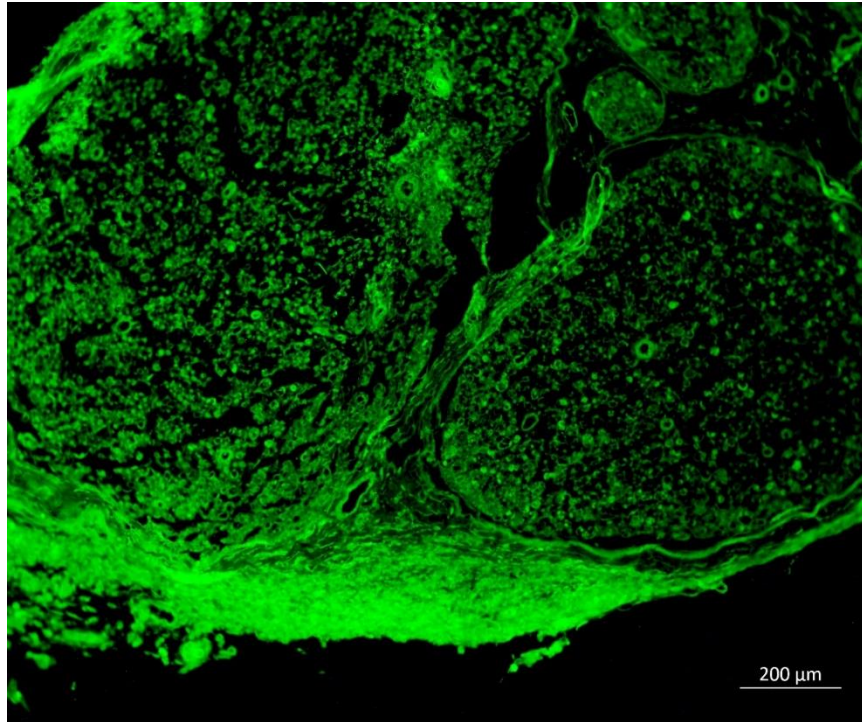
*a, b, c, d, e: Deney grupları arasındaki farklı harflere sahip ortalamalar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



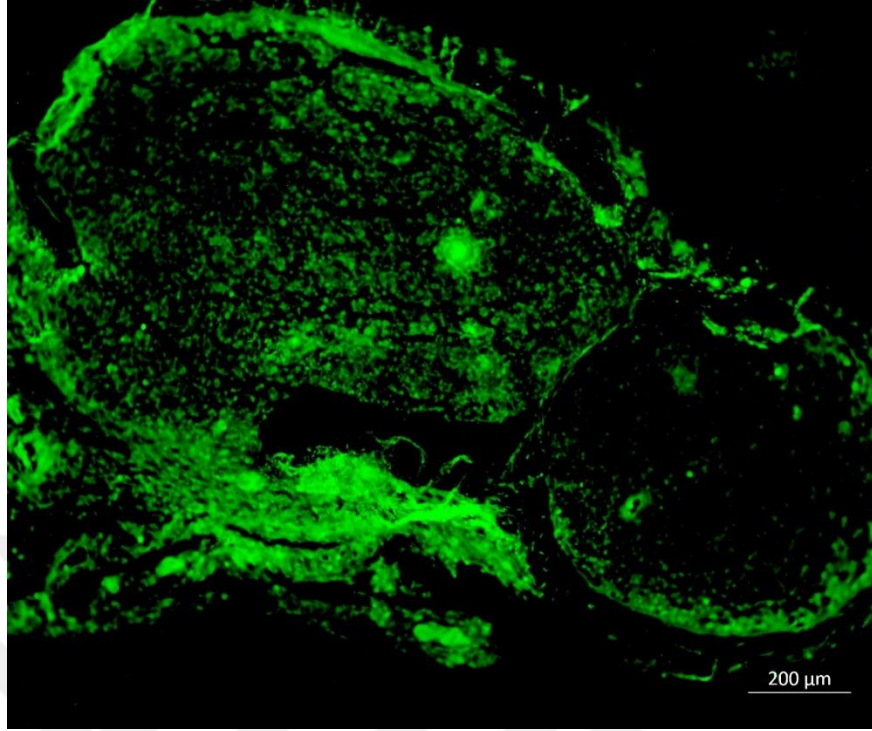
Şekil 4.21. Siyatik sinir doku, K grubu, negatif apoptozis ekspresyonu, IF-TUNEL, Bar: 200 μ m.



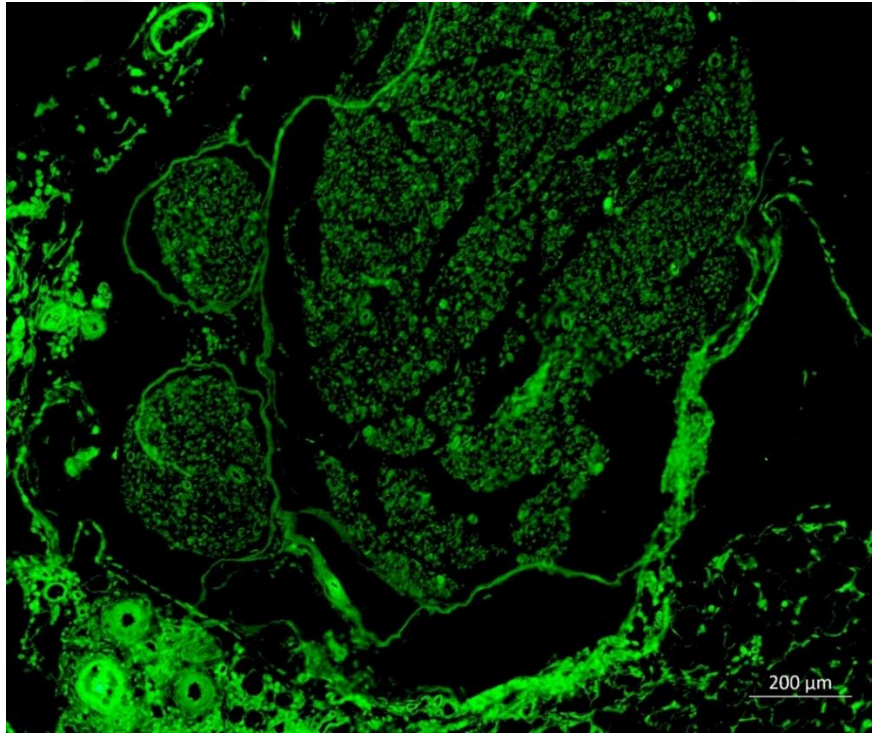
Şekil 4.22. Siyatik sinir doku, Bİ grubu, negatif apoptozis ekspresyonu, IF-TUNEL, Bar: 200µm.



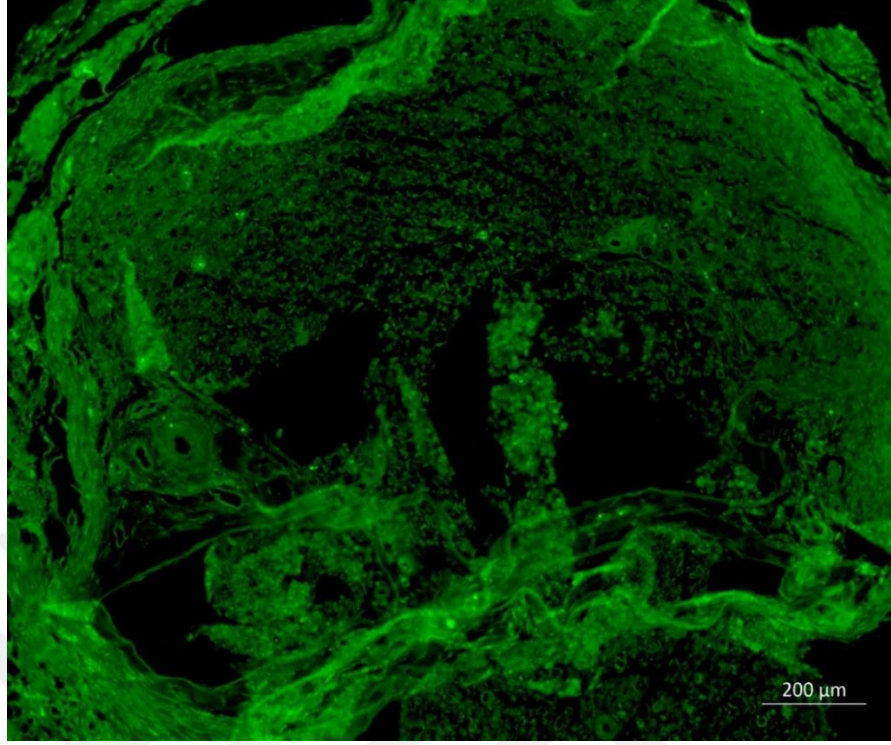
Şekil 4.23. Siyatik sinir doku, BC grubu, çok şiddetli düzeyde apoptozis ekspresyonu, IF-TUNEL, Bar: 200µm.



Şekil 4.24. Siyatik sinir doku, A-MKH grubu, orta düzeyde apoptozis ekspresyonu, IF-TUNEL, Bar: 200μm.



Şekil 4.25. Siyatik sinir doku, G-MKH grubu, orta düzeyde apoptozis ekspresyonu, IF-TUNEL, Bar: 200μm.



Şekil 4.26. Siyatik sinir doku, MKH+B grubu, hafif düzeyde apoptozis ekspresyonu, IF-TUNEL, Bar: 200μm.

5. TARTIŞMA

Deneysel olarak sıçanlarda siyatik sinir aksonunda hasar oluşturma ve sonrasında borik asit (sodyum tetraborat) ve MKH' lerinin tedavi edici etkisinin araştırıldığı bu çalışmada; yapısal (fizik profil özellikleri-nümerik veriler) ve fonksiyonel parametereler (beden derecesi, siyatik fonksiyon indeksi, denge testi, kavrama testi, kardiyovasküler ve elektrofizyolojik parametreler) ve apoptozis gelişimi üzerine etkisini belirleme amaçlı çalışmanın elde edilebilen tüm verileri, literatür bilgileriyle sırasıyla tartışılacaktır.

Deneysel modellerin oluşturulmasında, insan periferik sinirine benzerlik göstermesi nedeniyle ve rejenerasyonun oldukça etkin, hızlı, kolay ve ekonomik oluşu nedeniyle çoğunlukla rat siyatik siniri kullanılmaktadır. Rat siyatik sinirinin bir diğer avantajı da motor sinir fonksiyonlarının değerlendirilmesi nedeni ile özellikle tercih edilmektedir (Varejao ve ark, 2001). Bizde bu çalışmamızda; deneysel olarak oluşturulan siyatik sinir hasarında sinir doku iyileşmesi üzerine borik asit ve MKH' lerinin etkisini araştırmak için insana en yakın deneysel model olması ve özel donanımlı laboratuvar koşullarına gereksinimleri olmamaları nedeniyle denek olarak Wistar Albino cinsi sıçanları tercih ettik.

Sağlıklı sıçanların vücut ağırlıkları literatürde 250 gr-500 gr arasında olduğu belirtilmesine karşın bu çalışmada yer alan sıçanların vücut ağırlıkları 214 gr-319 gr olarak bulunmuştur (<https://acikders.ankara.edu.tr> Erişim Tarihi: 11 Şubat 2022).

Literatürde siyatik sinir hasarlanmasına yönelik çalışmalarda 4 hafta süreyle deney hayvanlarının vücut ağırlıklarında hasar öncesinden itibaren dört hafta boyunca zamana yayılan kilo artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiş, bu çalışmamızda deneysel siyatik sinir yaralanmasına bağlı olarak tüm gruplarda anlamlı kilo artışı

literatür ile paralellik göstermiştir (Kavlak, 2012; Türedi, 2017).

Sadece Borik asit uygulanan gruplarda anlamlı derecede Bİ grubunda %2 ve BC grubunda %8 oranında anlamlı vücut ağırlık artışı literatüre uygunluk göstermektedir (Yaren, 2011). A-MKH grubunda %12 düzeyindeki artış gruplar arasında en yüksek ağırlık artışıyken, G-MKH grubunda %4,5 ve MKH+B grubunda ise %8,7 artış olduğu tespit edildi ve MKH uygulanmasının kök hücre uygulanmayan gruplara oranla daha yüksek oranda ve anlamlı vücut ağırlığı artışı sağladığı görülmüştür. Kontrol grubu vücut ağırlığında görülen anlamlı düzeydeki farklılığın gelişim sürecinde olmalarından kaynaklandığını düşündürürken MKH transplantasyon uygulamasının ağırlık artışıdaki anlamlı fark oluşturmaması MKH'lerin metabolizmayı etkileme yönleri nedeniyle vücut ağırlığı artışına neden olduğu değerlendirilmiştir. Günümüzde MKH'lerin epigenetik etkinlikleri, obezite ve metabolik sendrom ile ilgili ilişkileri yeni yeni anlaşılmaktadır. Ayrıca metabolik sendrom ve obezite tedavisi çalışmalarında MKH'lerin adiposit üretiminde önemli bir kaynak oluşu ve güçlü potansiyel rolleri üzerine çalışmalar devam etmektedir (Kestane, 2020). Ayrıca kök hücre uygulamaları ve obezite çalışmalarında görülen ilerlemelere rağmen, adipogenezin oldukça karmaşık olduğu ve MKH'lerin adipogenezini etkileyen moleküler mekanizmaları halen tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Son çalışmalarda Hedgehog (hg) sinyal aktivasyonu ile MKH farklılaşmasını engelleyerek bu sinyal yolağının MKH adipogenezinde etkili rol aldığını göstermektedir (Kenichi Matsushita, 2016).

Literatürde deneysel siyatik sinir hasarlanma modeli çalışmalarda, borik asit uygulama üzerine çalışmalarda ve MKH transplantasyonu çalışmalarda sıçanların vücut uzunluğu ile ilgili verilere rastlanamamıştır. Bununla beraber farklı çalışmalarda araştırmacılar vücut boyu verilerine yer vermekte ve 4 hafta süreli çalışmalarda vücut boyunun değişiminin anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Gurbanlı, 2019). Bu çalışmada hasar öncesine göre hasar sonrasındaki vücut uzunluk değişimleri arasında K grubu, Bİ grubu ve BC grubunda istatistiksel olarak artış yönündeki anlamlı iken vücut uzunluğunun düşük düzeyde artışının sıçanların gelişim sürecinde olmalarından kaynaklandığını düşündürmekte, kök hücre uygulanan gruplarda vücut uzunluğu farkları anlamlı bulunmadır.

Yapılan bir çalışmada kök hücre transplantasyonu sonrasında beden kitle indeksinde düşüş yönünde azalma olduğu belirtilmiştir (Masumi, 2017). Hasarlı siyatik sinir

bölgesine kök hücre transplantasyonu sonrasında beden kitle indeksi ile ilgili literatürde herhangi bir veriye ulaşılammıştır. Beden kitle indekslerini karşılaştırdığımızda Gruplar arası farklar kontrol grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B gruplarında cerrahi sonrası azalan beden kitle indeks değerlerinin hasar sonrasına doğru günlerde sürekli artışı anlamlıdır. Cerrahi uygulama yapılan gruplarda yaralanma sonrasındaki iyileşme sürecinde kilo kaybı yaşanması bu düşüşü açıklarken, iyileşme sonrasında vücut ağırlıklarının artması ile birlikte beden kitle indekslerinin arttığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturulan obez sıçanlara uygulanan mezenkimal kök hücre uygulamasının kilo artışına neden olduğu belirtilmiştir (Kayahan-Kuştepe, 2017). Ayrıca borik asit uygulaması ile birlikte kök hücre uygulaması arasında etkileşimin olup olmadığının anlaşılabilmesi için daha detaylı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vücut ısı düzeylerine baktığımızda gruplar arasında 1, 3, 10, 15, 25 ve 28.günlerde anlamlı farklılık bulunmazken 20.günde gruplar arasında anlamlı farklar bulundu. Deney süresince yapılan ölçümlerde en düşük ve en yüksek vücut ısıları değerleri 36,41⁰C ile 37,15⁰C arasında tespit edilmiştir. Sağlıklı ratlarda vücut ısıları aralıkları literatürde 35,9-37,5⁰C olarak bildirilmiştir (<https://acikders.ankara.edu.tr> Erişim Tarihi: 11 Şubat 2022). Yapılan bir çalışmada kök hücre uygulanan sıçanlarda vücut ısıları arasında anlamlı fark olduğu bildirilmiştir (Kestane, 2020). Çalışmamızda elde edilen vücut ısıları farklarındaki anlamlı oluşu literatür ile uygunluk göstermektedir.

%Oksijen satürasyonu değerlerini incelediğimizde hasar öncesinden itibaren 4 hafta süreyle kaydedilen ve analiz edilen değerler grup içi ve gruplar arasında anlamlı farklılıkların oluştuğu görüldü. Cerrahi işlem sonrasında (3.gün) %OS değerleri BC grubunda %7, A-MKH grubunda %8, G-MKH grubunda %7 ve MKH+B grubunda %6 oranında azalması anlamlı bulunmuştur. Özellikle cerrahi işlem uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre cerrahi işlem sonrası anlamlı düzeyde azalan değerlerin iyileşme ile paralel olarak tekrar artış gösterdiği tespit edildi. Yapılan bir çalışmada MKH uygulaması sonrasında azalan oksijen satürasyon değerlerinin 48 saat sonunda tekrar yükseldiği belirtilmiştir (Kestane, 2020). Borik asitin oksijen satürasyonu üzerine etkileri ile ilgili literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Cerrahi işlem uygulanan gruplardan sadece borik asit uygulanan BC grubu ve sadece MKH uygulanan A-MKH ve G-MKH gruplarındaki azalmanın birbirine çok yakın oluşu ve hem borik

asit hem de MKH uygulaması yapılan MKH+B grubundaki düşüşün daha fazla olması borik asitin de MKH gibi %oksijen saturasyonu üzerinde benzer etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda MKH uygulaması sonrasında azalan %OS değerlerinin iyileşme sonrasında tekrar artarak normal düzeylere yükselişi literatüre uygundur.

Kan şekeri düzeylerine baktığımızda ise grup içinde kontrol grubunda hasar öncesine göre düşük düzeyde anlamlı artış tespit edilmiştir. Sadece borik asit uygulanan B1 grubunda %7 oranında anlamlı artış görülürken cerrahi işlem sonrası borik asit uygulanan BC grubunda ise hasar öncesinden itibaren hasar sonrasına kadar yapılan ölçümlerde serum glikoz düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Cerrahi işlem sonrasında akut kök hücre uygulanan grupta anlamlı artış gözlenirken geç dönem kök hücre uygulanan cerrahi grupta anlamlı düşüş tespit edilmiştir. MKH ile beraber borik asit uygulanan grupta ise anlamlı düzeyde serum glikozu yükselişi tespit edilmiştir. Gruplar arası kan glikoz düzeylerinde ise anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada deneklere uygulanan düşük doz (20 mg/kg) ve yüksek doz (100 mg/kg) borik asit uygulamasının kan glikozunda anlamlı bir değişime neden olmadığı belirtilmiş ancak aynı çalışmada incelenen insülin düzeylerine bakıldığında yüksek doz borik asit uygulaması sonucunda serum insülin düzeylerinin önemli derecede artışı belirtilmiştir (Kılıç, 2020). Literatürde MKH'lerin kan glikozunu düşürücü etkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Li-Bo ve ark, 2004; Kestane, 2020). Bu çalışmada gruplar arasında kan glikoz düzeyleri arasında anlamlı farkın olmaması borik asit ile ilgili literatüre paralellik göstermektedir. Ancak borik asit ve MKH çalışmalarının daha da artması kan glikozu üzerine etkileri ve etkileşimleri ile ilgili daha çok bilgiye ihtiyaç vardır.

Deneklerin kan şekili elemanları (RBC, WBC, PLT ve HCT) incelendiğinde hasar öncesi ve hasar sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda borun kan hücrelerinin kompozisyonları ve sayıları üzerine etkilerini inceleyen kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Yapılan bir çalışmada borik asitin HCT ve hemoglobin düzeylerini artırdığı bildirilmiştir (Kurtoğlu ve ark, 2005). Çalışmamızda HCT değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bir başka çalışmada borik asit uygulamasının RBC değerlerinde anlamlı düşüşe, WBC değerlerinde anlamlı düşüşe, düşük doz borik asit uygulamasında PLT değerlerinin

artışına yüksek doz borik asit uygulamasında ise PLT değerlerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Durmuş ve ark, 2018). Çalışmamız sonucunda grup içi hasar öncesi ve hasar sonrası farkları karşılaştırılınca borik asit uygulanan gruplarda RBC değerlerinin düşüşü gözlemlendi bu düşüş Bİ grubu ve BC grubunda anlamlı iken MKH+B grubunda ise düşüşe karşın anlamlı bulunmadır. Grup içinde WBC değerlerine bakılınca K grubunda hasar öncesine göre hasar sonrasında artış anlamlı iken diğer gruplarda WBC değerleri hasar sonrasında azalmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadır. PLT değerleri grup içi farklarında hasar öncesine göre hasar sonrasında azalmasına karşın anlamlı bulunmadır. Çalışmamızdaki kan şekili elemanlarının düzeylerindeki değişimler literatüre uygunluk göstermektedir.

Kan eritrositer parametreler incelendiğinde; hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerleri hasar öncesi ve sonunda karşılaştırıldı ve gruplar içinde ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Sadece BC grubunda artan MCHC anlamlıdır Yapılan bir çalışmada borik asit düşük ve yüksek doz uygulamalarının eritrositer parametrelerin normal değerler arasında ölçüldüğünü bildirmektedir (Durmuş ve ark, 2018). Bu çalışmamızdaki eritrositer parametreler literatüre paralel şekildedir.

Deneklerde deney boyunca ölçülen NRBC# ve NRBC% değerleri incelendiğinde kontrol grubunda hasar öncesi ve sonu arasında NRBC% değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken diğer gruplarda NRBC% ve NRBC# değerlerinde hem grup içi hem de gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Bor ve MKH uygulamaları ile ilgili literatürde sınırlı çalışma vardır. Grup içi farklarda NRBC% değerlerinden sadece borik asit uygulanan Bİ grubunda en yüksek artış saptanmıştır. Literatürde borik asitin kan hücrelerini etkilediğine dair bilgiler mevcut olsa da bunun mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Yapılan bir çalışmada NRBC düzeylerinde hasar sonrası ve başı karşılaştırılmalarda anlamlılık bulunmadığı bildirilmiştir (Durmuş ve ark, 2018). Yine yapılan başka bir çalışmada boraks verilen tavşanlarda eritrosit, hemoglobin, hematokrit değeri ve platelet sayısının etkilenmediği bildirilmiştir (Başoğlu ve ark, 2010). Çalışmamızda elde edilen veriler literatürden farklı olarak anlamlı bulunmuştur.

Eritrosit dağılım genişliklerini incelediğimizde (RDW-CV ve RDW-SD). RDW-CD değerlerinde sadece Bİ grubunda anlamlı bir düşüş olduğu halde diğer gruplarda deney baş-hasar sonrası farkları anlamlı bulunmadır. Grup içi RDW-SD değerlerine baktığımızda K grubu ve A-MKH grubunda anlamlılık bulunmazken BC grubunda

artışı, Bİ grubu ve G-MKH grubu ve MKH+B grubunda azalışı anlamlı bulunmuştur. Daha öncede belirtildiği gibi hem MKH hem de borik asit ile ilgili çalışmalarda bu parametrelere ilişkin bulgulara yer verilmediğinden literatürde herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır. Yapılan bir çalışmada eritrositler üzerine borik asit etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Başoğlu ve ark, 2010). Başka bir çalışmada ise borik asit uygulamasının eritrosit sayısını düşürmesine rağmen normal değerler arasında olduğu gösterilmiştir (Durmuş ve ark, 2018). Çalışmamızda gruplar arasında RDW-CD değerleri anlamlı bir fark bulunmaması literatür ile paralellik göstermekte iken RDW-SD değerlerinin literatüre göre farklı olarak bulunmuş ve grupların çoğunda eritrosit dağılım genişliğinde anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır. Bu bulgunun mekanizmasının aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lökositler parametreleri incelersek % nötrofil, % eozinofil, monosit, eozinofil, IG değerlerinde grup içi ve gruplar arası anlamlılık bulunmamaktadır. % bazofil değerlerinde ise kontrol grubu dışında diğer gruplarda hasar sonrasında anlamlı düzeyde artış olduğu tespit edilmiştir. %monosit düzeylerinde ise borik asit uygulanan Bİ grubunda ciddi derecede bir anlamlı artış tespit edilmiştir. Ayrıca MKH uygulanan gruplarda da anlamlı farklılık bulunmaktayken BC grubundaki düşüş anlamlıdır. %IG değerlerine bakıldığında BC grubunda hasar sonrasında düşüşü ve MKH+B grubunun hasar sonrasında artışı anlamlı diğer gruplarda ise anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada borik asit uygulamalarının lökositler üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir (Durmuş ve ark, 2018). Yine başka bir çalışmada progenitör ve Hematopoietik kök hücreler Kortikotropin salıveren hormon (CRH) ve glukokortikoidlerden de etkilenmektedir. Bu yüzden, hematopoezde strese maruz kalan kök hücrelerin erken stres aktivasyonu metabolik-vasküler hastalık patogeneze katkı sunarak inflamatuvar lökositleri uyardığı bildirilmiştir (Bornstein ve ark, 2018). Ayrıca kemik iliği transplantasyonu sonrasında monosit değerlerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Solary ve Fontenay, 2018). Bu çalışmada genel olarak lökositler verilerin incelendiğinde %bazofil ve %monosit değerlerinde bazı gruplarda önemli derecede artış bulunması literatüre paralellik gösterirken (Kestane, 2020), diğer verilerde literatüre uygun olarak anlamlı bir değişim bulunmamaktadır. Ayrıca MKH ve borik asit uygulanan ve tüm lökosit çeşitlerinin verilerini içeren kapsamlı çalışmaların daha çok yapılması gereklidir.

Trombositer verilere bakıldığında %platekrit değerlerinin MKH+B grubunda diğer gruplara göre ciddi derecede yükselmesi anlamlıdır. Grup içinde Platelet ($10^3/\mu\text{L}$) ve platekrit yüzdesi değerlerinde BC grubunda anlamlı düşüş bulunurken diğer gruplarda anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde borik asit ve MKH çalışmalarında detaylı hemogram bulgularına rastlanmamıştır. Yapılan bir çalışmada borik asit uygulaması sonrası platelet değerlerinde azalış olsa da anlamlı bir değişim olmadığı bildirilmiştir (Durmuş ve ark, 2018). Bu çalışmamızda trombosit verilerin gruplar arasında anlamlı olmayışı literatüre uygun iken BC grubunun diğer gruplara göre daha düşük düzeyde platelet değerleri literatüre göre farklılık göstermektedir. Borik asit ve MKH çalışmalarında detaylı trombosit verilerin incelenerek etki mekanizmalarının anlaşılması için daha kapsamlı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nabız değerlerini incelediğimizde, literatürde sağlıklı Wistar Albino sıçanlarda nabız aralıklarının 200-360/dk olarak bildirilmiştir (<https://acikders.ankara.edu.tr> Erişim Tarihi: 11 Şubat 2022). Çalışmamızda deneklerin nabız değer aralıkları $241,0 \pm 1,98$ ile $248,1 \pm 0,83$ arasında ve literatüre uygun değerler arasında bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada miyokard infarktüs oluşturulan sıçanlarda borik asit ve boraks tedavilerinin artan nabız sayısını düşürdüğü bildirilmiştir (Bulduk ve ark, 2021). Farklı bir çalışmada yine miyokard infarktüs oluşturulan deneklerde artan nabız sayısının borik asit tedavisi ile anlamlı şekilde düştüğü ve kalp ve nabız dengelenmesinde borik asitin terapötik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Karimkhani ve ark, 2021). başka bir çalışmada ise akut boraks toksisitesi oluşturulan ratlarda kalp atışı, nabız ve EKG bulgularında değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (Sarkar ve ark, 2017). Çalışmamızda nabız değerleri grup içinde ve gruplar arasında 4 hafta boyunca yapılan ölçümlerde normal sınırlar arasında olmakla beraber anlamlı farklar gözlenmiş olup elde edilen bulgular ile literatür verileri uyumludur. Kemik iliği kaynaklı kök hücre transplantasyonu sonrasında A-MKH grubu ve MKH+B grubunda nabız değerlerinin düştüğü görülmüştür. Yapılan bir çalışmada da kemik iliği uygulanan ratlarda uygulama sonrasında nabız değerlerinin azaldığı bildirilmiştir (Kestane, 2020). Borik asit uygulamasının nabız değerlerinde artma veya azalma gibi bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda kemik iliği transplantasyonunun nabız düşürücü etkisi literatüre uygunluk arz etmektedir. Buna ek olarak benzer çalışmalar ile bu bulgular desteklenmelidir.

Nörotrofik faktörler, hayatta kalmayı, büyümeyi, morfolojik plastisiteyi ve nöronların

farklı fonksiyonları için proteinlerin sentezini veya sentezini düzenleyen endojen çözümler proteinler olarak tanımlanır (Hefti ve diğeri, 1993). Literatürde sinirde yaralanma sonrası ilk altı saatte bir nörotrofik faktör olan NGF' nin bifazik olarak proksimal ve distal sinir uçlarında ilk 6 saatte sentezlendiği ve yaralanma sonrasındaki 2. ve 3.günlerde Schwann ve makrofajlarda proliferasyon ve sayıca artışları ile ilişkili olarak pik yaptığı ve 3 hafta sonrasında tekrar normal düzeye indiği bildirilmiştir (Gregory, 2000). Ayrıca diğeri nörotrofik faktörlerinde tıpkı NGF gibi sinirin içinde yaralanma sonrasında az miktarda açığa çıkarlar ve yaralanmadan 3-6 saat sonra nörotrofik faktörler pik yapar. Nörotrofik faktörlerin salgılanması ile başlayan döngüye ek olarak pek çok kaynaktan nörotrofik faktör salınır. Bu nörotrofik faktörler retrograd olarak aksonal yolla ilerleyerek sinir hücresine ulaşırlar ve rejenerasyon oluşumunu sağladıkları bildirilmiştir. (Lundborg, 2000). Yapılan bir çalışmada siyatik sinirlerde tam kesi sonrasında uygulanan MKH' ler ile BDNF seviyelerinin artışı ve sinir rejenerasyonuna olumlu etki ettiği belirlenmiştir (Raoofi ve ark, 2021). Literatürde yapılan çalışmalarda periferik hasarlanma oluşturulmuş farelerde serum BDNF düzeylerinin kontrol grupları ile anlamlı fark olmadığını bildirilmiştir (Silvia ve ark, 2012; Marconi ve ark, 2012). Çalışmamızda küçük artışlar olmasına karşın BDNF değerleri farklarının kontrol grubuna göre gruplar arasında ve grup içinde anlamlı olmadığı tespit edilmiş ve Silvia ve ark.' larının sonuçlarıyla benzerlik gösterdiği görülmüştür. NF-kB hemen her bölgede salgılanan özellikle bağışıklık hücrelerince salgılandığı ve birçok patojenik sinyale yanıt olarak hızlıca salgılandığı bilinmektedir (Baeuerle ve Henkel, 1994). Çalışmamızda NF-kB protein düzeylerinin G-MKH ve MKH+B gruplarında kontrol gruplarına göre yüksek olduğu ancak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Bunun nedeninin 3 haftalık iyileşme süreci sonrasında nörofaktör seviyelerinin normal düzeye inmiş olması olabileceği düşünülmektedir. NT-3 nöronal sağ kalımı ve MKH' lerin sinir hücrelerine farklılaşmasını destekleyen ayrıca sinir gelişimi, farklılaşması ve yaraların onarılmasında görev alan çok işlevsel bir nörotrofik faktördür. NT-3 Nöronal progenitor hücrelerin proliferasyonunu, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını destekler (Zhang ve ark, 2020). Yapılan bir çalışmada siyatik sinir kesisi oluşturulan ratlarda deney boyunca NT-3 seviyeleri incelenmiş ve cerrahi işlemin sonrasındaki 6 ve 12. saatlerde siyatik sinirde ciddi derecede azalan NT-3 değerlerinin 1.günden itibaren tekrar yükselmeye başlayarak 2. Hafta sonunda normal değerlere çok yaklaştığı ve hasar öncesi ve hasar sonrası NT-3 farkının anlamlı olmadığı belirtilmiştir

(Funakoshi ve ark, 1993). Yine yapılan başka bir çalışmada siyatik sinir hasarlanma modelleri ile siyatik sinir kesilmesi (nörotomezis), siyatik sinir ezilmesi (aksonotomezis) ve hafif akut kompresyondan (nörapaksi) 4-28 gün sonra rejenerasyon süreçlerinde nörotrofik faktörlerin incelendiği ve NT-3 düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Omura ve ark, 2005). Bu çalışmada BC grubu ve MKH+B grubunda artış görülmesine karşın NT-3 protein düzey farklarının anlamlı olmadığı tespit edilmiş ve literatür ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca nörotrofik faktörlerin ölçümlendiği geniş kapsamlı daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu değerlendirilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sitokinlerin, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve enflamatuar tepkilerle ilişkilendirilen çok sayıda kanıt olduğu ve sinir sisteminin normal fizyolojik durumunun korunmasında önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli stres durumlarında sinir sisteminin homeostazının korunması için ekspresyonlarının hızla arttığı ve değişik sitokinlerin sinerjistik çalışarak sinir rejenerasyonunda rol oynadıkları değişik çalışmalarda tartışılmaktadır (Fregnan ve ark, 2012). Sitokinler Wallerian dejenerasyonu sonrasında kopan aksonun distal güdüğünden hızlıca salgılanarak enflamasyonlu bölgede akson kalıntılarının hızlıca temizlenmesini ve ayrıca hem kopmuş bölgelerin onarımının yanı sıra hasarlı nöronun içinde ve çevresinde enflamatuar yanıtların oluşmasında etki gösterirken sinir hasarının distalindeki hem hücresel hem de moleküler olayların proksimal güdükten denerve organa doğru akson uzamasını uyardığı bildirilmiştir (Fu ve Gordon, 1997; Webber ve Zochodne, 2010). Yapılan çalışmalarda stokinlerin olumlu etkilerinin dışında salgı düzeylerinin belli bir seviye üzerinde aşırı salgılarının olumsuz enflamatuar tepkileri artırmaları nedeni ile stokinler iki ucu keskin bıçak olarak değerlendirilmektedir (Dubový ve ark,2013). Yapılan bir çalışmada deneysel siyatik sinir hasarı sonrasında rejenerasyon sonrasında sitokin düzeyleri ölçülmüş ve anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Kutlu-İshakoğlu, 2019). Literatürde siyatik sinir hasarında borik asit uygulamasına yönelik herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır. Literatürde MKH kullanımının MKH' lerinin immünosüpresif etkileri nedeni ile sitokin düzeylerini düşürücü yönde etki gösterdikleri bildirilmektedir (Cebeci ve ark, 2020). Çalışmamızda deneklerin sitokin düzeyleri Kutlu-İshakoğlu (2019)' nun çalışmasında olduğu gibi anlamlı bulunmadır. Stokin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayışını doku örneklerinin sinir rejenerasyon sürecinin tamamlanması sonrasında alınmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Buna ek olarak siyatik sinir hasarı ile borik asit ve MKH uygulamalı daha çok kapsamlı

çalışmaya ihtiyaç olduğunu değerlendirmekteyiz.

Fonksiyonel analizler için kavrama gücü, siyatik fonksiyon testi ve denge testlerini incelediğimizde kavrama gücü ile ilgili literatürde yapılan bir çalışmalarda sinir yaralanması ve rejenerasyon sonrasındaki fonksiyonel değişimi belirlemede sıklıkla kavrama gücü testinin kullanıldığı görülmektedir (Wang ve ark, 2008; Rasul ve ark, 2019; Casal ve ark, 2020). Literatürde siyatik sinir hasarı sonrasında borik asit ve MKH uygulamalarına yönelik herhangi bir bilgiye ulaşılamadı. Ancak periferik sinir hasarının rejenerasyonuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada hasar sonrasında dramatik şekilde azalan kavrama gücünün sinir rejenerasyonuna paralel şekilde anlamlı artışı gösterilmiştir (Razaaq ve ark, 2020). Yapılan uzun süreli bir çalışmada sıçanları omurilik nekrozları ve motor fonksiyonu analizleri için insan mezenkimal kök hücreleri intratekal ve intramüsküler olarak uygulanmış ve deneklerin kavrama güçlerinin anlamlı düzeyde artış gösterdiği bildirilmiştir (Rehorova ve ark, 2019). Çalışmamızda kavrama gücü değişimleri grup içinde tüm gruplarda anlamlı olarak tespit edilmiştir. Cerrahi işlem uygulanan gruplarda (BC, A-MKH, G-MKH ve MKH+B) cerrahiden sonraki kavrama gücünün dramatik azalışına karşın borik asit ve MKH uygulaması ile siyatik sinir rejenerasyonu sürecine paralel olarak kavrama gücünde anlamlı bir yükseliş olduğu saptanmıştır. Cerrahi işlem ile hasar sonrası kavrama gücündeki geri kazanımları karşılaştırdığımızda BC grubunda %50 oranında, A-MKH grubunda %38 oranında, G-MKH grubunda %37 oranında, MKH+B grubunda %35 oranında anlamlı düzeyde artış olduğu belirlenmiş ve literatürdeki benzer çalışmalara paralellik göstermektedir. Buna rağmen siyatik sinir hasarında borik asit ve MKH' lerinin etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi için daha kapsamlı ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu değerlendirilmektedir.

Yürüme yolu analizi, denge testi ve siyatik fonksiyon indeksi (SFİ) düzeyleri incelediğimizde, siyatik sinir hasarları ve rejenerasyon süreçlerinin değerlendirilmesinde araştırmacılar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır (Kavlak, 2012; Yıldırım, 2019). Literatürde siyatik sinir yaralanması oluşturulan ratlarda sonrasında MKH uygulaması yapılan 4 hafta süreli bir çalışmada deneklerin cerrahi sonrasında azalan SFİ değerlerinin MKH uygulaması sonrasında artışı ve yapılan immünohistokimyasal boyama verilerinin analizi ile periferik sinir rejenerasyonun olduğu bildirilmiştir (Karahasanoğlu, 2012). Başka bir çalışmada siyatik hasar

sonrasında 7, 14, 21, 28, ve 35.günlerde deneklerin yürüyüş yolu analizlerini yaparak SFİ değerlerini hesaplamışlar hasar sonrasında ikinci ve üçüncü haftada kök hücre grubunda SFİ değerlerinin anlamlı gelişim gösterdiğini ve deneyin son aşamasında neredeyse normal motor fonksiyonlarına tekrar ulaşıldığını bildirmişlerdir (Marconi ve ark, 2012). Literatürde MKH' lerin bu etkilerini sinir rejenerasyonunda ve nörogeneziste pozitif etki gösteren büyüme faktörleri ve birçok sitokinin üretimindeki artış ile desteklediklerini ve sinir rejenerasyonuna olumlu etkisi olan Schwann hücrelerinin aktivasyonunu uyarak sağladıkları belirtilmiştir ve bizde MKH' lerinin etkisinin bu şekilde olduğunu düşünüyoruz (Kopen ve ark, 1999; Coyne ve ark, 2006; Pan ve ark, 2007; Wang ve ark, 2009; Matsuse ve ark, 2010). Yine başka bir çalışmada MKH' lerinin Schwann hücrelerine dönüşerek sinir rejenerasyonundaki etkiyi artırdıkları gösterilmiştir (Zhang ve ark, 2004). Çalışmamızda hasar öncesinde SFİ düzeylerinde gruplar arasında bir fark yoktu. Siyatik sinir hasarı oluşturulan gruplarımızda cerrahi işlem (3.gün) sonrasında dramatik şekilde 11,5 ile 13 kat oranlarında azalan SFİ değerleri arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Gruplarda uygulanan borik asit ve MKH' ler ile cerrahi işlem ile hasar sonrası SFİ düzeylerindeki değişim BC grubunda 5,8 kat, A-MKH grubunda 5,5 kat, G-MKH grubunda 5,1 kat ve MKH+B grubunda 9,6 kat artışı anlamlı bulunmuştur. Sadece borik asit uygulanan BC grubuna göre sadece akut dönemde kök hücre uygulanan A-MKH grubunda hasar sonrasına göre hasar sonrasındaki SFİ değerinin artışı anlamlı bulunmuştur. Yine A-MKH ve G-MKH gruplarının karşılaştırdığımızda ise A-MKH grubundaki SFİ düzeyi G-MKH grubuna göre daha yüksek düzeyde gerçekleşmiştir. Bu çalışmada kök hücre uygulamasının akut dönemde yapılması ile daha etkili rejenerasyon oluşturduğu değerlendirilmiştir. Yine MKH+B grubunda SFİ düzeylerinin diğer gruplara göre en etkili şekilde yükselerek neredeyse tam motor fonksiyon düzeylerine yaklaştığı tespit edilmiştir. Denge testi analizlerinin SFİ düzeylerine paralel şekilde iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir. Siyatik sinir rejenerasyonu için Borik asit ve MKH' lerin birlikte uygulanmasının, ayrı ayrı uygulanmalarına göre daha etkin olduğu değerlendirilmiştir. Literatürde siyatik sinir hasarında borik asit uygulamasına yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu nedenle yaptığımız çalışma özgündür ve ilk olma özelliğine sahip olmuştur. Ayrıca yine literatürde siyatik sinir hasarında borik asit ve MKH uygulamasına yönelik de herhangi bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu yönüyle de çalışmamızın özgünlüğü ve ilk olma özelliği vardır.

Ortalama ömür uzunluğunun artışına bağlı olarak nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı da artmaktadır. Yapılan araştırmalar hastalıkların etkilerinde azalmalara yönelik tedaviler geliştirmiş olmasına rağmen tamamen iyileşme sağlayacak tedaviler henüz bulunamamıştır. Bunun başlıca sebebi nöronların bölünme yeteneklerinin olmayışı ve rejenerasyon kapasitelerinin sınırlı oluşundan kaynaklanmaktadır. Ancak yapılan son çalışmalar ile bu düşünde değişmeye başlamıştır hasar bölgesi çevresindeki nöronların kolleteral dallanma göstermesi, etkilenen fonksiyonların sinir sisteminin yeniden şekillenmesi ya da akson rejenerasyonuna bağlı olarak veya adaptasyon ile sağlanabilmektedir (Fu ve Gordon, 1997). Yine son zamanlarda yapılan bir çalışmada aksotomi hasar modeli ile hasarlanan hücrelere bor bileşikleri uygulanmış ve nöronların hayatta kalma yüzdeleri hesaplanmış, borik asit verilmeyen grupta canlılık yüzdesi %37' lere inerken borik asit verilen grupta canlılık yüzdesi %76 seviyesinde gerçekleşmiştir (Parlatan, 2018). Çalışmamızda siyatik sinir hasarı sonrasında borik asit kullanımının nöronlarda rejenerasyonu artırdığı tespit edilmiştir. Akson dejenerasyonunda iki ana etki mekanizması; nöronal taşımının tamamen durması ve kalsiyum akışıdır. İyileştirici olarak kullanılacak maddelerin bu etki mekanizmalarını baskılaması hasarlanma mekanizmasının ilerleyişini durduracaktır. Yine hasar sonrası oluşan oksidatif stres hasarlanmanın hücre ölümüne kadar ilerletecek süreçleri tetikleyecektir. Bu bilgiler ışığında borik asit ile ilgili çalışmalar değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada prostat kanseri hücrelerinde borik asitin NAD^+ ve $NADP^{+}$ yi baskıladığını ve kalsiyum salınımını azalttığı gösterilmiştir (Barranco ve ark, 2007). Çalışmamızda borik asitin siyatik sinir rejenerasyona olumlu etkisinin olduğu ve literatüre uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca borik asitin etki mekanizmalarının daha detaylıca ortaya çıkarılabilmesi için daha çok ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Borik asitin ratlarda EKG düzeylerine etkisi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada artan dozlarda borik asit alımının rat EKG verilerinde herhangi bir anlamlı değişime neden olmadığı bildirilmiştir (Sarkar ve ark, 2017). Başka bir çalışmada deneysel olarak miyokard infarktüsü oluşturulan sıçanlarda borik asitin koruyucu etkileri araştırılmış ve kalp hasarı sonrası artan ST değerlerinde borik asit uygulamasının anlamlı düzeyde düşüş sağladığı ifade edilmiş ve borik asitin koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Karimkhani ve ark, 2021). Literatürde MKH' lerin EKG üzerine etkisine yönelik bir çalışmada iskemik kalp modeli oluşturulan

sıçanlara MKH transplantasyonu yapılmış ve EKG üzerine etkilerinin sadece transplantasyon yapılan grupta T dalgasında ve kalp atımında anlamlı düşüş olduğu diğer parametrelerde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Akbaş ve ark, 2014). Bu çalışmada EKG değerlerini incelediğimizde P dalgasının hasar öncesinde gruplar arasında anlamlı bir farkının olmadığı, cerrahi işlem sonrasında kontrol grubunda göre Bİ grubunda anlamlı olarak azalırken diğer gruplarda anlamlı fark olmadığı ve hasar sonrasında K grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Hasar öncesi ve cerrahi sonrası grup içi P dalgaları karşılaştırmalarda Bİ grubu, BC grubu ve G-MKH gruplarında anlamlı düzeyde azalırken diğer gruplarda anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Cerrahi sonrası ile hasar sonrası karşılaştırıldığında ise Bİ grubu, BC grubu, A-MKH grubu ve G-MKH grubunda anlamlı düzeyde artış gözlenirken K grubu ve MKH+B grubunda anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Hasar öncesi ve hasar sonrası P dalgası karşılaştırıldığında K grubuna göre diğer gruplarda anlamlı bir fark bulunmadı. QRS değerlerini incelediğimizde hasar öncesinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Cerrahi sonrasında gruplara arasında QRS değerlerinde K grubuna göre BC grubu, A-MKH grubu ve MKH+B grubunda anlamlı düzeyde azalırken hasar sonrasında K grubuna ve Bİ grubuna göre sadece A-MKH grubunda anlamlı olarak düşük iken diğer gruplarda anlamlı farklılık bulunmamaktadır. QRS değerlerinin grup içindeki değişikliklerini incelediğimizde hasar öncesi ile cerrahi sonrasında K grubu ve Bİ grubunda anlamlı bir fark bulunmazken BC grubu, A-MKH grubu, G-MKH grubu ve MKH+B grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Cerrahi sonrası ile hasar sonrası karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Hasar öncesi ile hasar sonrası grup içi QRS değişimleri tüm gruplarda anlamlı olarak artış göstermiştir. T dalgası değişimleri incelendiğinde gruplar arasında hasar öncesi ve hasar sonrası karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmazken cerrahi sonrasında K grubuna göre diğer gruplarda anlamlı düzeyde artış tespit edilmiştir. Grup içi T dalgası değişimleri incelendiğinde hasar öncesine göre hasar sonrasında tüm gruplarda anlamlı bir düşüş bulunmuş ve bu farklılık literatür ile paralellik göstermektedir. QT verilerini incelediğimizde gruplar arasında hasar öncesinde ve hasar sonrasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Cerrahi sonrasında gruplar arasında K grubu ve Bİ grubuna göre diğer gruplarda anlamlı bir düşüş bulunmaktadır. Grup içi QT değerlerine bakıldığında K grubunda ve A-MKH grubunda hasar öncesi ve hasar sonrası değerleri birbirine çok yakın iken istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplarda hasar

öncesi ve hasar sonrası QT değerlerinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Kalp atışı (HR) değerleri incelendiğinde grup içinde anlamlı değişimler bulunurken hasar öncesi ve hasar sonrasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Cerrahi sonrasında K grubu ve Bİ grubuna göre diğer gruplarda daha yüksek ve anlamlı fark bulunmaktadır. Bu farklılığın nedeninin cerrahi sonrasındaki oluşan enflamasyon ve iyileşme sürecinden kaynaklanabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Deneklerin RR, QTc, PRS düzeyleri incelendiğinde grup içinde anlamlı farklılıklar olmasına karşın hasar öncesi ile hasar sonrasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. PRI düzeyleri incelendiğinde ise hasar öncesinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken cerrahi sonrasında K grubu ve Bİ grubuna göre diğer gruplarda daha düşük ve anlamlıdır. Hasar sonrasında PRI değerlerinde K grubuna göre Bİ grubunda anlamlı fark varken diğer gruplarda anlamlı fark tespit edilememiştir. ST değerleri incelendiğinde hasar öncesi ve hasar sonrasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Cerrahi sonrasında K grubu ve Bİ grubuna göre ST değerleri diğer gruplarda anlamlı düzeyde artarken hasar sonrasında düşüş göstererek normal düzeylere gerilemiştir. Hasar öncesi ve hasar sonrası grup içi ST değerlerinin karşılaştırılmasında Bİ ve BC gruplarında anlamlı olarak azalmış ve bu değişim literatür ile uygunluk göstermektedir. TP değerlerini incelediğimizde cerrahi sonrasında K ve Bİ grubuna göre diğer gruplarda anlamlı artış tespit edilmiş ancak hasar öncesi ve hasar sonrasında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Sonuç olarak siyatik sinir yaralanması oluşturulduktan sonra borik asit ve MKH uygulaması ve iyileşme süreçlerinde elektrokardiyografik verilerin etkilendiği ancak birçok dalgada hasar öncesi ve hasar sonrası karşılaştırmada anlamlı farklar bulunmadığı anlaşılmaktadır. Literatürde periferik sinir yaralanmalarında borik asit ve MKH uygulamasında EKG verilerinin analizine yönelik başka bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu nedenle hem borik asitin hem de MKH'lerin elektrokardiyografik etkilerinin ve mekanizmalarının açıklanabilmesi için daha çok çalışma yapılması gerektiği değerlendirilmektedir.

Elektrofizyolojik çalışmalar sinirlerde ileti hızı ölçümü ve sinir hasarı sonrasında rejenerasyonun tespitinde sıklıkla kullanılmaktadır (Martins ve ark, 2006). Kas lifleri sinir lifleri ile uyarılır ve oluşan aksiyon potansiyelleri bir amplikatör vasıtasıyla büyütülüp incelenir. Bu potansiyeller üzerinde çeşitli parametreler ölçülerek değerlendirmede kullanılmaktadır. Elektrofizyolojik testler sinir onarım bölgesini geçen aksonlar ve miyelinin durumu hakkında bilgi vermesine rağmen, bu aksonların distalde

yeterli sayıda bağlantı yaptıkları hakkında bilgi vermeyebilir. Bunun nedeni ise hızlı ileti yapan tek bir aksonun korunmuş olması bile sinir ileti hızının normal değerler arasında çıkması için yeterlidir (Varejao ve ark, 2004). Literatürde siyatik sinir hasarı sonrası elektromiyografik ve latans süreleri ölçümlerin yapıldığı çalışmalar incelenmiştir. Literatürde yapılan bir çalışmada miyelin hasarı oluşan kesilerde motor ileti hızlarının belirgin derecede yavaşladığı, distal gecikmeler uzayacak ve BKAP yayvanlaşıp genliğin azalacağı ayrıca periferik sinirlerde akut demiyelinizasyonun bazı sinir lifleri üzerinde aksiyon potansiyeli iletimini engelleyerek iletim bloklarına da yol açabildiği bildirilmiştir (Baslo 2002). Yapılan başka bir çalışmada deneysel siyatik sinir hasarı oluşturulmuş sıçanlarda latans değerlerinin hasar sonrasında anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Katmerlikaya, 2015). Yine başka bir çalışmada sıçanların sağ siyatik sinirlerinde proksimal ve distal kesi şeklinde hasarlanma oluşturulduktan sonra yapılan elektrofizyolojik ölçümler sonucunda latans düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (Karşıdağ ve ark, 2004). Yapılan bir başka çalışmada da akut ezilme şeklinde siyatik sinir hasarı oluşturulmuş ve hasar sonrası kontrol grubuna göre latans değerlerinde anlamlı azalma olduğu ve bu bulguların histopatolojik bulgularla ve SFİ sonuçlarıyla da paralellik gösterdiği belirtilmiştir (Kutlu İshakoğlu, 2019). Yaptığımız çalışmada sağ bacakta siyatik sinir hasarı oluşturulmuş ve deney öncesi, cerrahi sonrası ve hasar sonrası yapılan EMG ölçümleri ile latans süreleri incelenmiştir. Bu ölçümler hem sağlıklı sol arka bacak hem de hasarlı sağ arka bacak için yapılmıştır. Sol arka bacak latans değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Sağ arka bacak latans süreleri incelendiğinde ise K grubu ve Bİ grubunda herhangi bir farklılık bulunmazken cerrahi gruplarda hasar öncesine göre cerrahi işlem sonrasında latans sürelerinin anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiş ve borik asit ve MKH uygulamaları sonrasında latans düzeylerinin hasar sonrasında tekrar anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bulunan bu sonuçların literatür ile paralel olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada hasar sonrasında en iyi artışı A-MKH grubu ve MKH+B grubunda olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında uygulanan borik asit ve MKH' lerin sinir rejenerasyonuna ayrı ayrı ve beraber kullanımlarında olumlu yönde etki ettiği değerlendirilmiştir. Literatürde borik asit uygulamasının latans üzerine etkisine dair çalışmalara rastlanamamıştır. Bu nedenle siyatik sinir hasarında borik asit ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan bir çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanlara kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulanmış ve hasar sonrası kontrol grubuna göre azalan sinir ileti hızının MKH uygulanan gruplarda anlamlı şekilde artışa neden olduğu ve hasarlı bölgeye MKH uygulamasının hasar sonrasında azalan sinir ileti hızında yükseliş sağlayarak olumlu yönde etki ettiği bildirilmiştir (Farjah ve ark, 2018). Literatürde yapılan başka bir çalışmada omurilikte hasarlanma oluşturulmuş sıçanlara MKH transplantasyonu sonrasında EMG değerleri ölçülmüş ve MKH uygulanan gruplarda EMG değerlerinde anlamlı farklılık saptanmış ve MKH' lerin yaralı bölgede sinir hücrelerine dönüştüğü gösterilmiştir (Muniswami ve ark, 2018). Yine son zamanlarda 32 sıçan üzerinde yapılan bir çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanların bir kısmına MKH tedavisi uygulanmış ve elektrofizyolojik ölçümler ile sinir ileti hızları karşılaştırıldığında MKH uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre sinir ileti hızında anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (Yarar ve ark, 2015). Sıçanlarda sinir ezilmesi üzerine yapılan çalışmalarda yaralanma sonrasında BKAP değerlerinin azaldığı, hücre gövdesinin sağlam kaldığı, iyileşme sürecinin herhangi bir uygulama olmadan 2 haftaya kadar sürdüğü ve latans süresinin sinir hasarı sonrasındaki ilk hafta artış gösterdiği bildirilmiştir (Kavlak, 2012; Kavlak ve ark, 2014). Literatürde siyatik sinir hasarı sonrasında BKAP değerlerinin azaldığı ve hasarlı deneklere uygulanan MKH tedavisinin ise BKAP değerlerinin artmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Kiernan ve ark, 1999; Ashour ve ark, 2015; Zhang ve ark, 2015; Moattari ve ark, 2018). Literatürde innerve olmayan kaslarda hasar sonrasında izotonik kasılma gücünde azalma olduğu bildirilmiştir (Ota ve ark, 2011; Winkler ve ark, 2012; Brickson ve ark, 2016; Kobayashi ve ark, 2016). Yapılan bir çalışmada kaslarda hasarlanma sonrasında azalan kasılma gücünün veya desifitin, hasarlı bölgeye MKH transplantasyonu sonrasında kas gücünde artış sağladığı gösterilmiştir (Brickson ve ark, 2016). Başka bir çalışmada kas yaralanması sonrasında 4. ve 7. gün uygulanan MKH transplantasyonunun 1. gün MKH uygulamaya ve tedavi uygulanmayan deneklere göre kas gücünde ve kas rejenerasyonunda daha çok iyileşme sağladığını belirtmiştir (Ota ve ark, 2011). Başka bir çalışmada kas yaralanması sonrasında azalan kasılma gücünün MKH transplantasyonundan sonraki 2 ve 4. haftalarda kasılma gücünü arttırdığını bildirmiştir (Kobayashi ve ark, 2016). Yine başka bir çalışmada kas yaralanmasının hemen sonrası ve 7 gün sonra (gecikmiş olarak) MKH uygulanmış ve yaralanma sonrasında azalan kas gücünde oluşan değişimleri karşılaştırmış ve yaralanmadan hemen sonra MKH

uygulamasının kasılma gücünde daha fazla artış sağladığını bildirmiştir (Winkler ve ark, 2012). Çalışmamızda sinir hasarı sonrasında azalan kasılma gücünün hasar sonrası hemen MKH transplantasyonunun hasardan 2 hafta sonra (gecikmiş dönem) yapılan MKH transplantasyonuna göre kasılma gücünü daha fazla artırdığını gözlemledik ve bu sonuçlar Winkler' in çalışması ile paralellik gösterdi.

Literatürde yapılan bir çalışmada ise siyatik sinir hasarı oluşturulmuş sıçanlarda MKH' lerin Schwann hücrelerine farklılaşarak rejenerasyonda pozitif ektinlik gösterdikleri ancak EMG bulguları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Ladak ve ark, 2011). Çalışmamızda hasar oluşturulan sağ arka bacakta ve sağlıklı sol arka bacakta BKAP toplam yanıt süresi ölçümlerini incelediğimizde sol arka bacakta sadece A-MKH grubunda anlamlı bir farklılık varken diğer gruplardaki fark anlamlı bulunmadır. Sağ arka bacakta BKAP toplam yanıt süresi gruplar arasında cerrahi işlem sonrasında anlamlı olarak artarken borik asit ve MKH uygulanan gruplarda hasar sonrasında BKAP toplam yanıt süresi anlamlı olarak azalmıştır. Sadece borik asit uygulaması geç MKH uygulamasına göre daha iyi etki gösterirken sadece akut MKH uygulaması ise sadece borik asit uygulamasına göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir. MKH+B grubunda ise hem akut MKH hem de borik asit uygulanmış ve en etkin değişimi sağlamıştır. Çalışmamızda BKAP toplam yanıt süresindeki değişimler literatürdeki Yazar ve ark, (2015), Farjah ve ark, (2018) ve Muniswami ve ark, (2018)' nin çalışmalarıyla örtüşmektedir. Ancak literatürde siyatik sinir hasarında borik asit uygulamalarında EMG ölçümlerine yönelik çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle siyatik sinir hasarında borik asit tedavisine yönelik daha çok kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Beyin tüm bedenin denetleme ve düzenleme merkezidir. Zihinsel aktivitenin araştırılması tıbbi alanda önemli bir çalışma alanı oluşturmaktadır. Bu çalışmada siyatik sinirdeki hasar durumunda beyin aktivitelerindeki değişim ve beyin sinyallerinin borik asit ve MKH uygulamaları ile nasıl etkilendiği belirlenmeye çalışıldı. Literatürde borik asitin beyin sinyalleri üzerindeki etkilerini araştıran çok kısıtlı çalışma mevcut olup en önemli çalışmalardan birisi Penland' ın 1994 yılında yaptığı sağlıklı yaşlı erkek ve kadın bireylerde diyetle ilave bor takviyesi almışlar ve kan testleri, EEG gibi beyin taraması yapılmıştır. Sonuçlara göre düşük doz bor takviyesinin beyin elektrofizyolojisini ve performansı oldukça etkilediği, vücut koordinasyonu, dikkat, algı, kısa ve uzun süreli hafızada artış sağlarken dalgınlık ve uyuşukluğun azalmasını

sağladığı bildirilmiştir (Penland, 1994). Ayrıca literatürde siyatik sinir hasarı oluşturulmuş deneklere MKH transplantasyonu sonrasında EEG değerleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Literatürde genelde epilepsi ve Parkinson modelleri üzerine MKH uygulamaları yapılan çalışmalara rastlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada epilepsili hastalara uygulanan tekli ve tekrarlı MKH'lerinin yüksek olan EEG değerlerini anlamlı oranda azalttığı bildirilmiştir (Hlebokazov ve ark, 2021). Yine Parkinson oluşturulmuş sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada insan Wharton' un jöle türevi MKH'lerinin EEG üzerine etkileri incelenmiş ve kök hücre uygulamasının EEG sinyallerindeki bozulmaları düzenleyici etkiler gösterdiği ve güç düzeylerini artırdığını MKH'lerin bu etkilerini IGF-1 gibi nörotrofik faktör salınım miktarını artırarak gösterdiklerini bildirmişlerdir (Jalali ve ark, 2021). Çalışmamızda frontal bölge EEG genlik düzeylerinde grup içi ve gruplar arasında anlamlı değişimler tespit edilmiştir. Hasar gruplarında hasar öncesine göre cerrahi sonrasında azalan genlik değerlerinin hasar sonrasında artışı anlamlı olarak tespit edildi. Yine frontal bölge EEG güç düzeylerinin K grubunda anlamlı fark olmamasına karşın Bİ, G-MKH ve MKH+B gruplarında cerrahi sonrasında güç düzeylerinin anlamlı olarak arttığı, hasar sonrasında Bİ, BC ve MKH+B gruplarında düşüşü anlamlı bulundu. A-MKH ve G-MKH gruplarında hasar öncesinden itibaren güç düzeylerinin anlamlı artışı tespit edildi. Parietal bölgede EEG genlik düzeylerine bakıldığında Bİ, BC, A-MKH, G-MKH ve MKH+B gruplarında hasar öncesi, cerrahi sonrası ile hasar sonrası genlik düzeylerinin anlamlı düşüşü tespit edildi. Parietal bölge EEG güç düzeylerinde ise K grubuna göre diğer gruplarda anlamlı olarak düşüş tespit edildi. Oksipital bölge EEG genlik düzeylerinde K grubuna göre hem borik asit hem de MKH uygulanan gruplarda anlamlı azalma tespit edildi. Oksipital bölge EEG güç düzeylerinde grup içinde K, Bİ, BC, A-MKH gruplarında anlamlı fark bulunmazken gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu. Hasar sonrasında K grubuna göre Bİ grubunda yüksek A-MKH grubunda düşük düzeyde ve anlamlı farklılık bulundu. Ayrıca Bİ grubuna göre A-MKH, G-MKH ve MKH+B grubunda daha düşük düzeyde güç değerleri saptandı. Frontal, parietal ve oksipital bölgelerde minimum ve maksimum değerleri genlik değerlerine paralellik göstermektedir. Sonuç olarak siyatik sinir hasarı sonrasında borik asit ve MKH uygulamalarının EEG düzeyleri üzerine etki ettiği görülmesine rağmen bu etkinliği hangi mekanizmalar ile sağladıkları halen belirsizdir. Çalışmamızın sonuçları borik asit ile ilgili Penland'ın çalışmasına paralellik göstermektedir. Ayrıca borik asit ile beraber

veya sadece MKH uygulamasının siyatik sinir hasarlı ratlarda EEG üzerine etkilerine dair çalışmalara rastlanılmamış olsa da epilepsi modeli oluşturulan çalışmalarda MKH' lerin EEG düzeylerinde düşüş sağladığını bildiren Hlebokazov ve arkadaşlarının çalışmasına uygunluk göstermektedir. Ancak EEG bulgularının daha iyi anlaşılabilmesi için borik asit ve MKH uygulaması içeren çok sayıda uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu değerlendirilmiştir.

Periferik sinir dejenerasyonunun belirlenmesinde literatürde H&E boyama yönteminin sıklıkla kullanılmaktadır. Nöron dejenerasyonu, damarlarda dilatasyon, nekroz, demiyelinizasyon, aksonal atrofi ve lobcuklarda genişleme gibi bulgular dejenerasyonu kanıtlarken azalmış hacim ve lobcuk sayısı rejenerasyonun olduğunun göstergesidir (Pan ve ark, 2007; 2009).

Literatürde siyatik sinir hasarında apoptozun belirlenmesinde değişik yöntemler kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda apoptozu göstermek amacıyla kesitlerde TUNEL boyama metodu uyguladık. Ayrıca immünofloresan boyama yöntemi ile immünopozitifliklerine göre değerlendirdik.

Literatürde periferik sinir yaralanmalarında MKH uygulamasına yönelik çalışmalarda MKH' lerinin birçok sitokinleri ve büyüme faktörlerini üreterek ve rejenerasyona katkı sağlayan Schwann hücrelerini aktive ederek gösterdikleri bildirilmiştir (Kopen ve ark, 1999; Coyne ve ark, 2006; Pan ve ark, 2007; Wang ve ark, 2009; Matsuse ve ark, 2010). Yine yapılan başka bir çalışmada MKH' lerinin Schwann hücrelerine dönüşerek rejenerasyon etkisini artırdıkları gösterilmiştir (Zang ve ark, 2004). Literatürde yapılan bir çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanlara farklı zamanlarda uygulanan MKH' lerinin rejenerasyon ve fonksiyonellik üzerine etkisi araştırılmış olup MKH' lerinin akut dönemde uygulandığının rejenerasyonda anlamlı ve geç uygulamaya göre daha etkili olacağı bildirilmiştir (Karahasanoğlu, 2012). Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda umbikal kord kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulamasının sinir rejenerasyonu sağladığı yapılan histopatolojik değerlendirmede MKH uygulaması ile akson hasarının kontrol grubuna yakın düzeylere yaklaştığı akson sayısının MKH' lerin hasarlı bölgede akson sayısını artırdığını bildirilmiştir (Ülger, 2019).

Çalışmamızda histopatolojik bulgulara baktığımızda H&E (20 µm -100 µm) boyama sonucunda skorlama yapılmıştır. Siyatik sinirlerdeki dejenerasyonda K grubu ve Bİ

grubunda dejenerasyon bulunmadığı ve apoptoz oluşmadığı, BC grubunda çok şiddetli (+++++) dejenerasyonun olduğu, G-MKH grubunda şiddetli (+++) dejenerasyon olduğu, A-MKH grubunda orta düzeyde (++) ve MKH+B grubunda hafif düzeyde (+) dejenerasyon olduğu tespit edilmiştir. TUNEL boyama yöntemi ile yapılan ölçüme göre apoptoz düzeylerine bakıldığında en yüksek apoptoz BC grubunda tespit edilmiştir. A-MKH grubunda orta düzeyde apoptoz oluşurken, G-MKH grubunda şiddetli düzeyde apoptoz olduğu belirlenmiştir. MKH uygulamasının akut uygulanmasının rejenerasyon için daha iyi sonuç verdiği değerlendirilmiştir. MKH+B grubunda hafif şiddetli apoptoz oluşumunun tespiti MKH ile borik asit birlikte uygulanmasının sadece MKH uygulamasına göre rejenerasyonu geliştirirken apoptoz oluşumunu daha iyi engellediği anlaşılmaktadır. Sadece borik asit uygulanan BC grubunda apoptozun çok şiddetli oluşuna rağmen MKH ile birlikte uygulandığında MKH+B grubunda apoptozun hafif şiddetli oluşu borik asitin MKH' lerinin etkinliğini artırdığını düşündürmektedir. Ayrıca hasar sonrasında ölçülen sitokin düzeylerinin anlamlı olmayışı enflamasyon düzeyinin çok düşük olduğunu MKH ve borik asitin birlikte uygulanmasının rejenerasyonu hızlandırdığını ve enflamasyon oluşumunu engelleyici potansiyelleri olduğunu düşündürmektedir. Histopatolojik bulgular ile SFİ bulgularını karşılaştırdığımızda H&E boyama sonuçlarının aksine BC grubunun G-MKH grubuna oranla fonksiyonelliğinin daha iyi olmasının nedeni borik asit uygulamasının sinir ileti hızındaki pozitif etkinliğinden olduğu değerlendirilmektedir. Hasar sonrasında en iyi SFİ değerlerinin MKH+B grubunda oluşu H&E boyama ve TUNEL boyama sonuçları ile desteklenmiştir. A-MKH grubu ve G-MKH gruplarının SFİ sonuçları, H&E boyama sonuçları ve TUNEL boyama sonuçları birbirini desteklemekte yani MKH' lerin akut olarak uygulanışı hem rejenerasyon açısından hem de fonksiyonellik testlerine göre daha iyi sonuç verdiği görülmektedir. Ayrıca bu sonuçları hasarlı sağ arka bacak EMG bulguları da desteklemekte hasar sonrası artan latans ve toplam yanıt süresinin borik asit ve MKH uygulamaları sonrasında anlamlı oranda azaldığı ve en iyi gelişmenin MKH+B grubunda olduğu tespit edilmiş olup gruplar arasındaki farkların SFİ bulguları, H&E boyama ve TUNEL boyama sonuçları ile benzer olduğu görülmüş ve çalışmamızda elde edilen bulgular literatür bilgisi ile uygunluk göstermektedir.

Çalışmamızda dört haftalık takip sonucunda SFİ testi yönünden ulaşılan bulgular ile elektromiyografik bulgular, histopatolojik, immunohitokimyasal boyama bulguları ve ayrıca TUNEL boyama ile elde edilen apoptotik bulgular ışığında MKH uygulamasının

sinir rejenerasyonunu teşvik ettiği ve akut uygulamanın geç uygulamaya göre daha iyi sonuç verdiği, MKH ile birlikte borik asit uygulamasının rejenerasyonu daha olumlu etkilediği ve bu çalışmanın sonucuna göre borik asit ve MKH uygulamalarının periferik sinir yaralanmalarında tedaviye yönelik kullanılabilecekleri ve borik asit ile MKH'lerinin etki mekanizmalarını açıklamak için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırma ile elde edilen veriler değerlendirildiğinde şu sonuçları ifade etmek mümkündür:

Fizik Profil:

- Borik asit uygulamalarının vücut ağırlığını artırdığı,
- MKH uygulamasının vücut ağırlığını artırdığı,
- Akut MKH uygulamasının en hızlı ağırlık artışını sağladığı,
- MKH ve borik asitin birlikte uygulamasının vücut ağırlığını artırdığı,
- Borik asit uygulamasının beden kitle indeksini artırdığı,
- MKH uygulamasının beden kitle indeksini artırdığı,
- MKH ile borik asit uygulamasının beden kitle indeksini artırdığı tespit edildi.

Fizyolojik Profil

- Siyatik hasar sonrası azalan %oksijen satürasyonu, MKH uygulamasının %oksijen satürasyonunu artırdığı,
- Borik asit uygulamasının hasarlanmada azalan %oksijen satürasyon düzeylerini artarak normal düzeye yükselttiği,
- MKH uygulamasının beden derecelerini artırdığı,
- Akut MKH uygulamasının kan glikoz düzeylerini artırdığı,
- Geç MKH uygulamasının kan glikoz düzeylerini düşürdüğü,
- Borik asit uygulamasının kan glikoz düzeyini artırdığı,
- MKH ile birlikte borik asit uygulamasının kan glikoz düzeyini artırdığı,
- Borik asit uygulamasının eritrosit düzeyini düşürdüğü,
- Borik asit uygulamasının MCHC düzeyini artırdığı,
- Borik asit uygulamasının % NRBC ve NRBC ($10^3/\mu\text{L}$) düzeyini artırdığı,

- MKH uygulamasının % NRBC ve NRBC ($10^3/\mu\text{L}$) düzeyini artırdığı,
- Borik asit uygulamasının % RDW-CV ve RDW-SD düzeyini azalttığı,
- Geç MKH uygulamasının RDW-SD düzeyini azalttığı,
- MKH ve borik asit birlikte uygulanmasının RDW-SD düzeyini azalttığı,
- Borik asit uygulamasının % bazofil düzeyini artırdığı,
- MKH uygulamasının % bazofil düzeyini artırdığı,
- MKH ve borik asit birlikte uygulanmasının % bazofil düzeyini artırdığı,
- Borik asit uygulamasının % monosit düzeyini artırdığı,
- Borik asit uygulamasının % IG düzeyini azalttığı,
- MKH ve borik asit birlikte uygulanmasının % IG düzeyini artırdığı,
- Borik asit uygulamasının platelet, platekrit ve PDW düzeylerini azalttığı,
- Akut MKH uygulamasının platekrit ve PDW düzeylerini azalttığı,
- Geç MKH uygulamasının platekrit düzeyini artırdığı,
- MKH ve borik asit birlikte uygulanmasının platekrit düzeyini artırdığı,
- Borik asit uygulamasının nabız sayısı düzeyini azalttığı,
- MKH uygulamasının nabız sayısı düzeyini azalttığı,
- MKH ve borik asit birlikte uygulanmasının nabız sayısı düzeyini azalttığı,
- Borik asit uygulamasının NF- κB absorbans düzeyini azalttığı,
- MKH ve borik asit birlikte uygulanmasının NF- κB absorbans düzeyini artırdığı tespit edildi.

Fonksiyonel Test Verileri:

Kavrama Gücü:

- Borik asit uygulamasının hasar sonrası kavrama gücü düzeylerini artırdığı,
- MKH uygulamasının hasar sonrasında kavrama gücü düzeylerini artırdığı,
- MKH ve borik asit birlikte uygulamasının kavrama gücü düzeylerini artırdığı tespit edildi.

SFİ Test Verileri:

- Borik asit uygulamasının hasar sonrasında azalan SFİ düzeyini artırdığı,
- MKH uygulamasının hasar sonrasında azalan SFİ düzeyini artırdığı,
- MKH ve borik asit birlikte uygulamasının SFİ düzeyini artırdığı tespit edildi.

Denge Testi (BBT) Verileri:

- Borik asit uygulamasının hasar sonrası azalan denge skoru düzeyini artırdığı,
- MKH uygulamasının hasar sonrası azalan denge skoru düzeyini artırdığı,
- MKH ve borik asit birlikte uygulanmasının hasar sonrası azalan denge skoru düzeyini artırdığı tespit edilmiştir.

Elektrofizyolojik Veriler:

EKG:

- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit birlikte uygulamalarının hasar sonrası azalan P ve QRS dalgasını artırırken hasar sonrası artan T dalgasını azalttığı,
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit birlikte uygulamalarının hasar sonrası azalan QT düzeyini artırdığı,
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit birlikte uygulamalarının hasar sonrası artan RR düzeyini azalttığı,
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit birlikte uygulamalarının hasar sonrası azalan QTc düzeyini artırdığı,
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit birlikte uygulamalarının hasar sonrası artan PRS düzeyini azalttığı,
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit birlikte uygulamalarının hasar sonrası artan PRI düzeyini azalttığı,
- Borik asit ve MKH uygulamalarının hasar sonrası artan ST düzeyini azalttığı,
- MKH ile borik asit birlikte uygulamasının ST düzeyini artırdığı,
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit birlikte uygulamalarının hasar sonrası azalan TP düzeyini artırdığı tespit edildi.

EMG:

- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit birlikte uygulamalarının hasar sonrası uzayan latans düzeylerini azalttığı,
- Borik asit, uygulamasının hasar sonrası artan izotonik (1Hz) EMG düzeylerini azalttığı,
- MKH uygulamasının hasar sonrası artan izotonik (1Hz) EMG düzeylerini azalttığı,
- MKH ile borik asit birlikte uygulamasının hasar sonrası artan izotonik (1Hz) EMG düzeylerini azalttığı tespit edildi.

EEG:

- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit uygulamalarının hasar sonrası artan frontal genlik düzeylerini azalttığı,
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit uygulamalarının hasar sonrası azalan frontal güç düzeylerini artırdığı,
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit uygulamalarının parietal genlik düzeylerini azalttığı
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit uygulamalarının parietal güç düzeylerini azalttığı,
- Borik asit, MKH ve MKH ile borik asit uygulamalarının hasar sonrası azalan oksipital genlik düzeylerini artırdığı,
- Geç MKH uygulamasının hasar sonrası artan oksipital güç düzeylerini azalttığı,
- MKH ile borik asit uygulamalarının hasar sonrası azalan oksipital güç düzeylerini artırdığı tespit edildi.

Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Veriler:

- Hasar sonrası borik asit uygulanan BC grubunda çok şiddetli düzeyde apoptoz olduğu ve sadece borik asit uygulamasının apoptozu engellemediği,
- MKH uygulamasının apoptozu azalttığı,
- MKH ile beraber borik asit birlikte uygulanmasının hasar sonrası hafif düzeyde apoptoz oluşumu ile apoptozu azalttığı,
- Akut MKH uygulamasının geç MKH uygulamasına göre apoptozu daha iyi düzeyde azalttığı,
- MKH uygulamasının hasar sonrasında oluşan siyatik sinir dejenerasyonu azaltırken rejenerasyonu artırdığı,
- MKH +BA grubunda en iyi düzeyde rejenerasyonun arttığı tespit edildi.

Sonuç olarak; Siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanlara borik asit ve mezenkimal kök hücre uygulamalarının sunulan fizyolojik fonksiyonlar, EKG, EMG ve EEG gibi elektrofizyolojik fonksiyonlar ve siyatik sinir rejenerasyonu üzerine yararlı katkıları nedeni ile sunulan bulguların ilgili çalışma alanlarına ve literatüre yararlı katkılar sağlayabileceği değerlendirildi.

Borik asit ve MKH uygulamalarının birlikte uygulanmalarının beklediğimiz sinerjik etkiyi göstermekle birlikte kök hücre tedavisinin tek başına veya borik asit ile birlikte

kombine edilerek sinir hasarı oluřan hastaların tedavisine destek olarak kullanılabileceđini dűřünmekteyiz. Ayrıca arařtırmacıların borik asit ve MKH uygulaması içeren sinir hasarı modeli oluřturulan bu tűr çalıřmalara yűneltmelerinin űlkemizde ve dűnyada gűn geçtikçe artan periferik sinir hasarından muzdarip olan hastaların tedavilerine umut ıřıđı olacađını dűřűnűyoruz.



7. KAYNAKLAR

- Akbaş K. Rat Sinir Defektlerinin, Sinir Otogrefti ve Sinir Konduiti ile Onarımında Düşük Doz Radyoterapinin Etkisi. Pamukkale Üniversitesi Uzmanlık Tezi, 2014: 1-66.
- Akbay E, Sevim H, Durukan AB, Gürpınar Ö, Gunaydin S, Onur MA. Transplantation of Mesenchymal Stem Cells into the İschemic rat myocardium for myocardial regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2014; 38: 260-261.
- Alak G, Parlak V, Yeltekin AÇ, Ucar A, Çomaklı S, Topal A, Türkez H. The protective effect exerted by dietary borax on toxicity metabolism in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) tissues. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2019; 216: 82-92.
- Ali SE, Thoen E, Evensen O, Wiik-Nielsen J, Gamil A, Skaar I. Mitochondrial dysfunction is involved in the toxic activity of boric acid against saprolegnia, *PLoS One* 2014; 9: 10-15.
- Asbury AK, Jhonson PC. Pathology of peripheral nerves. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1978.
- Ashour FA, Elbaz AA, Attia FM, El-Kotb SM, Abo El Soud RA. Effect of Schwann and mesenchymal stem cells on experimentally induced sciatic nerve injury in rats. *Menoufia Medical Journal*. 2015; 28:737-741.
- Archibald KC. Clinical Usefulness of EMG and Nerve Conduction Tests in Nerve Injury and Repair. In: Jewitt DL, McCarrol HR (Eds), *Nerve Repair and Regeneration: its Clinical and Experimental Basis*. St Louis. Mosby; 1980; 308-320.

- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 3. Baskı, 2. Cilt. Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
- Avcı G, Akan M, Yıldırım S, Aköz T. Sinir onarımı ve greftleme. Klinik Tıp Bilimleri 2002; 22: 428-437.
- Baeuerle PA, ve Henkel T. NF-kappa B'nin bağışıklık sistemindeki işlevi ve aktivasyonu. İmmünolojinin yıllık incelemesi, 1994; 12: 141-179.
- Bain J, Mackinnon S, Hunter D. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. Plast Reconstr Surg. 1989; 83(1): p. 129-138.
- Baker SJ, Tomsho JW, Benkovic SJ. Boron-containing inhibitors of synthetases. Chemical Society Reviews, 2011;40(8): 4279-4285.
- Balık O. Periferik sinir onarımlarında ters uç-yan sinir greftlerinin uç-uca sinir greftleri ile karşılaştırılması Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir 2008; s.: 26-27.
- Barker, N, van Es JH., Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*, 2007; 449(7165), 1003–1007.
- Barranco WT, Eckhert CD. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation, Cancer Lett. 2004; 216(1): 21-29.
- Barranco WT, Eckhert CD. Cellular changes in boric acid-treated DU-145 prostate cancer cells, Br. J. Cancer 2006; 94(6): 884-890.
- Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD. Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States). Cancer Causes Control; 2007; 18: 71-77.
- Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD. Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States). Cancer Causes & Control, 2007; 18(1): 71-77.
- Barranco WT, Kim DH, Stella SL. Boric acid inhibits stored Ca²⁺ release in DU-145 prostate cancer cells, Cell Biol. Toxicol. 2009; 25(4): 309-320.
- Baslo MB. Transmembran Potansiyelleri. İstanbul Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları İstanbul; 2002.

- Başçıl MS. Beyinde üretilen yöne bağlı EEG sinyallerinin öznitelik çıkarımı yardımıyla sınıflandırılması. Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya 2015.
- Başoğlu A, Baspınar N, Oztürk AS, Akalin PP. Effects of boron administration on hepatic steatosis, hematological and biochemical profiles in obese rats. *Trace Elem. Electrol*, 2010; 27: 225-231.
- Bazzet HC. An Analysis of Time Relation of Elektrocardiogram. *Heart*. 1920; 28: s.: 67-73.
- Benderdour M, Van Bui T, Hess K, Dicko A, Belleville F, Dousset B, Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation, *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2000;14(3): 168-173.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, Jovinge S, Frisen J. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, 2009;324:98-102.
- Berker E. Periferik sinir sistemi hastalıklarının rehabilitasyonu. In: Oğuz H (Eds). *Tıbbi Rehabilitasyon*. İstanbul: Tayf Ofset; 1995; 481-482.
- Bertrand Leobon. Caractérisation des cellules souches/ progénitrices CD34+ / CD31- du tissu adipeux humain et influence du microenvironnement sur leur prolifération, migration et différenciation. These de doctorat de toulouse. Délivré par l'Université Toulouse III- Paul Sabatier. Discipline ou spécialité: Pharmacologie, 2008
- Bolanos L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Why boron? *Plant Physiol. Biochem.* 2004; 42(11): 907-912.
- Bornstein SR, Steenblock C, Chrousos GP, Schally AV, Beuschlein F, Kline G, Andoniadou CL. Stress-inducible-stem cells: a new view on endocrine, metabolic and mental disease? *Molecular psychiatry*, 2019; 24(1): 2-9.
- Bouloumie A, Galitzky J, Sengenès C. Les progeniteurs adipeux blancs et bruns. *Med Sci (Paris)* 2009; 25: 123-125.
- Brickson S, Meyer P, Saether E, Vanderby R. Mesenchymal Stem Cells Improve Muscle Function Following Single Stretch Injury: A Preliminary Study. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2016; 1: 396-406.

- Bulduk B, Kılınç DK. Günlük Crataegus Oxyacantha (Alıç) Uygulamasının Ratlarda EKG Değerlerine Etkisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2013; 24(2): 77-81.
- Bulduk B, Oto G, Özdemir H, Gunbatar N, Uyar H, Bulduk M, Kocak Y, Keskin S, Elaskan S. (2015). The Effect of Boric Acid and Borax on Blood Pressure in the Benzo(a)pyrene (B(a)P) and 3-Methylcholanthrene (3-MC) Applied Rats. Acta Physiologica, vol.215, 87.
- Bunnell BA, Estes BT, Guilak F, Gimble JM. Differentiation of adipose stem cells. In Adipose Tissue Protocols. Humana Press. 2008; 155-171.
- Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. Neurosurg Focus 2004; 16(5): 1-7.
- Brandt KE, Mackinnon SE. Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. (Eds). Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philadelphia. Lippincott-Raven; 1997; p.: 79-90.
- Bronner F, Slepchenko BM, Pennick M, Damment SJP. A model of the kinetics of lanthanum in human bone, using data collected during the clinical development of the phosphate binder lanthanum carbonate, Clin. Pharmacokinet. 2008; 47(8): 543-552.
- Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. J Cell Biochem, 1997; 64(2): 278-94.
- Bruce D, Trapp BD, Nishiyama A, Cheng D, Macklin W. Differentiation and death of premyelinating oligodendrocytes in developing rodent brain. J Cell Biol 1997; 137: 459- 468.
- Camacho-Cristobal J.J, Rexach J, Gonzalez-Fontes A. Boron in plants: deficiency and toxicity, J. Integr. Plant Biol, 2008; 50(10): 1247-1255.
- Can A. Kök Hücre-Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları, Akademisyen Tıp Kitapevi, 2014; 4: s.: 238-254.
- Canals JM, Pineda JR, Torres-Peraza JF. Brain-derived neurotrophic factor regulates the onset and severity of motor dysfunction associated with enkephalinergic neuronal degeneration in Huntington's disease. JNeurosci, 2004; 24(35): 7727-39.

- Canda M Ş. Nöropatoloji: Temel patoloji IV. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1992: 9-12.
- Caplan AI. Mesenchymal stem cells. J Orthop Res. 1991; 9(5): 641-50.
- Casal D, Mota-Silva E, Iria I, Pais D, Farinho A, Alves S, Pen C, Mascarenhas-Lemos, L Ferreira-Silva J, Ferraz-Oliveira M, Vassilenko V, Videira PA, Goyri-O'Neill J. Functional and Physiological Methods of Evaluating Median Nerve Regeneration in the Rat. Journal of visualized experiments: JoVE, 2020; (158): 41-47.10.3791/59767. <https://doi.org/10.3791/59767>
- Cebeci E, Yanık T, Çetindağ E, Yanar K, Korkmaz G, Korgun ET. Mezenkimal Kök Hücreler ve İmmünomodülasyon Fonksiyonları. Akdeniz Tıp Dergisi, 2005; 6(3): 324-333.
- Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. Stem Cells. 2007; 25(11): 2739-49.
- Chen M, Xu Y, Zhang T, Ma Y, Liu J, Yuan B, Liang W. Mesenchymal stem cell sheets: a new cell-based strategy for bone repair and regeneration. Biotechnology letters, 2019; 41(3): 305-318.
- Clarke WB, Webber CE, Koekebakker M, Barr RD. Lithium and boron in human blood. The Journal of laboratory and clinical medicine, 1987; 109(2): 155-158.
- Coyne TM, Marcus AJ, WooHÖury D, Black IB. Marrow stromal cells transplanted to the adult brain are rejected by an inflammatory response and transfer donor labels to host neurons and glia. Stem cells, 2006; 24(11): 2483-2492.
- Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, Rainey C, Marshall J, De Kernion JB, Eckhert CD. Dietary boron intake and prostate cancer risk. Oncology reports, 2004; 11(4): 887-892.
- Çelebi MT. Ratlarda siyatik sinir onarımlarında düşük doz radyasyon ve vegf (vascular endothelial growth factor)' nin etkileri, Uzmanlık Tezi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi, Denizli 2013.
- Çınar Ö. Ratlarda Oluşturulan Siyatik Sinir Travma Modelinde Ketorolak Trometamin' in Etkileri. Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, 2008.

- Çolak S, Geyikoğlu F, Keleş ON, Türkez H, Topal A, Ünal B. The neuroprotective role of boric acid on aluminum chloride- induced neurotoxicity. *Toxicology and Industrial Health*. 2011; 8: 700-10.
- Dawson DM, Hallett M, Millender LH. *Entrapment neuropathies*. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1990.
- de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol*. 1982; 77(3): 634-643.
- Demirci S, Dogan A, Karakus E, Halici Z, Topcu A, Demirci E, Sahin F. Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing, *Biol. Trace Elem. Res*, 2015; 168(1): 1-12.
- Dilek K. Sevil K, Kemerli MZ, Ozocak O, Aktoprak M, Çoksevim B. Deneysel Nöropatide Egzersiz ve Mezenkimal Kök Hücre Uygulamasının Plazma Oksidatif Stres Düzeylerine Etkisi. *Turkish Journal of Health and Sport (TJHS)* 2022; 3: 25-32.
- Doğan G, Sabah E, Erkal T. Borun Çevresel Etkileri Üzerine Türkiye'de Yapılan Bilimsel Araştırmalar. Türkiye 19. Madencilik Kongresi, 09-12 Haziran 2005, IMCET 2005, İzmir, Türkiye, 2005; 425-431.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R., Keating, A., Prockop, D.j, Horwitz, E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2006; 8(4): 315-317.
- Drews U, Aytekin Y. *Renkli Embriyoloji Atlası*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000: s.: 206-256.
- Dubový P, Jančálek R, Kubek T. Role of inflammation and cytokines in peripheral nerve regeneration. *International review of neurobiology*, 2013; 108: 173-206.
- Durmuş İ, İnce S, Salim N.M, Eryavuz A, Küçükkurt İ. Gentamisin Verilen Sıçanlara Bor Uygulamasının Hematolojik Parametre Düzeylerine Etkileri. *Kocatepe Vet J*, 2018; 11(2): 140-147
- Duydu Y, Başaran N, Üstündağ A, Aydın S, Ündeğer Ü, Ataman OY. Reproductive toxicity parameters and biological monitoring in occupationally and

- environmentally boron-exposed persons in Bandirma, Turkey. *Arch Toxicol*, 2011; 85: 589-600.
- Dzondo-Gadet M, Mayap-Nzietchueng R, Hess K, Nabet P, Belleville F, Dousset B. Action of boron at the molecular level—effects on transcription and translation in an acellular system, *Biol. Trace Elem. Res.* 2002; 85(1): 23-33.
- Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood*. 2015; 125(17): 2605-13.
- Eckhert CD. Boron stimulates embryonic trout growth. *The Journal of nutrition*, 1998; 128(12): 2488-2493.
- Enzmann V, Yolcu E, Kaplan HJ, Ildstad ST. Stem cells as tools in regenerative therapy for retinal degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2005; 127(4): 563-71.
- Fafian LJ, Fernández PP, Fuentes I. Influence of age on rat bone-marrow mesenchymal stem cells potential. *Sci Rep*, 2015; 5: 16765.
- Farjah GH, Fazli F, Karimipour M, Pourheidar B, Heshmatiyan B, Pourheidar M. The effect of bone marrow mesenchymal stem cells on recovery of skeletal muscle after neurotization surgery in rat. *Iranian journal of basic medical sciences*, 2018; 21(3): 236-243.
- Fernandez E, Pallini R, Lauretti L, Scogna A. Neurosurgery of the peripheral nervous system: injuries, degeneration and regeneration of the peripheral nerves. *Surg Neurol* 1997; 48: 446-447.
- Ferrari R, Arce AI, Melo MP, Costa EJ. Noninvasive method to assess the electrical brain activity from rats. *Ciencia Rural*, 2013; 43: 1838-1842.
- Fleig SV, Humphreys BD. Rationale of mesenchymal stem cell therapy in kidney injury. *Nephron Clin. Pract.* 2014; 127: 75-80.
- Flores AJ, Lavernia J, Owens PW, Anatomy and physiology of peripheral nerve injury and repair. *Am J Orthop* 2000; 29: 167-173.
- Fregnan F, Muratori L, Simoes AR, Giacobini-Robecchi MG, Raimondo S. Role of inflammatory cytokines in peripheral nerve injury. *Neural Regeneration Research*, 2012; 7: 2259-2266.
- Friedenstein A. Stromal-hematopoietic interrelationships: Maximov's ideas and modern models. *Haematol Blood Transfus.* 1989; 32:159-67.

- Fort DJ, Propst TL, Stover EL, Strong PL, Murray FJ. Adverse reproductive and developmental effects in *Xenopus* from insufficient boron. *Biological trace element research*, 1998; 66(1): 237-259.
- Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Molecular Neurobiology*, 1997; 14: 67-116.
- Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song AG. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells*. 2019; 8(8).
- Funakoshi H, Frisén J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VM, Persson H. Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol*. 1993; 123(2): 455-65. doi: 10.1083/jcb.123.2.455. PMID: 8408225; PMCID: PMC2119843
- Fuchs E. The tortoise and the hair: slow-cycling cells in the stem cell race. *Cell*. 2009; 137: 811-819.
- Furuyama K, Kawaguchi Y, Akiyama H, Horiguchi M, Kodama S, Kuhara T, Hosokawa, S, Elbahrawy A, Soeda T, Koizumi M, Masui T, Kawaguchi M, Takaori K, Doi R, Nishi E, Kakinoki R, Deng JM, Behringer RR, Nakamura T, Uemoto S. Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. *Nature genetics*. 2011; 43(1): 34-41.
- Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Turner CH, Johnson HS, Harris MW, Jayo MJ, Chapin RE. Effects of boric acid supplementation on bone histomorphometry, metabolism, and biomechanical properties in aged female F-344 rats, *Biol. Trace Elem. Res*. 2003; 93(1-3): 155-169.
- Garret DE. *Borates Handbook of Deposits, Processing, Properties, and Use*, Academic Press (ed), USA, 1998: p.: 1-22.
- Giunti D, Parodi B, Usai C, Vergani L, Casazza S, Bruzzone S, Mancardi G, Uccelli A. Mesenchymal stem cells shape microglia effector functions through the release of CX3CL1. *Stem Cells*. 2012; 30(9): 2044-2053.
- Greco V, Chen T, Rendl M, Schober M, Pasolli HA, Stokes N, Dela Cruz-Racelis J, Fuchs E. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell*. 2009; 4(2): 155-69.
- Gregory RDE. Challenges to nerve regeneration. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(3): 312-318

- Gordon T. Recovery potential of muscle after partial denervation: a comparison between rats and humans. *Brain Res Bull* 1993; 30: 477-481.
- Guindon, KA. Bedard LL. Massey TE. Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA from isolated mouse lung cells following in vivo treatment with aflatoxin B-1, *Toxicol. Sci.* 2007; 98(1): 57-62.
- Gutmann E, Holubar J, The degeneration of peripheral nerve fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1950; 13: 89-98.
- Gurbanlı R. Stres Uygulanan Ratlarda Spirulina Desteğinin Hematolojik Parametrelere Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 2019.
- Gündüz H, Akyüz G. Elektrodyagnostik tıp I: temel kavramlar In: Arasıl N (EHS). Fiziksel Tıp ve rehabilitasyon El Kitabı. 2. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi; 2005: s.: 121.
- Hakki SS. Bozkurt EE, Hakki BS. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1), *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2010; 24 (4): 243-250.
- Halıcıoğlu BŞ, Tuğlu Mİ. Yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin ve koşullu besiyerinin deneysel prematür over yetmezliği modeli üzerine etkileri. *Cukurova Medical Journal*, 2021; 46(2): 523-531.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100: 57-70.
- Hefti F, Denton TL, Knusel B, Lapchak PA. Nörotrofik faktörler: onlar ne ve ne yapıyorlar. *Nörotrofik faktörler*, 1993; 25-49.
- Helvacı C. Türkiye Borat Yatakları Jeolojik Konumu, Ekonomik Önemi ve Bor Politikası. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2003; 5(1): 4-41.
- Henderson K, Stella Jr, SL, Kobylewski S, Eckhert CD. Receptor activated Ca²⁺ release is inhibited by boric acid in prostate cancer cells. *Plos One*, 2009; 4, 6: 1-10.
- Him A. Sinir sisteminin organizasyonu. In: Yıldız S (eHS). *Veteriner fizyoloji*. 1. Baskı. Malatya: Medipres Matbacılık, 2008: 744-745.
- Hlebokazov F, Dakukina T, Potapnev M, Kosmacheva S, Moroz L, Misiuk N, Golubeva T, Slobina E, Krasko O, Shakhbazov A, Hlavinski I, Goncharova N. Clinical benefits of single vs repeated courses of mesenchymal stem cell therapy in

- epilepsy patients. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2021; 207, 106736.
 HYPERLINK"<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106736>"
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106736>
- Hodes R, Larrabee MG, German W. The human electromyogram in response to nerve stimulation and the conduction velocity of motor axons. *Archives of Neurology and Psychiatry Chic*. 1948; 60:340-365.
- Hosmane NS, Eagling R. *Bor Bilimi El Kitabı, Bor Bilimi El Kitabı: Organometalik, Kataliz, Malzeme ve Tıp Uygulamaları ile*. World Scientific (Avrupa), (2018), HYPERLINK "<https://doi.org/10.1142/q0130-vol1>" \t "_blank" 10.1142/q0130-vol1
- Hosmane NS, Boron Science; New Technologies and Applications. International Standard Book Number, 1995; 13: 978-1-4398-2663-8 (eBook - PDF)
- Hu J. Repair of extended peripheral nerve lesions in rhesus monkeys using acellular allogenic nerve grafts implanted with autologous mesenchymal stem cells. *Exp. Neurol*, 2007; 204: 658-666.
- Hu SN, Xu JG, Gu YD. Ultrastructural changes after denervation of muscles. *Chin J Reparat Reconstr Surg* 2002; 16(1): 44-47.
- Humphries A, Graham TA, McDonald SA. Stem cells and inflammation in the intestine. *Recent Results Cancer Res* 2011; 185: 51-63.
- Humphreys BD, Cantaluppi V, Portilla D, Singbartl K, Yang L, Rosner M.H, Kellum JA, Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative XIII Working Group. Targeting Endogenous Repair Pathways after AKI. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2016; 27: 990-998.
- Hunt CD. Dietary boron modified the effects of magnesium and molibdoneum on mineral metabolism in the cholecalciferol deficient chick. *Biol Trace Elem Res*. 1989; 22: 201-220.
- Hunt CD. Biochemical effects of physiological amounts of dietary boron, *J. Trace Elem. Exp. Med*. 1996; 9(4): 185-213.
- Hunt CD. Regulation of enzymatic activity. *Biological trace element research*, 1998; 66(1): 205-225.
- Hunt CD, Idso JP. Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress. *J. Trace Elements Exp. Med*. 1999; 12: 221-233.

Hunt CD. Dietary boron: an overview of the evidence for its role in immune function, J. Trace Elem. Exp. Med. 2003;16(4): 291-306.

Hunt CD. Regulation of enzymatic activity – one possible role of dietary boron in higher animals and humans, Biol. Trace Elem. Res. 1998; 66(1-3): 205-225.

Hunt CD. Dietary boron: evidence for essentiality and homeostatic control in humans and animals, Adv. Plant Anim. Boron Nutr. 2007: 251-267.

hyperlink

"https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/113797/mod_resource/content/1/S%C4%B1%C3%A7an.pdf"

https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/113797/mod_resource/content/1/S%C4%B1%C3%A7an.pdf . Erişim tarihi 11Şubat 2022.

Ishii Y. Fujizuka N. Takahashi T. Shimizu K. Tuchida A. Yano S. Naruse T. Chishiro T. A fatal case of acute boric acid poisoning, Journal of Toxicology, Clin. Toxicol. 1993; 31 (2): 345-352.

Isele NB, Lee H-S, LanHShamer S, Straube, A, Padovan, CS., Plesnila, N, Culmsee, C. Bone marrow stromal cells mediate protection through stimulation of PI3-K/Akt and MAPK signaling in neurons. Neurochem Int. 2007; 50(1): 243-50.

İnce S, Küçükkurt I, Ciğerci İH, Fidan AF, Eryavuz A. Diyetteki borik asit ve boraks takviyesinin sıçanlarda lipid peroksidasyonu, antioksidan aktivite ve DNA hasarı üzerine etkisi. J İz Elem Med Biol. 2010; 24: 161-164.

Jalali MS, Saki G, Farbood Y, Azandeh SS, Mansouri E, Ghasemi Dehcheshmeh M, Sarkaki A. Therapeutic effects of Wharton's jelly-derived Mesenchymal Stromal Cells on behaviors, EEG changes and NGF-1 in rat model of the Parkinson's disease. J. Chem. Neuroanat. 2021;113: 101921. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101921>

Jeffrey M. Gimble. Adam J. Katz. Bruce A. Bunnell. Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Medicine Circulation Research. 2007; 100: 1249-1260.

Jin E, Ren M, Liu W, Liang S, Hu Q, Gu Y, Li S. Effect of Boron on Thymic Cytokine Expression, Hormone Secretion, Antioxidant Functions, Cell Proliferation, and Apoptosis Potential via the Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2 Signaling Pathway. J Agric Food Chem 2017;65(51):11280-11291.

- Kadioğlu HH Injection-Induced Sciatic Nerve Injury: Is it a-Complication? AÜTD 2004; 36: 65-70.
- Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. Plast Reconstr Surg 1996; 98: 1264-1271.
- Karahasanoğlu T.C. Sıçan siyatik sinir zedelenmesinde farklı zamanlarda mezankimal kök hücre uygulama etkilerinin karşılaştırılması. [Unpublished doctoral dissertation]. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2012.
- Karimkhani H, Özkoç M, Shojaolsadati P, Uzuner K, Donmez HÖ, Kanbak G. protective effect of boric acid and omega-3 on myocardial infarction in an experimental rat model. Biological Trace Element Research, 2021; 199(7): 2612-2620.
- Karşıdağ S, Özcan A, Şahin Ş, Karşıdağ S, Kabukçuoğlu F, Uğurlu K, Baş L. Electrophysiologic and Histopathologic Evaluation of Peripheral Nerve Regeneration at Different nerve segments and with different repair techniques. Acta Orthop Traumatol Turc 2008; 42: 278-283.
- Katmerlikaya K. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan periferik sinir hasarı sonrası alçak frekanslı elektroterapinin sinir iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırıkkale 2015.
- Kaufmann W. Developmental Neurotoxicity. In: Krinke GJ. (EHS). The laboratory rat. Academic Press San Diego, San Francisco, New York; 2000: p.: 227-250.
- Kavlak E. Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulmuş Sıçanlarda Kesikli Elektromanyetik Alanın ve Yüzme Egzersizinin İyileşmeye Etkileri, Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın 2012.
- Kavlak E, Belge F, Ünsal C, Üner AG, Cavlak U, Çömlerk S. Effects of Pulsed Electromagnetic Field and Swimming Exercise on Rats with Experimental Sciatic Nerve Injury. J. Phys. Ther. Sci. 2014; 26(9): 1355-1361.
- Kayahan Kuştepe E. Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulan Obez Sıçanlarda Adipoz ve Bağ Dokusu Kökenli Kök Hücrelerin Rejenerasyona Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun 2017.

- Kayalı H, Satıroğlu G, Tasyürekli P. Sinir Sistemi Gelişimi. Kayalı H, ed. İnsan embriyolojisi 7. Baskı, Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul, 1992; 228-246.
- Kazuho H, Masaru K. Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during wallerian degeneration. *Microscopy Research and Technique*, 2002; 57: 541-547.
- Kenichi M. Mesenchymal Stem Cells and Metabolic Syndrome: Current Understanding and Potential Clinical Implications. Hindawi Publishing Corporation Stem Cells International Volume 2016; Article ID 2892840: 10-15.
- Kestane S. Mezenkimal kök hücre uygulamalarının atletik performans üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2015.
- Kestane S. Diyabetik sıçanlarda diyabet ve tamoxifen retinopatisi üzerine mezenkimal kök hücre uygulamalarının etkisi. [Unpublished doctoral dissertation]. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2020.
- Khazaei S, Keshavarz G, Bozorgi A, Nazari H, Khazaei M. Adipose tissue-derived stem cells: a comparative review on isolation, culture, and differentiation methoHS. *Cell and tissue banking*, 2021;3:1-16.
- Kılıç İ. Borik Asitin Deneysel Diyabetik Nöropati Üzerindeki Koruyucu Etkileri. Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, 2020.
- Kiernan JA. Histological and histochemical methods, theory and practice. 3rd ed. Delhi, India: Butter Worth Heinemann, Replika Press Pvt Ltd; 1999;2:1-45.
- Kim DH, Marbois BN, Faull KF, Eckhert CD. Esterification of borate with NAD (+) and NADH as studied by electrospray ionization mass spectrometry and B-11 NMR spectroscopy, *J. Mass Spectrom.* 2003; 38(6): 632-640.
- Kim YJ, Yoon WK, Ryu SY, Chun KJ. Histopathological changes of testes and eyes by neutron irradiation with boron compounHS in mice. *J. Vet. Sci*, 2006; 7(1): 19-23.
- Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practise. USA: Oxford University Press, New York; 2001: 63-215.
- Klassen H, Sakaguchi HS, Young MJ. Stem cells and retinal repair. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23(2): 149-81.

- Kobayashi M, Ota S, Terada S, Kawakami Y, Otsuka T, Fu FH, Huard J. The combined use of losartan and muscle-derived stem cells significantly improves the functional recovery of muscle in a young mouse model of contusion injuries. *Am. J. Sports Med.* 2016; 44: 3256-3261.
- Koçbeker A, Oğuz H, Periferik sinir anatomi ve fizyolojisi. In: Oğuz H (Eds). *Tıbbi rehabilitasyon*. İstanbul: Tayf Ofset; 1995: 71-72.
- Kohno J, Kawahata T, Otake T, Morimoto M, Mori H, Ueba N, Nishio M, Kinumaki A, Komatsubara S, Kawashima K. Boromycin, an anti-HIV antibiotic. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1996; 60: 1036-1037.
- Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999; 96(19): 10711-10716.
- Korkmaz M. Borun İnsan Sağlığına Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa 2007.
- Kot FS. Boron sources, speciation and its potential impact on health. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 2009; 8(1): 3-28.
- Ku WW, Chapin RE, Moseman RF, Brink RE, Pierce KD, Adams KY. Tissue disposition of boron in male Fischer rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1991; 111(1): 145-151.
- Kumar S. Caspase function in programmed cell death. *Cell Death Differ.* 2007; 14: 32-43.
- Kurtoğlu F, Kurtoğlu V, Çelik İ, Keçeci T, Nizamlioğlu M. Yeterli veya yetersiz kolekalsiferol (vitamin D3) içeren rasyon verilen etlik piliçlerin bazı biyokimyasal parametreleri, periferik kan lenfositleri, dalak plazma hücreleri ve kemik özellikleri üzerine bor ilavesinin etkileri, *İngiliz Kanatlı Bilimi*, 2005; 46(1): 87-96, DOI: [HYPERLINK "https://doi.org/10.1080/00071660400024001"](https://doi.org/10.1080/00071660400024001)
- Kutlu İÖ. Deneysel siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda kaparinin etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay 2019.
- Küçükdoğru R, Türkez H, Arslan ME, Tozlu ÖÖ, Sönmez E, Mardinoğlu A, Di Stefano A. Neuroprotective effects of boron nitride nanoparticles in the

- experimental Parkinson's disease model against MPP⁺ induced apoptosis. *Metabolic brain disease*, 2020; 3: 1-11.
- Ladak A, Olson J, Tredget, EE, Gordon, T. Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model. *Experimental neurology*, 2011; 228(2): 242-252.
- Landon DN, Hall S. The Myelinated nerve fiber. (In). Landon DN. (Eds). *The peripheral nerve*. Chapman&Hal; 1975: p.: 281-320.
- Lanoue L, Taubeneck MW, Muniz J, Hanna LA, Strong PL, Murray FJ, Nielsen FH, Hunt CD, Keen CL. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems, *Biol. Trace Elem. Res.* 1998; 66(1-3): 271-298.
- Lawrence R, Robinson MD. Traumatic Injury to Peripheral Nerves. *Muscle Nerve*, 2000; 3: 863-73.
- Lemire JA, Harrison JJ, Turner RJ. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications, *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11(6): 371-384.
- Liang D, He XB, Wang Z, Li C, Gao BY, Wu JF, Bai YL. Remote limb ischemic postconditioning promotes motor function recovery in a rat model of ischemic stroke via the up-regulation of endogenous tissue kallikrein. *CNS Neuroscience & TherapeutiHS*, 2018; 24(6): 519-527.
- Li-Bo C, Xiao-Bing J, Lian Y. Differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells into pancreatic islet beta-cells. *World J Gastroenterol* 2004; 10(20): 3016-020.
- Lieberman AR. The Axon reaction: a review of the principal features of perikaryal responses to axon injury. *International Review of Neurobiology* 1971; 14: 49-124.
- Li H, Ghazanfari R, Zacharaki D, Lim HC, Scheduling S. Isolation and characterization of primary bone marrow mesenchymal stromal cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1370(1): 109-18.
- Limb GA, Daniels JT, Cambrey AD, Secker GA, Shortt AJ, Lawrence JM, Khaw PT. Current prospects for adult stem cell-based therapies in ocular repair and regeneration. *Curr Eye Res* 2006; 31(5): 381-90.

- Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Schmitz BF. Clinical manifestations of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions, *Am. J. Emerg. Med.* 1988; 6(3): 209-213.
- Lugert S, Basak O, Knuckles P, Haussler U, Fabel K, Gotz M, Haas CA., Kempermann, G, Taylor V, Giachino C. Quiescent and active hippocampal neural stem cells with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging. *Cell Stem Cell.* 2010; 6(5): 445-56.
- Lundborg G, Dahlin L. Anatomy, function, and pathophysiology of peripheral nerves and nerve compression. Review. *Hand Clin* 1996; 12: 185-193.
- Machaliński A, Baumert B, Kuprjanowicz L, Wiszniewska B, Karczewicz D, Machaliński B. Potential application of adult stem cells in retinal repairchallenge for regenerative medicine. *Curr Eye Res*, 2009; 34(9): 748-60.
- Mackinnon S, Dellon AL. Surgery of the peripheral nevre. New York: Thieme Medical Publisher; 1988: p.:18.
- Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Dong YQ, Eastham C, Forman MR. Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women, *Am. J. Epidemiol*, 2008; 167(9): 1070-1080.
- Mak T. The E. Donnell Thomas Lecture-apoptosis. “this death that makes life live”. *Biol. Blood Marrow Transplant*, 2003; 9: 483-488.
- Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *FEBS Journal*, 2005; 272: 2628-2638.
- Marconi S, Castiglione G, Turano E, Bissolotti G, Angiari S, Farinazzo A, Bonetti B. Human adipose-derived mesenchymal stem cells systemically injected promote peripheral nerve regeneration in the mouse model of sciatic crush. *Tissue Engineering Part A*, 2012; 18(11-12): 1264-1272.
- Martins RS, Siqueira MG, da Silva CF, Plese JP. Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2006; 64(3B): 750-756. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2006000500010>
- Matsuse D, Kitada M, Kohama M, Nishikawa K, Makinoshima H, Wakao S, Dezawa M. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate

- into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2010; 69(9): 973-985.
- McCoy TJ, Steele IM, Keil K, Leonard BF, Endress Chladniite M. NA2CAMG7(PO4)6 -a new mineral from the Carlton (IIICD) iron meteorite, *Am. Miner.* 1994; 79(3-4): 375-380.
- McDonald WI. Physiological consequences of demyelination. In: Sumner AJ. (Eds). *The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1980: 265-280.
- McKay Hart A, Wiberg M, Terenghi G. Pharmacological enhancement of peripheral nerve regeneration in the rat by systemic acetyl-L-carnitine treatment. *Neurosci Lett* 2002; 334:181-185.
- Meng X, Ichim TE, Zhong J, Rogers A, Yin Z, Jackson J, Wang H, Ge W, Bogin V, Chan KW, Thébaud B, Riordan NH. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J. Transl. Med.* 2007; 5: 57-65.
- Mirajullah M, Xinya S. Schwann cells: Leader of nervenkitt. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2002; 14(1): 30-33.
- Moattari M, Kouchesfehiani HM, Kaka G, Sadrai SH, Naghdi M, Mansouri K. Chitosan-film associated with mesenchymal stem cells enhanced regeneration of peripheral nerves: A rat sciatic nerve model. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2018; 88: 46-54.
- Moore KL, Dalley AF. *Kliniğe Yönelik Anatomi*. 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007.
- Mora-Lee S, Sirerol-Piquer MS, Gutiérrez-Pérez M, et al. Therapeutic effects of hMAPC and hMSC transplantation after stroke in mice. *PLoS One*. 2012; 7(8): e43683.
- Morell P, Quarle RH. Myelin formation, structure and biochemistry. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD (Eds). *Basic neurochemistry molecular and cellular aspect*. 6nd ed. Lippincott- Raven: Philadelphia, New York;1999. p. 70-85.
- Moseman RF. Chemical disposition of boron in animals and humans, *Environ. Health Perspect.* 1994; 102: 113-117.

- Muniswami DM, Kanthakumar P, Kanakasabapathy I, Tharion G. Motor recovery after transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in rat models of spinal cord injury. *Annals of Neurosciences*, 2018; 25(3): 126-140.
- Müller-Sieburg CE, Cho RH, Thoman M, Adkins B, Sieburg HB. Deterministic regulation of hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Blood*. 2002; 100(4): 1302-9.
- Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, testosterone, metabolism in postmenopausal women. *Faseb J*; 1987; 1: 394-397.
- Nielsen FH. Boron in human and animal nutrition, *Plant Soil*, 1997; 193(1-2): 199-208.
- Nielsen FH. Is boron nutritionally relevant? *Nutrition Reviews* 2008; 66(4): 183-91.
- Nzietchueng RM, Dousset B, Franck P, Benderdour M, Nabet P, Hess K. Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing, *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2002; 16 (4): 239-244.
- Omer GE Jr, Spinner M. Management of peripheral nerve problems. Selected laboratory studies with potential clinical application. *Instructional course lectures*, 1984; 33: 528–530.
- Omura T, Sano M, Omura K, Hasegawa T, Doi M, Sawada T, Nagano A. Different expressions of BDNF, NT3, and NT4 in muscle and nerve after various types of peripheral nerve injuries. *J Peripher Nerv Syst*. 2005 Sep;10(3): 293-300. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.10307.x. PMID: 16221288
- On AY. Travmatik periferik sinir yaralanmaları. In: Kutsal YG, Beyzaova M (EHS). *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. 2. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2011; p.: 2963-2982.
- Ota S, Uehara K, Nozaki M, Kobayashi T, Terada S, Tobita K, Fu FH, Huard J. Intramuscular transplantation of muscle-derived stem cells accelerates skeletal muscle healing after contusion injury via enhancement of angiogenesis. *Am. J. Sports Med*. 2011; 39: 1912-1922.
- Öztürk F. Apoptozis. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002; 9: 143-148.
- Pahl MV, Culver BD, Strong PL, Murray FJ, Vaziri ND. The effect of pregnancy on renal clearance of boron in humans: a study based on normal dietary intake of boron, *Toxicol. Sci*. 2001; 60(2): 252-256.

- Pan HC, Cheng FC, Chen CJ, Lai SZ, Lee CW, Yang DY, Ho SP. Post-injury regeneration in rat sciatic nerve facilitated by neurotrophic factors secreted by amniotic fluid mesenchymal stem cells. *Journal of clinical neuroscience*, 2007; 14(11): 1089-1098.
- Pan HC, Chen CJ, Cheng FC, Ho SP, Liu MJ, Hwang SM, Chang MH, Wang YC. Combination of G-HSF administration and human amniotic fluid mesenchymal stem cell transplantation promotes peripheral nerve regeneration. *Neurochem Res*. 2009; 34(3): 518-527.
- Parlatan CS. Bor içeren bileşiklerin nörodejenerasyona olan olası etkilerinin in vitro aksotomi modelinde araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2018.
- Patel M, Yang S. Advances in reprogramming somatic cells to induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev* 2010; 6(3): 367-80.
- Paul P, John H. Beattie. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2001; 60: 329-339.
- Penland JG. Dietary boron, brain-function, and cognitive performance, *Environ. Health Perspect*, 1994; 102: 65-72.
- Penland JG. The importance of boron nutrition for brain and psychological function, *Biol. Trace Elem. Res*. 1998; 66(1-3): 299-317.
- Phelan MC, Lawler G. Cell counting. *Curr Protoc Cytom Appendix*. 2001; 3: 3A.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; 284(5411): 143-7.
- Potten CS, Wilson JW. The Development of Epithelial Stem Cell Concepts. *Essentials of Stem Cell Biology*. Lanza R (Ed.), San Diego, USA, Academic Press, 2009: 17-27.
- Raofifi A, Sadeghi Y, Piryaee A, Sajadi E, Aliaghaei A, Rashidiani-Rashidabadi A, Fatabadi FF, Mahdavi B, Abdollahifar MA, Khaneghah AM. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Condition Medium Loaded on PCL Nanofibrous Scaffold Promoted Nerve Regeneration After Sciatic Nerve Transection in Male Rats. *Neurotox Res*. 2021; 39(5): 1470-1486. doi: 10.1007/s12640-021-00391-5. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34309780.

- Ratajczak MZ, Kucia M, Reca R, Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J. Stem cell plasticity revisited: CXCR4-positive cells expressing mRNA for early muscle, liver and neural cells 'hide out' in the bone marrow. *Leukemia*. 2004;18(1):29-40.
- Rasul A, Al-Shawi A A, Malik SA, Anwar H, Rasool B, Razzaq A, Hussain G. Neurada procumbens promotes functions regain in a mouse model of mechanically induced sciatic nerve injury. *Pak J Pharm Sci*, 2019; 32(4): 1761-1766.
- Razzaq A, Ahmad Malik, S, Saeed F, Imran A, Rasul A, Qasim M, Zafar S, Kamran S, Maqbool J, Imran M, Hussain G, Hussain M. Moringa oleifera Lam.ameliorates the muscles function recovery following an induced insult to the Sciatic nerve in a mouse model. *Food science & nutrition*, 2020; 8(8), 4009-4016. [HYPERLINK "https://doi.org/10.1002/fsn3.1620" https://doi.org/10.1002/fsn3.1620.](https://doi.org/10.1002/fsn3.1620)
- Řehořová M, Vargová I, Forostyak S, Vacková I, Turnovcová K, Kupcová Skalníková, H, Vodička P, Kubinová Š, Syková E, Jendelová P. A Combination of Intrathecal and Intramuscular Application of Human Mesenchymal Stem Cells Partly Reduces the Activation of Necroptosis in the Spinal Cord of SOD1^{G93A} Rats. *Stem cells translational medicine*, 2019; 8(6): 535-547.
- Reinisch A, Hofmann NA, Obenauf AC, Kashofer K, Rohde E, Schallmoser K, Flicker K, Lanzer G, Linkesch W, Speicher MR, Strunk D. Humanized large-scale expanded endothelial colony-forming cells function in vitro and in vivo. *Blood* 2009; 113(26): 6716-25.
- Restuccio A, Mortensen ME, Kelley MT. Fatal ingestion of boric acid in an adult, *Am. J. Emerg. Med.* 1992;10 (6): 545-547.
- Rosova I, Dao M, Capoccia B, Link D, Nolta J. Hypoxic preconditioning results in increased motility and improved therapeutic potential of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2008; 26(8): 2173-2182.
- Rowart P, Erpicum P, Detry O, Weekers L, Gregoire C, Lechanteur C, Briquet A, Beguin Y, Krzesinski JM, Jouret F. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Ischemia/Reperfusion Injury. *J. Immunol. Res.* 2015; 3: 602597.
- Rowe RI, Eckhert, CD. Boron is required for zebrafish embryogenesis, *J. Exp.Biol.* 1999; 202 (12): 1649-1654.

- Rupp A, Dornseifer U, Fischer A, Schmahl W, Rodenacker K, Jutting U. Electrophysiologic assessment of sciatic nerve regeneration in the rat: surrounding limb muscles feature strongly in recordings from the gastrocnemius muscle. *J Neurosci Methods* 2007; 166: 266-277.
- Sadler TW. Central Nervous System. Sadler TW ed. Langman's Medical Embriology. 7th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995; 4: 351-395.
- Sarkar PK, Prajapati PK, Shukla VJ, Ravishankar B. Evaluation of acute, sub-acute toxicity and cardiac activity of processed borax, *IJNPR*. 2017; 8(4): 299-305.
- Schillinger BM, Berstein M, Goldberg LA, Shalita AR. Boric acid poisoning, *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 7 (5): 667-673.
- Scorei R. Is boron a prebiotic element? A mini-review of the essentiality of boron for the appearance of life on earth, *Origins Life Evol. Biospheres*, 2012; 42(1): 3-17.
- Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain* 1943; 66: 237-242.
- Selek O, Buluc L, Muezzinoğlu B, Ergün RE, Ayhan S, Karaöz E. Mesenchymal stem cell application improves tendon healing via anti-apoptotic effect (Animal study). *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2014; 48(2): 187-95.
- Shih YC, Lee PY, Cheng H, Tsai CH, Ma H, Tarng DC. Adipose-derived stem cells exhibit antioxidative and antiapoptotic properties to rescue ischemic acute kidney injury in rats. *Plast. Reconstr. Surg*, 2013.
- Silvia M, Giusy C, Ermanna T, et al. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Systemically Injected Promote Peripheral Nerve Regeneration in the Mouse Model of Sciatic Crush. *Tissue Engineering*, 2012; 18: 1264-72.
- Snell RS. *Klinik Anatomi*. 6. Baskı, Tavaslı Matbaacılık, İstanbul, 2004.
- Solary E, Fontenay M. Does being overweight contribute to longer survival rates in myelodysplastic syndrome?. *Haematologica*, 2018; 103(4): 559-560.
- Song A, Tracey DJ, Ashwell KW. Development of the rat phrenic nerve and the terminal distribution of phrenic afferents in the cervical cord. *Anat Embryol*, 1999; 200: 625-643.
- Stemberger S, Jamnig A, Stefanova N, Lepperdinger G, Reindl M, Wenning GK. Mesenchymal stem cells in a transgenic mouse model of multiple system

- atrophy: immunomodulation and neuroprotection. PLoS One. 2011; 6(5): e19808.
- Stokinger HE. The halogens and the nonmetals, boron and silicon. In clayton GD, clayton FE, eHS. Patty's industrial hygiene and toxicology, 2B, 3rd rev. Ed. New York, NY, John wiley, 1981.
- Stoll G, Jander S and Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: From Augustus Waller's observations to neuroinflammation. J Peripheral Nervous System 2002; 7: 13-27.
- Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. Muscle Nerve 1990; 13: 771-784.
- Sütçü M. Periferik sinir kesisinde farklı onarım zamanlarında melatoninin sinir iyileşmesine olan etkisinin incelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya 2010.
- Şaylı BS. İnsan Sağlığı ve Bor Minareleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eti Holding Araştırma Projeleri, 2000.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006; 126: 663-676.
- Takizawa H, Regoes RR, Boddupalli HS, Bonhoeffer S, Manz MG. Dynamic variation in cycling of hematopoietic stem cells in steady state and inflammation. The Journal of experimental medicine, 2011; 208(2): 273-84.
- Tamas MJ, Sharma SK, Ibstedt, S, Jacobson T, Christen P. Heavy metals and metalloids as a cause for protein misfolding and aggregation, Biomolecules 2014; 4(1): 252-267.
- Tanaka M, Fujiwara T. Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 2008; 456(4): 671-677.
- Taşkın E. Sıçanlarda adriyamin ile in vivo oluşturulan kalp fonksiyon bozukluğunda renin anjiyotensin sisteminin rolü. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Kayseri 2010; s.:1-104.
- Terenghi G, Calder JS, Birch R, Hall SM. A morphological study of Schwann cells and axonal regeneration in chronically transected human peripheral nerves. J Hand Surg [Br], 1998; 23: 583-587.

- Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat*, 1999; 194: 1-14.
- Terzis JK, Sun DD, Thanos PK. Historical and basic science review: Past, Present, and Future of Nerve Repair. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13: 215-225.
- Thomas MB. Nerve repair and grafting. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC (Eds), *Green's operative hand surgery*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999; p.: 1381-404.
- Thompson CB, Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*. 1995; 267: 1456-1462.
- Topalkara K, Topaktaş S. Nöromusküler hastalıkların tanısında yardımcı elektrofizyolojik ve laboratuvar yöntemleri. In: Emre M. (Eds). *Nörolojinin temelleri*. Öncü Basımevi, Ankara 2006; s.: 1092-1109.
- Tosun A. Sinir iletim çalışmaları. In: Kutsal YG, Beyzaova M (Eds). *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. 2. Baskı. Ayrıntı Basımevi, Ankara 2011; s.: 487-501.
- Travis NJ, Cocks EJ. *The Tincal Trail. A history of borax*. Harrap, London, 1984; 311.
- Tuncer T, Periferik nöropatili hastalarda rehabilitasyon. In: Arasıl N (Eds). *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon el kitabı*. 2. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi; 2005: 660.
- Turkez H, Tatar A, Hacimuftuoglu A, Ozdemir E. Boric acid as a protector against paclitaxel genotoxicity, *Acta Biochim. Pol*, 2010; 57(1): 95-97.
- Turkez H, Arslan ME, Tatar A, Mardinoglu A. Promising potential of boron compounds against Glioblastoma: In Vitro antioxidant, anti-inflammatory and anticancer studies. *Neurochemistry International*, 2021; 149: 105-137.
- Türkez H. Effects of boric acid and borax on titanium dioxide genotoxicity. *journal of applied toxicology* 2008; 28(5): 658-664.
- Türedi S. Sıçanlarda Deneysel Siyatik Sinir Hasarı Üzerine Quercetin'in Etkilerinin Morfolojik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon 2017.
- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008; (9): 726-736.
- Ueda M. Body composition assessment in hematopoietic stem cell transplantation. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2017; 39(4): 297-298.

- Ülger M. Siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda eritropoetinin ve umbilikal kord kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinin sinir rejenerasyonu üzerine etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri 2019.
- Van Haaften T, Thebaud B. Adult bone marrow-derived stem cells for the lung: implications for pediatric lung diseases. *Pediatr Res* 2006; 59(4 Pt 2): 94R-9R.
- Varejao AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*, 2001; 108: 1-9.
- Varejao AS, Melo-Pinto P, Meek MF, Filipe VM, Bulas-Cruz J. *Method* for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurol Res*, 2004; 26: 186-194.
- Varlı K. Periferik sinir yaralanmalarında elektronöromiyografi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2005; 15(3): 202-205.
- Wang H, Sorenson EJ, Spinner RJ, Windebank AJ. Electrophysiologic findings and grip strength after nerve injuries in the rat forelimb. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 2008; 38(4): 1254-1265.
- Wang J, Ding F, Gu Y, Liu J, Gu X. Bone marrow mesenchymal stem cells promote cell proliferation and neurotrophic function of Schwann cells in vitro and in vivo. *Brain research*, 2009; 1262: 7-15.
- Warrington K. The effect of boric acid and borax on the broad bean and certain other plants. *Ann Bot*, 1923; 37: 629-642.
- Webster C, Zochodne D. The nerve regenerative microenvironment: Early behavior and partnership of axons and Schwann cells. *Experimental Neurology*, 2010; 223: 51-59.
- Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, Bernstein BE, Jaenisch R. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES cell-like state. *Nature*. 2007; 448: 318-324.
- WHO Organization, Trace Elements in Human Nutrition and Health, 1996; p.: 0-361.
- WHO (World Health Organization). Environmental health criteria 204: boron. International programme on chemical safety, Geneva, Switzerland. 1998; p.: 105-106.

- Wilson AD, Hart A, Brannstrom T, Wiberg M, Terenghi G. Primary sensory neuronal rescue with systemic acetyl-Lcarnitine following peripheral axotomy. A döşe response analysis. *Br J Plast Surg*. 2003; 56: 732-739.
- Winkler T, von Roth P, Radojewski P, Urbanski P, Hahn AS, Preininger B, Duda GN, Perka C. Immediate and delayed transplantation of mesenchymal stem cells improve muscle force after skeletal muscle injury in rats. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012; 6: 60-67.
- Wong LC, Heimbach MD, Truscott DR, Duncan BD. Boric acid poisoning, *Can. Med. Assoc. J*. 1964; 90(17): 1018-1023.
- Woods WG. An introduction to boron –history, sources, uses, and chemistry, *Environ. Health Perspect*. 1994; 102: 5-11.
- Yarar E, Kuruoglu E, Kocabıcak E, Altun A, Genc E, Ozyurek H, Cokluk C. Electrophysiological and histopathological effects of mesenchymal stem cells in treatment of experimental rat model of sciatic nerve injury. *JCEM*. 2015; 8(6), 8776.
- Yaren B, Borik Asit Uygulanan Ratlarda Diyetteki Borun Öğrenme ve Davranış Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van 2011.
- Yazbeck C, Kloppmann W, Cottier R, Sahuquillo J, Debotte G, Huel G. Health impact evaluation of boron in drinking water: a geographical risk assessment in Northern France, *Environ. Geochem. Health*, 2005; 27 (5-6): 419-427.
- Yıldırım H. Deneysel Olarak Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulmuş Ratlarda Periferik Sinir Rejenerasyonu Üzerine hypericum perforatum'un Etkisinin Değerlendirilmesi: İmmünohistokimyasal Bir Çalışma. Tıpta Uzmanlık Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın 2019.
- Yokota T, "Hierarchy" and "Holacracy"; A Paradigm of the Hematopoietic System. *Cells*. 2019; 8(10): 41-45
- Zhang P, He X, Liu K, Zhao F, Fu Z, Zhang D, Jiang B. Bone marrow stromal cells differentiated into functional Schwann cells in injured rats sciatic nerve. *Artificial cells, blood substitutes, and biotechnology*, 2004; 32(4): 509-518.
- Zhang Y-R, Zhang G-C, Zhang H, Shang Y, Zhao G-G, Huang W-H. Repair of peripheral nerve defects with chemically extracted acellular nerve allografts

loaded with neurotrophic factors-transfected bone marrow mesenchymal stem cells. *Neural Regen. Res.* 2015; 10(9): 1498-1506.

Zhang S, Sun S, He J, Shen L. NT-3 promotes osteogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells by regulating the Akt pathway. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020; 20(4): 591-599. PMID: 33265088; PMCID: PMC7716693.

Zochodne DW. The microenvironment of injured and regenerating peripheral nerves. *Muscle Nerve Supplement* 2000; 9: 33-38.

Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JJ, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* 2002; 13(12): 4279-95.

EKLER



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 06.11.2019

Toplantı Sayısı: 11

Karar No:19/204

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 06.11.2019 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Yusuf KONCA	Prof. Dr.	Ziraat Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Çağrı Çağlar SINMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Dr.Öğr.Üyesi	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Eray AKTUĞ	Arş. Gör. Dr.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜ
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Gencay EKİNCİ	Arş. Gör.	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.'dan Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM tarafından sunulan "Siyatik Sinir Hasarında Borik Asit ve Mesenkimal Kök Hücre (MKH) Uygulamalarının Sinir Doku İyileşmesi Üzerine Etkisi" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

02.09.2023

ORJİNALLİK RAPORU

%9

BENZERLİK ENDEKSİ

%8

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

dspace.gazi.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

2

Bilge ERAYDIN, Can GEDİK, Nurullah KOÇAK, Leyla NİYAZ ŞAHİN. "Choroidal Vascular Index in Amblyopia Cases", Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology, 2020

Yayın

<%1

3

earsiv.halic.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

4

acikerisim.firat.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

5

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

<%1

6

Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

7

www.akademikaciltip.com

İnternet Kaynağı

<%1

8

www.ejpmmr.com

İnternet Kaynağı

<%1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Muhammed AKTOPRAK

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

EĞİTİM BİLGİLERİ

DOKTORA : Erciyes Üniversitesi Fizyoloji (Tıp) Ana Bilim Dalı
(2018-2022)

YÜKSEK LİSANS : Erciyes Üniversitesi Fizyoloji (Tıp) Ana Bilim Dalı (2012-2015), Atatürk Üniversitesi Eğitim Enstitüsü Biyoloji Öğretmenliği (Tezsiz) (2004-2006)

LİSANS : Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü (200-2004)

ÖN LİSANS : Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Adalet Bölümü (2012-2015)

YABANCI DİL : İngilizce

YAYINLAR :

-Monosodyum glutamat (MSG) kaynaklı oksidatif strese asetilkolin esteraz ve nitrik oksit değişikliklerinin önemi melatoninin rolü. Aktoprak M. Aydoğan S, 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Düzce, Türkiye, 5 - 08 September P020. Poster Bildirisi 2016; 33

-The importance of acetylcholine esterase and nitric oxide changes in monosodium glutamate (MSG) induced oxidative stress, the role of melatonin Aktoprak M. Aydoğan S.. 42nd National Physiology Congress, Düzce, Turkey, 5- 08 September P020. Poster Notice 2016; 33

-Deneyisel Nöropatide Egzersiz ve Mezenkimal Kök Hücre Uygulamasının Plazma Oksidatif Stres Düzeylerine Etkisi. Dilek Kuzay-Sevil Kestane -Munteha Zeynep Kemerli -Osman Ozocak -Muhammed Aktoprak -Bekir Çoksevim (2022). TURKISH JOURNAL OF HEALTH AND SPORT (TJHS)

- The Effect of Exercise and Mesenchymal Stem Cell Application on Plasma Oxidative Stress Levels in Experimental Neuropathy. Dilek Kuzay-Sevil Chestnut -Munteha Zeynep Kemerli -Osman Ozocak -Muhammed Aktoprak- Bekir Çoksevim (2022). TURKISH JOURNAL OF HEALTH AND SPORT (TJHS)

-

SERTİFİKALAR

- 1- 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi Katılım Belgesi (2016)
- 2- Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi/ Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası Erciyes Üniversitesi (2012)
- 3- Tübitak Ekolojik Temelli Doğa Gezisi Projesi Katılım Belgesi Atatürk Üniversitesi (2006).
- 4- Alpin Çiçekleri Avrupa Birliği Projesi Atatürk Üniversitesi (2007)

Verilen Seminerler:

- 1- Yapay Kan üretiminin hedefleri ve geleceği.
- 2- Omega-3' ün İnsan Fizyolojisi üzerindeki etkilerinin genel incelemesi

KONGRE ve SEMPOZYUM SUNUMLARI

- 1- Aktoprak M. Aydoğan S. Monosodyum glutamat (MSG) kaynaklı oksidatif strese asetilkolin esterase ve nitrik oksit değişiklerinin önemi melatoninin rolü.
42. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Düzce, Türkiye, 5 - 08 September P020. Poster Bildirisi 2016; 33