

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI



**DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA KAPARİNİN ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özlem KUTLU İSHAKOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Cemil TÜMER

HATAY-2019

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA KAPARİNİN ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özlem KUTLU İSHAKOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Cemil TÜMER

HATAY-2019

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA KAPARİNİN ETKİLERİ**

Yüksek Lisans Tezi

Özlem KUTLU İSHAKOĞLU

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 28/08/2019 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Hüda DİKEN OFLAZOĞLU

Üye: Prof. Dr. Cemil TÜMER

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Enver Ahmet DEMİR

Bu tez, Enstitümüz Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince eğitimime değerli katkılarda bulunan ve çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde ihtiyacım olan her noktada güven ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım ve ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemil TÜMER'e,

Bilgi ve tecrübeleriyle destek olan Fizyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Enver Ahmet DEMİR'e

Yüksel lisans eğitimim süresince her zaman destek olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli araştırma görevlileri Hatice Doğan'a ve Okan Tutuk'a,

Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi çalışanlarına, Laboratuvar çalışmamızdaki yardım ve katkılarından dolayı Patoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi İlke Evrim SEÇİNTİ'ye ve Biyofizik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN'a

Tezimin her aşamasında olduğu gibi tanıştığımız günden beri her konuda büyük yardım ve desteğini gördüğüm canım dostum Dyt. Yasemin Bilgiç'e

Her zaman verdiği destek ve sonsuz fedakârlıkları için eşim Dr. Kemal İSHAKOĞLU'na

Her daim yanımda olan ve beni destekleyen canım babam ve annem'e

Bu süreçte zaman zaman onları ihmal etmek zorunda kalmış olsam da bunu yansıtmayan ve gösterdikleri sevgi ve anlayışla bütün yorgunluğumu alan çocuklarım Yusuf ve Kerem'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periferik Sinir Sistemi	4
2.2. Nöronun Yapısı	4
2.3. Periferik Sinirin Katmanları	5
2.4.Periferik Sinir Yaralanması Sınıflandırma Sistemleri	6
2.5. Periferik Sinir Yaralanmalarının Fizyopatolojisi (Dejenerasyon-Rejenerasyon)..9	
2.6. Elektrofizyolojik Parametreler.....	11
2.6.1. <i>Cappari Spinosa</i>	12
3. GEREÇ VEYÖNTEM	16
3.1. Deney Grupları ve Çalışma Planı.....	16
3.2. Anestezi Ve Cerrahi İşlemler (Siyatik Sinir Hasarı Modeli-Crush Yaralanma)... 19	
3.3. Yürüme Testi Analizi.....	20
3.4. Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	21
3.5. Histopatolojik Çalışma.....	23
3.6. Enzyme Linked Immunosorbent Assay Testi (ELISA)	23
3.7. İstatistiksel Analizler	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Yürüme Testi Analizi	25
4.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme	28
4.3. Histopatolojik Değerlendirme	29
4.4. Biyokimyasal Sonuçlar	31

5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	39
EKLER.....	45
EK 1	45
ETİK KURULONAY FORMU.....	45
ÖZGEÇMİŞ.....	46



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Miyelin kılıf yapımı	5
Şekil 2.2. Periferik sinir katmanları.....	6
Şekil 2.3. Periferik sinir dejenerasyon-rejenerasyon basamakları.....	11
Şekil 2.4. Elektrofizyolojik ölçüm parametreleri.....	12
Şekil 3.1. Kapari bitkisinin görünümü.....	19
Şekil 3.2. Yapılan cerrahi işlemler evreleri	20
Şekil 3.3. Yapılan elektrofizyolojik kayıtlar.....	22
Şekil 4.1. Kontrol grubunun 2. ve 6. Haftaları arasındaki yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılması.....	25
Şekil 4.2. Sham grubunun 2. ve 6. Haftaları arasındaki yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılması.....	26
Şekil 4.3. Siyatik sinir hasarı (SSH) grubunun 2. ve 6. Haftaları arasındaki yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılması.....	26
Şekil 4.4. Siyatik sinir hasarı (SSH) + Kapari grubunun 2. ve 6. Haftaları arasındaki yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılması.....	27
Şekil 4.5. Grupların 2. ve 6. haftaları arasında kendi içinde Siyatik sinir fonksiyon indekslerinin karşılaştırılması.....	28
Şekil 4.6. Gruplar arası kas kitlesi ve EMG değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Şekil 4.7. Kontrol ve sham gruplarının histopatolojik parametreleri	29
Şekil 4.8. Siyatik sinir hasarı grubu histopatolojik parametreler.....	30
Şekil 4.9. Siyatik sinir hasarı + Kapari grubu histopatolojik parametreler.....	30

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Periferik sinir yaralanmalarında Seddon ve Sunderland sınıflamaları.....	8
Çizelge 2.2. Kapari bitkisinin içeriği	13
Çizelge 3.1. Çalışma planı.....	17
Çizelge 3.2. Deney Grupları.....	18
Çizelge 4.1. Histopatolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	31
Çizelge 4.2. Biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri	32



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CV	: İletim hızı
G-oranı	: Akson/miyelin
IL-10	: İnterlökin-10
L2-L1	: Latans farkı
NGF	: Sinir büyüme faktörü
PG-E2	: Prostaglandin-E2
P-P	: Tepeden tepe değeri.
SFI	: Siyatik sinir fonksiyon indeksi
SH	: Schwann Hücresi
SSH	: Siyatik sinir hasarı
TNF- α	: Tümör Nekrotizan Faktör-alfa

ÖZET

Deneysel Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulan Sıçanlarda Kaparinin Etkileri

Çeşitli kaza ve travmalar sonucu meydana gelen periferik sinir yaralanmaları günümüzde karşılaşılan önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan hayvan modeli çalışmalarında periferik sinir yaralanması tedavisinde fonksiyonel iyileşme açısından önemli sonuçlar elde edilmesine rağmen insanlarda periferik sinir hasarının tedavisinde hala yeterli iyileşme sonuçları elde edilememiştir. Çalışmamızın amacı inflamatuvar sitokinleri ve kimokinlerin ekspresyonunu azaltıcı yönde etki gösterdiği bilinen kapari bitkisinin siyatik sinir hasarı sonrası hasarlı bölge üzerine olası nöroprotektif etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızda her grup 10 sıçandan oluşacak şekilde kontrol grubu, sham grubu, siyatik sinir hasarı grubu ve siyatik sinir hasarı (SSH) + kapari grubu olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Sol uylukta sol siyatik sinir 30 sn akut ezilme modeli ile siyatik sinir hasarı oluşturuldu ve 45 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi. Siyatik sinir hasarı sonrası sıçanlara 45 gün boyunca 500 mg/kg Kapari ekstraktı oral gavaj yoluyla verildi. Tüm gruplarda sinirlerde meydana gelen değişiklikler yürüme testi, elektrofizyolojik analizler ve histopatolojik değerlendirmeler ile değerlendirildi. Ayrıca serum örnekleri alınarak NGF (sinir büyüme faktörü), IL-10 (interlökin-10), PG-E2 (prostoglandin-E2), ve TNF- α (tümör nekrotizan faktör-alfa) düzeyleri ölçüldü.

Yürüme testi sonuçlarında grupların 2. ve 6. haftaları arasında kendi içinde Siyatik sinir fonksiyon indekslerinin karşılaştırılmasında Siyatik sinir hasarı (SSH) grubunda ve SSH + Kapari grubunda istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır (sırasıyla **P=0,000**, **P=0,009**). Siyatik sinir hasarı (SSH) ve kapari grubunun diğer 2 gruba göre latans farkları (L2-L1), İletim hızı (CV) ve tepeden tepe değeri (P-P) değerleri açısından ölçümleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (**p<0,05**). Histopatolojik değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (**p<0,05**). Siyatik sinir hasarı (SSH) yapılan gruba kıyasla kapari ile tedavi edilen grupta NGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür (**P=0,01**).

Periferik sinir hasarında, hasarı takiben 2. haftadan sonra günlük uygulanacak kapari tedavisinin sinirin rejenerasyonununa katkı sağlayabileceği dolayısıyla da klinik pratikte kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: periferik sinir yaralanmaları, siyatik sinir, capparispinosa

ABSTRACT

Effects of Capparis in Experimental Sciatic Nerve Damage-induced Rats

Peripheral nerve injuries caused by various accidents and traumas are among the major health problems encountered today. Although animal model studies in recent years have shown significant results in terms of functional recovery in the treatment of peripheral nerve injury, there is still no adequate recovery in the treatment of peripheral nerve injury in humans. The aim of this study was to investigate the possible neuroprotective effects of capparispis plant on sciatic nerve injury after damaging the site of inflammatory cytokines and chymokines.

In our study, each group consisted of 10 rats as control group, sham group, sciatic nerve injury group and sciatic nerve injury (SSH) + capparispis group. In the left thigh, the sciatic nerve was induced with a 30 sec acute crush model of the left sciatic nerve and fed with standard rat feed for 45 days. After sciatic nerve injury, rats were given 500 mg / kg capparispis extract by oral gavage for 45 days. In all groups, changes in nerves were evaluated by walking test, electrophysiological analyzes and histopathological evaluations. Serum samples were also taken to measure NGF (nerve growth factor), IL-10 (interleukin-10), PG-E2 (prostaglandin-E2), and TNF- α (tumor necrotizing factor-alpha) levels.

In the comparison of the sciatic nerve function indices between the 2nd and 6th weeks of the walking test results, statistically significant difference was found in the sciatic nerve injury (SSH) group and SSH + capparispis group (**P = 0.000**, **P = 0.009**, respectively). Measurements of sciatic nerve injury (SSH) and capparispis group in terms of latency differences (L2-L1), conduction velocity (CV) and peak to peak value (P-P) values were statistically significant (**p <0.05**). There was a statistically significant difference between groups in histopathological evaluation (**p <0.05**). There was a statistically significant increase in NGF values in capparispis-treated group compared to sciatic nerve injury (SSH) group (**P = 0.01**).

In peripheral nerve injury, it was concluded that daily capparispis treatment after 2 weeks of injury may contribute to the regeneration of the nerve and therefore would be suitable for clinical practice.

Keywords: Peripheral nerve injuries, sciatic nerve, capparispis spinosa

1.GİRİŞ

Periferik sinirler, merkezi sinir sistemi (MSS) ve çevre arasında aracı olarak görev yapan hem duyuşal hem de motor liflerinden oluşan sinir çiftleri olarak bilinirler (Kaiser ve Lugo-Pico 2019). Bunlar, uyarıları periferden MSS'ye veya MSS'den perifere taşırlar (Kaiser ve Lugo-Pico 2019). Memelilerde genelde nöronlar bölünmez ve hasarlanmaları sonucu oluşan kayıplar kalıcıdır. Sinir sistemlerinde bulunan nöron uzantılarında oluşan hasarlar nöron gövdesi hasar görmediği taktirde onarılabılır. Akson travmatize olduğunda öncelikli olarak dejenerasyon görülür bunu müteakiben rejenerasyon başlar. Travmatize olan bölgedeki rejenerasyonun süresi ve miktarı bu bölgenin nöron gövdesi ile arasındaki mesafeye bağlıdır. Akson hasarında perikaryon segmentinde Nissl cisimciklerinin yerleşimindeki orantısızlıktan dolayı hücre gövde büyümesi, nükleusun bir tarafa çekilmesi gibi değişiklikler görülür. Hasarlanan akson bölümü hücre gövdesine yakın bölgede makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra aksonal büyüme başlar. Schwann Hücrelerince (SH)gerçekleştirilen miyelin kılıf yapımını makrofajlarca salgılanan İnterlökin -1 de desteklemektedir. Erişkinlerde aksonal hasardan sonra kaybedilen sinapsların yerine yenilerinin yapıldığı gösterilmiştir. Schwann Hücreleri (SH),diğer glia hücreleri tarafından nörotropinler olarak isimlendirilen büyüme faktörü rejenerasyon olayını kontrol ederler (Danielsen ve Varon 1995). Periferik sinir hasarlanmalarında birçok sınıflandırma yapılmış olmakla birlikte, literatürde yedi tip hasarlanma çeşidi bildirilmiştir. Bunlar; mekanik yaralanma, ezilme ve perküsyon yaralanması, laserasyon yaralanması, penetran travma, gerilme yaralanması, yüksek hızlı travma yaralanması ve soğuk yaralanmadır (Brull ve ark. 2015).

Hasar sonrasında dokuda vasküler geçirgenlik artmakta ve sinir çevresinde sıvı toplanması sonucu ortaya çıkan lokal ödemden dolayı kan dolaşımı azalmaktadır. Dolayısıyla hipoksi ve iskemi gelişmesi sonucu Wallerian dejenerasyonu denilen patoloji ortaya çıkmaktadır (Waller 1850) . Anti-inflamatuar etki ile kortikosteroidler bu süreci baskılamaktadır. Ayrıca travmaya sekonder olarak oluşan oksidatif stres ve hücre membranında serbest yağ asit birikimiyle ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin nöronal hücre ölümüne neden olduğu ileri sürölmektedir. Antioksidan yapılar lipid peroksidasyonunu ve reaktif oksijen radikallerin sentezini önleyerek oksidatif strese bağlı hücre ölümünü engellemektedir.

Geniş bir coğrafyada yetişen Capparidaceae familyasına ait olan kapari, Türkiye de Akdeniz Bölgesi başta olmak üzere, Fas ve Kanarya Adaları, Karadeniz ile Hazar Denizi Havzası gibi birçok bölgede yerleşim göstermektedir (Inocencio ve ark. 2006). Türkiye de Capparis ovata ve Capparis spinosa türleri bulunan kapari bitkisi halk arasında kebere, kapari, gebre otu gibi farklı isimlerle adlandırılmıştır (Andrade ve ark. 1997). Kapari bitkisinin farklı kısımları parazit önleyici, idrar söktürücü ve spazm önleyici olarak, hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve anemi gibi birçok hastalığın tedavisinde alternatif tıp alanında birçok ülkede kullanılmaktadır (Bağcı ve ark. 1999, Arslan ve ark. 2010, Sher ve Alyemeni 2010). Kapari bitkisinin kısımları farklı etkilere sahip olmakla birlikte tomurcuklarında alkaloid, flavonoid ve diğer polifenoller, lipid ve glucocapperin gibi glukozinolatlar bulunur. Antioksidan özelliği bulunan flavonoid en sık rastlanan rutindir. İçerdiği flavonoid, glikozinolat ve glikozitin de anti-inflamatuar etkiden sorumlu olduğu saptanmıştır (Tlili ve ark. 2011). Merkezi sinir sistemi hastalığı olarak bilinen multiple skleroz hastalığında kaparinin, inflamatuvar sitokinleri ve kimokinlerin ekspresyonunu azaltıcı yönde etki gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Ozgun-Acar ve ark. 2016).

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisi klinikte karşılaşılan en önemli problemlerden biridir. Günümüzde moleküler biyoloji ve mikro cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, periferik sinir onarım işlemlerinde önemli derecede iyileşme sağlamıştır (Kou ve ark. 2013). Özellikle son yıllarda periferik sinir yaralanması tedavisine yönelik olarak yapılan çeşitli hayvan modeli çalışmalarında fonksiyonel iyileşme açısından önemli sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen insanlarda benzer bulgulara henüz ulaşamamıştır (Deumens ve ark. 2010). Bunun temel sebebi olarak da insanlarda organ ve periferik sinirdeki hasar noktaları arasındaki mesafenin daha uzun olmasından kaynaklı olduğu belirtilmektedir (Höke 2006). Bundan dolayı hastaların verilen tedavileri uzun süre uygulamaları gerektiği vurgulanmıştır (Ide 1996).

Sinir büyüme faktörü, beyin türevli nörotropik faktör ve nörotrofin gibi nörotropik maddeler, sinir rejenerasyonunda önemli bir yere sahiptir. Klinikte bu faktörlerin yan etkileri ve çok yüksek maliyetlerinden dolayı bunların ancak birkaçı kullanılabilir. Bu nedenle periferik sinir rejenerasyonu için başka diğer faktörlerin araştırılması zorunlu hale gelmiştir (Kou ve ark. 2013).

Bu bilgiler doğrultusunda sıçanlarda deneysel siyatik sinir hasarı (SSH) oluşturarak;

kaparinin nöroprotektif etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda siyatik sinir hasarı oluşturulan deney hayvanlarında kaparinin nörotrofik ve nörotropik faktör etkinliğinin bir göstergesi olarak NGF (sinir büyüme faktörü), IL-10 (interlökin-10), PG-E2 (prostoglandin-E2), ve TNF- α (tümör nekrotizan faktör-alfa) üzerine etkilerini araştırmanın yanı sıra tüm gruplarda histopatolojik, elektrofizyolojik ve yürüme testi analizlerinin de yapılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

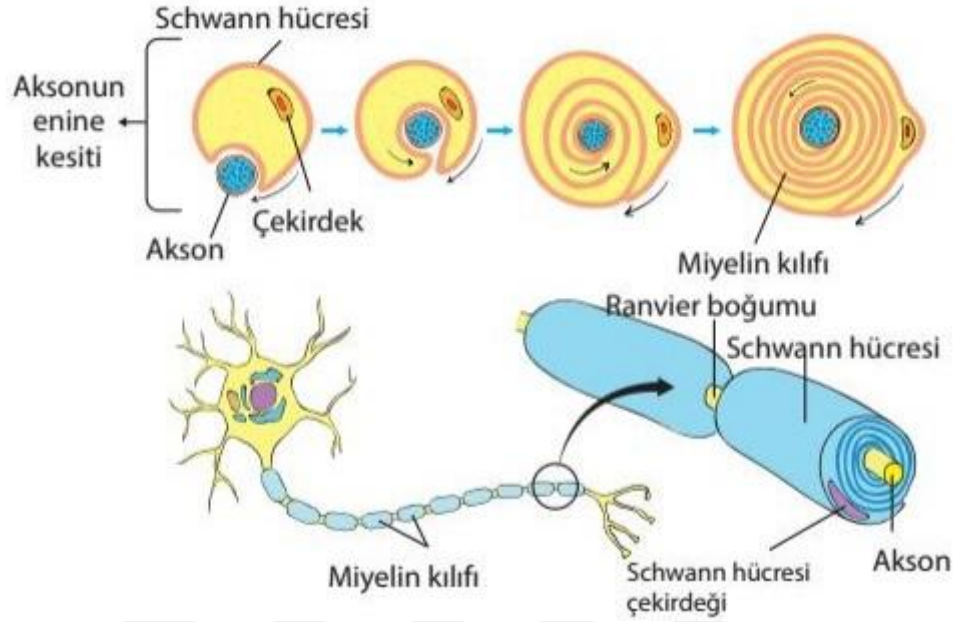
2.1. Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinirler, merkezi sinir sistemi (MSS) ve çevre arasında aracı olarak görev yapan hem duyuşal hem de motor liflerinden oluşan sinir çiftleri olarak bilinirler (Kaiser ve Lugo-Pico 2019). Bunlar, uyarıları periferden MSS'ye veya MSS'den periferde taşırlar (Kaiser ve Lugo-Pico 2019). Periferik sinir sisteminde (PSS) ve merkezi sinir sisteminde (MSS) nöronlar bulunur. Bu nöronların yapısı çeşitli sebeplerle yaralanıp hasar görebilir. Sinir sistemlerinde bulunan nöron uzantılarında oluşan hasarlar nöron gövdesi hasar görmediği takdirde onarılabılır. Akson travmatize olduğunda öncelikli olarak dejenerasyon görülür bunu müteakiben rejenerasyon başlar. PSS deki hasar görmüş nöronların aksonları yenilenebilir ancak MSS'deki hasarlı nöronlar yenilenemez. PSS deki nöronların yaralanma derecesine göre, oluşan akson kaybı ve yanlış yönelimli aksonlardan kaynaklı eksizyondan dolayı iyileşme tam olmayabilir ve bunun sonucunda nöropatik durumlar gelişebilir (Sullivan ve ark. 2016). Yaralanmanın tipi, kişinin yaşı, yaralanma sonrası yapılan müdahalenin türü ve zamanı iyi bilinmelidir çünkü bunlar iyileşmeyi etkileyen önemli faktörlerdir (Sullivan ve ark. 2016) . Bundan dolayı periferik sinir sistemi iyileşmesinde önemli rolü olan farklı faktörlerin rejenerasyon üzerindeki etkilerini anlamak için birçok çalışma yapılmıştır.

2.2. Nöronun Yapısı

Nöronlar buldukları sistem ve işlevlere göre farklı yapı ve boyutlarda olabilirler. Nöronun metabolik merkezi olarak biline hücre gövdesinde (soma) bir çekirdek bulunur. Hücre gövdesinden başlayarak dallanma gösteren ve afferent reseptör (bilgi alıcısı) olarak görev alan çıkıntılara dendrit adı verilir. Akson lifin merkezinde bulunur ve aksiyon potansiyeli oluşumuyla sinirsel uyarıyı periferdeki kas dokusuna taşır. Akson çoğu zaman kendisinden daha kalın olan miyelin kılıf tarafından çevrelenir. Schwann hücre zarı aksonu sarar bunu müteakiben Schwann hücresi aksonun etrafını defalarca sararak, Schwann hücre zarının tabakaları oluşur. Miyelin kılıfta bulunan aksonun uzunluğu boyunca her 1-3 milimetrede bir Ranvier boğumu adı verilen kesintiler bulunur. Schwann hücreleri iki ranvier boğumu arasında ve tek bir sinir hücresi üzerinde, miyelin yapımını üstlenmektedir.

Yalıtkan bir yapıda olan miyelin kılıf akson içindeki iyon ve molekül giriş-çıkışı ranvier boğumlarında gerçekleşir (Barrett ve ark. 2015, Guyton ve Hall 2015).



Şekil 2.1. Miyelin kılıf yapımı (<http://yourpocketlibrary.weebly.com> 2019)

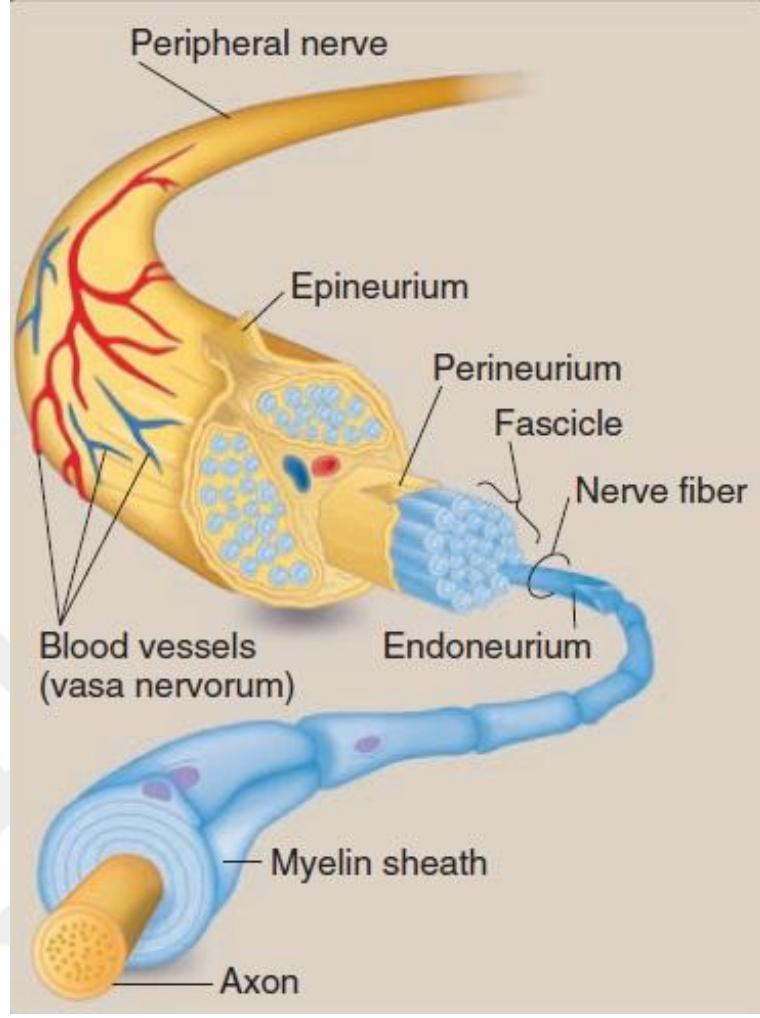
2.3. Periferik Sinirin Katmanları

Her bir periferik sinir veya sinir gövdesi, fasiküller olarak bilinen çok sayıda gruplandırılmış uzunlamasına akson düzenlemesinden oluşur. Bu aksonlar, ayrı ayrı nöronların iletken bölümlerini oluşturmaktadırlar. Bir periferik sinirin fasikülleri, üç bağ dokusu tarafından birbirinden kolayca ayırt edilebilir. Bu bağ doku tabakalarının görevi periferik siniri beslemek ve oluşabilecek hasarlardan korumaktır (Wang ve ark. 2019).

Epinöryum: En dış katman epifasiküler epinöryum olarak adlandırılmaktadır ve bir periferik sinir oluşturmak üzere bir araya toplanan tüm fasikülleri içeren bir kılıf görevi görür (Mackinnon 1989, Stewart 2003). İçerdiği aerolar bağ dokusu sayesinde eklemde meydana gelen fleksiyon-ekstansiyon hareketi sırasında sinirin genişlemesini sağlar (Evans 2001).

Perinöryum: daha ince ve özelleşmiş bir dokudur ve homeostazın korunmasına yardımcı olur (Stewart 2003).

Endonöryum: İnce bir kollajen lifi tabakası olan endonöryum fasikül içindeki her bir aksonu çevreler (Mackinnon ve Dellon 2015).



Şekil 2.2. Periferik sinir katmanları (Preston ve Wilson 2018) .

2.4.Periferik Sinir Yaralanması Sınıflandırma Sistemleri

Periferik sinir yaralanması ile ilgili bir çok sınıflandırma yer almaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı Seddon ve Sunderland sınıflandırmasıdır. Seddon 1943 yılında sinir yaralanmasını nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis tanımlamalarını içeren 3 sınıflandırma sistemini oluşturmuştur (Sullivan ve ark. 2016). Sunderland ise bunu sistemi 1951 yılında geliştirerek yaralanma mekanizmasını beş kategori altında sınıflandırmıştır (Sullivan ve ark. 2016). Sunderland Seddon'dan farklı olarak aksonotmezisi kendi içinde daha da detaylandırarak üç dereceye ayırmıştır.

Seddon sınıflaması: Sinir hasarı şiddetine göre Seddon tarafından üç kategoriye ayrılmıştır (Seddon 1943). Bunlar;

Nöropraksi: Aksonal bütünlüğün bozulmadan motor ve duyunun fonksiyonlarının geçici veya tam olarak kaybolmasıdır. Hafif şiddetli bir sinir yaralanmasıdır çünkü tam bir dejenerasyon oluşmamıştır. Wallerian dejenerasyonu oluşmamıştır. İleti hasarlı bölgeden karşı tarafa geçememektedir. Nöropraksik yaralanmalarda genellikle geri dönüş gerçekleşmekle birlikte uzun sürmektedir. (Seddon 1943).

Aksonotmezis: Aksonal rejenerasyonu destekleyen konnektif dokunun korunduğu ancak aksonların kesildiği yaralanma tipidir. Aksonlarda distal Wallerian dejenerasyon gerçekleştikten sonra sinir iletimi ilk etapta kas uyarımına yol açmayarak distal sinir iletimi travma sonrası 24-72 saat içerisinde yok olmaktadır. Bu olayı müteakiben Schwann hücreleri sayıca artmakta ve rejenere olan aksonlar boyunca longitudinal kanallar (Bungner bandları) oluşturmaktadır. Rejenerasyonun zamanı ve durumu kaslar veya duyu organlarının tekrardan innerve ve rejenere durumuna bağlı olmakla birlikte en önemlisi aksonal kaybın seviyesidir. İyileşme uzun sürmektedir (Landers ve Altenburger 2003).

Nörotmezis: Bu, sinirin tamamen bozulmasına neden olan en ciddi yaralanma tipidir. Eğer aksonal rejenerasyon oluşan skar doku sonucunda gerçekleşmiyor ise uygun cerrahi teknikle skar doku alınmalıdır (Landers ve Altenburger 2003).

Sunderland sınıflaması: Sunderland yaralanma mekanizmasını 1951 yılında beş kategori altında sınıflandırmıştır (Sullivan ve ark. 2016).

I. Derece: Herhangi bir aksonal kayıp yoktur. Bununla birlikte miyelin hasarı veya stromal bozulma gözükmemektedir. İyileşme hasarlanan bölgenin yerine göre haftalar hatta aylar sürebilir ama tam olur (Robinson ve Medicine 2000).

II. Derece: Aksonal kayıp görülmekle birlikte endonöryum, perinöryum ve epinöryumda herhangi bir bozulma oluşmamıştır (Robinson ve Medicine 2000).

III. Derece: Akson kaybı ile birlikte endonöral tüplerdede hasar görülür. Epinöryum ve perinöryum hasarlanmamıştır. Fasiküller arası oluşan fibrozis tam iyileşmeye engel olmaktadır. Bu nedenle iyileşme belirgin olarak gecikir ve cerrahi gerekebilir (Robinson ve Medicine 2000).

IV. Derece: Sinir gövdesi korunur fakat aksonal, endonöral ve perinöral devamlılık kaybı oluşur. Skar doku oluşumu engellenemez bu yüzden iyileşme daha da gecikir ve oranı düşer. Uygun cerrahi teknikle sinir onarımı yapılmalıdır (Robinson ve Medicine 2000).

V. Derece: Akson, miyelin kılıf ve stromada geri dönüşümsüz hasarlar

oluşturmuştur. Kendiliğinden iyileşme söz konusu değildir. Uygun cerrahi teknikle bile tam iyileşme gerçekleşmeyebilir (Robinson ve Medicine 2000).

Çizelge 2.1. Periferik sinir yaralanmalarında Seddon ve Sunderland sınıflamaları

Sunderland	Seddon	Tanım	Tinel Bulgusu	Distal ilerleme	İyileşim şekli	İyileşme oranı	Cerrahi
Birinci	Nöropraksi	Demiyelinizasyon, haftalar içinde restorasyon	-	Hızlı	Tam	Hızlı (günler-12hafta)	Yok
İkinci	Aksonotmezis	Akson kesilmesi, rejenerasyon ve tam iyileşme	+	Yavaş	Tam	Yavaş (3cm/ay)	Yok
Üçüncü		Akson ve endonörium kopması, düzensiz rejenerasyon	+	Yavaş	Değişir	Yavaş (3cm/ay)	Değişir
Dördüncü		Akson, endonörium ve perinörium kopması, epinörium sağlam, rejenerasyon yok	+	-	Yok	Yok	Evet
Beşinci	Nörotmezis	Tam sinir kesisi	+	-	Yok	Yok	Evet

Gerilmeye bağlı yaralanmalar: En sık karşılaşılan tiptir. Sinirin gerilme kapasitesinin üzerinde oluşan yaralanma traksiyon kuvveti sonrasında oluşur. (Carstens ve Akiyama 2014).

Bıçak ve diğer kesici cisimlerle olan sinir laserasyonu: Periferik sinir yaralanmaları içinde görülme oranı %30 dur (Jacques ve Kline 2000). Sinir tamamen ya da kısmen kesilmiş olabilir.

Kompresyon yaralanmaları: Sinirde kopma ve ayrılmanın olmadığı radial Sinirin basısı sonucu oluşan tuzak nöropatilerini ve cumartesi gecesi paralizisini içerir Bu tip yaralanmalarda iki patolojik mekanizma rol alır; iskemi ve mekanik kompresyon. Kısa süreli iskeminin tam olarak bloğa neden olmadığı saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda kullanılan hava ile şişirilebilir manşetlerle, bası uygulanan bölgenin etrafındaki sinirde dejeneratif değişikliklerin oluştuğu, fakat iskeminin en ciddi olduğu manşetin merkezinde ise dejeneratif değişikliklerin oluşmadığı gösterilmiştir (Ochoa ve ark. 1971).

2.5. Periferik Sinir Yaralanmalarının Fizyopatolojisi (Dejenerasyon-Rejenerasyon)

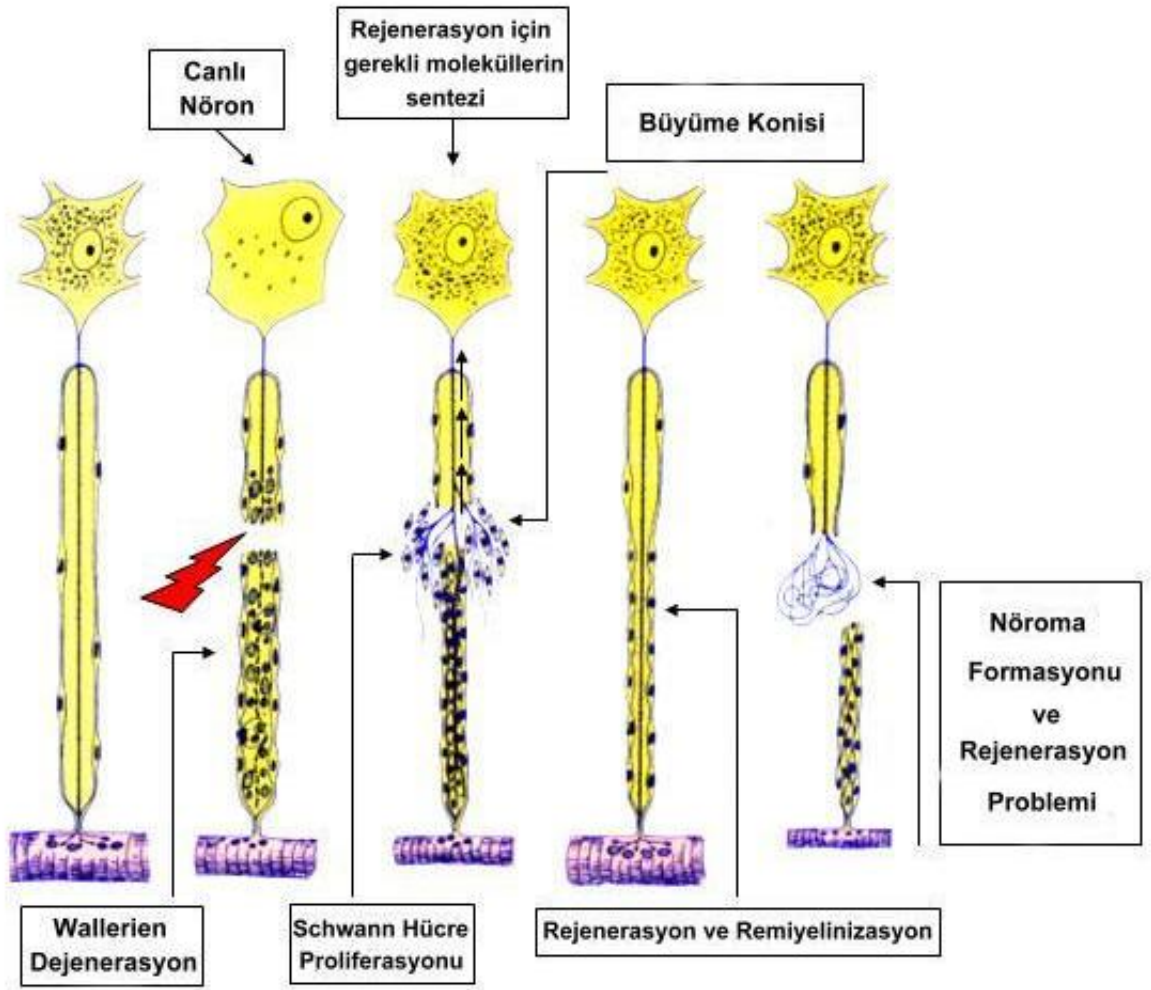
Hasarın geliştiği sinir liflerinde rejenerasyon oluşmadan dejeneratif olaylar oluşur ki bunlardan bir kısmı rejenerasyon sürecinin başlamasını tetikler. Rejenerasyonun seviyesi sinirde meydana gelen hasarın şiddeti ve sonrasında olan dejeneratif değişiklikler ile doğru orantılıdır. Asonotmezis gibi gerçek bir dejeneratif - rejeneratif sürecin olmadığı yaralanmalarda patolojik süreç çok azdır veya hiç yoktur. Aksonal hasarın olduğu sinir yaralanmalarında hasarın gerçekleştiği kısımda ve proksimalinde dejeneratif süreci başlatan histopatolojik değişiklikler gözlenir. Ayrıca hasarın distal kısmında ise Wallerian dejenerasyonu gerçekleşir (Waller 1851). Wallerian dejenerasyonunda ilk görülen histopatolojik olay, yaralanan aksonların içsel dejenerasyonudur (Waller 1851). Ayrıca periferik sinir sistemi tamamen izole değildir ve hasarlı aksonlar, birden fazla bileşen içeren karmaşık birçok hücreli tepkiyi tetikler (DeFrancesco-Lisowitz ve ark. 2015). Wallerian dejenerasyonda Schwann hücrelerinin rolü büyüktür. Yaralanmadan sonra hasarlı aksonların neden olduğu hücresel tepkilere ek olarak, Wallerian dejenerasyona Schwann hücrelerinin ayrışması ve immün yanıtın aktivasyonu eşlik eder (Chen ve ark. 2015). Başarılı akson rejenerasyonu için hasarlı aksonların sağlam bir rejeneratif tepkisi ve immün hücreler de dahil olmak üzere, nöronal olmayan hücrelerin koordineli katkısı gerekmektedir (Chen ve ark. 2015). Schwann hücrelerinin ilk önemli işlevi, dejenere olan akson ve miyelinlerin temizlenmesi ve bunların makrofajlarca fagosite edilmelerine yardım etmektir. Periferik sinirlerin hasarlı bölgelerinde çalışan immün hücreler arasında, makrofajlar en dikkate değer hücre tipidir. Bir çok çalışmada, makrofajların sadece miyelin kalıntılarını gidermek ve Schwann hücrelerinin aktivitelerini değiştirmek için önemli bir rol oynadığı, aynı zamanda çok sayıda aksonal rejenerasyon ile ilgili faktörleri salgılayarak (Hücre dışı matriks proteinleri, büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler) aksonal rejenerasyonu teşvik ettiği gösterilmiştir (Martini ve ark. 2008, Gaudet ve ark. 2011, Nadeau ve ark. 2011). Bu olayları müteakiben Schwann hücreleri ve makrofajlar 1 hafta ile birkaç ay boyunca fagositoz ve hasarlı bölgeyi temizlemek için ortak olarak çalışırlar (Robinson ve Medicine 2000, Landers ve Altenburger 2003, Berne ve ark. 2008) .

Yaralanmayı takip eden iki haftada endonöral yapısal hücreler kapiller geçirgenliği arttıran ve makrofajların göçünü sağlayan serotonin ve histaminleri salgırlar. Başlangıçta yaralanmaya cevap olarak endonöral tüplerde şişme olur, ancak ilk iki haftadan sonra boyutça

küçülürler. 5 ile 8 hafta sonra genellikle dejeneratif süreç tamamlanır ve geriye kalanlar endonörom kılıfı içindeki Schwann hücrelerinden oluşan sinir fibrilleri kalıntılarıdır (FitzGerald ve Folan-Curran 2002, Akyıldız ve Sav 2004, Berne ve ark. 2008).

Nörotmezise eşdeğer yaralanmalarda en önemli şey travmanın bölgesel tepkiyi uyarmasıdır. Bu tür interfaziküler hasarlanmalar, elastik endonöromundan dolayı gergin sinir fibrillerindeki retraksiyonu kapsar. Lokal damarsal yaralanmalar güçlü inflamatuvar yanıtı tetikleyen kanama ve ödeme neden olurlar. Fibroblastlar proliferer olurlar ve hasarlanan kısımda fuziform bir şişkinlik oluşturan yoğun fibröz skar dokusuna neden olurlar. İnterfaziküler skar dokusu tüm sinir boyunca gelişir ve kesintiye uğramadan sürekli genişler. Sıklıkla perinöral skar dokularıyla da sinir dokusu yapışıktır (Mumenthaler ve ark. 2005).

Bu dejenerasyon-rejenerasyon mekanizması yaralanmadan tahmini 12 saat sonra başlar, 3 günde maksimuma ulaşır ve yaklaşık olarak 2 hafta devam eder (Hadley 2007). Yaklaşık olarak 5-8 hafta gibi bir sürede dejenere olan sinir artıkları çoğunlukla temizlenmiş olur (Burnett ve Zager 2004).



Şekil 2.3. Periferik sinir dejenerasyon-rejenerasyon basamakları (<http://www.neuroanatomie.at>)

2.6. Elektrofizyolojik Parametreler

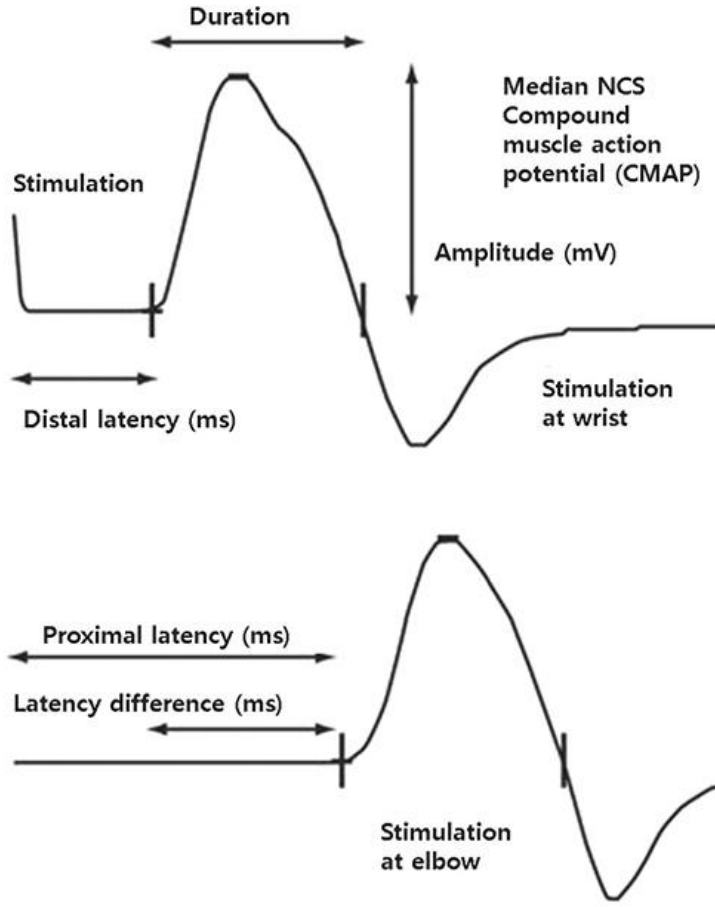
Tepeden Tepeye Genlik: Gerilimin pozitif ve negatif tepe değerleri arasındaki potansiyel farklılığa denilmektedir (Sullivan ve ark. 2016).

Genlik: Maksimum potansiyel değeri ile dinlenim zar potansiyeli arasındaki potansiyel farktır.

Latans: Bileşik aksiyon potansiyelinde kayıt elektrodu ile uyarı elektrodu arasındaki mesafeyi kat etmesi için gerekli zamanı belirtmektedir. Latans, uyarılan aksonun türüne ve iletim uzaklığına göre farklılıklar göstermektedir (Frykman ve ark. 1988).

İletim Hızı: Elektrotlar arası uzaklığın ve latans değerinin bilinmesiyle iletim hızı hesaplanabilmektedir. İletim hızı, akson çapına ve miyelin varlığına göre akson boyunca

değişim göstermektedir (Oh 1993).



Şekil 2.4. Elektro fizyolojik ölçüm parametreleri (Wu ve ark. 2013).

2.6.1. *Cappari Spinosa*

Adını eski Yunanca'dan alan kapari, Yunan tarih kitaplarında çeşitli tedavi ve kozmetik amaçlı kapari kullanıldığından bahsedilmiştir. Son yıllarda önemi artan kaparinin ülkemiz'den de diğer Avrupa ülkelerine ihracatı yapılmaya başlamıştır (Tulumen ve ark. 2015).

Dünya genelinde yaklaşık 350 çeşidi bulunan kaparinin, Karadeniz bölgesi hariç Türkiye coğrafyasında en fazla *Cappari spinosa* ve *ovata* çeşitleri yer almaktadır (Aichi-Yousfi ve ark. 2016).

Bölgeler arası isimlendirmesinde farklılık gösteren kapari bitkisi; Kepere, Şeballah Hint Hıyarı, Keper, Gebre Karga Kavunu, Beri kemeri, Bugo, Turşu otu, ve Geber otu gibi

değişik isimlerle adlandırılmaktadır (Aichi-Yousfi ve ark. 2016).

Çalı görüntüsüne sahip olan, hiçbir emeğe gerek olmaksızın özellikle taşlı ve kireçli toraklarda kendiliğinden yetişen kapari (*Capparis spp.*) bitkisi nemli ve yağışlı bölgelerde yetişmemektedir. Kapari bitkisi, sebze olarak değerlendirilmesi yanında, son yıllarda önem kazanarak ilaç, kozmetik, boya ve yem sanayi gibi alanlarda birçok ülkede kullanılmaktadır (Dogan ve ark. 2016, Ozgun-Acar ve ark. 2016).

Kapari Bitkisinin İçeriği

Kapari bitkisinin içeriği kurutma, pişirme ve işleme şekillerine göre farklılıklar göstermektedir (Çizelge 2.3.).

Çizelge 2.2. Kapari bitkisinin içeriği (Eddouks ve ark. 2005).

100g kurutulmuş kapari		100 gr pişirilmiş kapari		100gr işlenmiş kapari	
Enerji	341 kcal	Enerji	92kcal	Protein	%29.3
Protein	21g	Protein	5.4g	Yağ	%0.7
Yağ	1.6g	Yağ	0.2g	Fiber	%2.7
Kalsiyum	123mg	Kalsiyum	33mg	Nişasta	%39.5
Fe	6.8mg	Fe	2.8mg	Sukroz	%4.3
Beta Karoten	165mcg	Beta Karoten	25mcg	D-glukoz	%0.2
Vitamin B1	0.02mg	Vitamin B1	0.01	D-fruktoz	%0.7
Vitamin B2	0.03mg			Aspartik asit	7.7g
Niasin	8.8mg			Arginine	15.1g
Vitamin C	5mg			Çinko	4.2mg

Kaparinin Bitkisinin Etkileri

Kapari bitkisinin kısımları farklı etkilere sahip olmakla birlikte tomurcuklarında alkaloid, flavonoid ve diğer polifenoller, lipid ve glucocapperin gibi glukozinolatlar bulunur. Antioksidan özelliği bulunan flavonoid en sık rastlanan rutindir. İçerdiği flavonoid, glikozinolat ve glikozitin de anti-inflamatuar etkiden sorumlu olduğu saptanmıştır (Tlili ve ark. 2011). Ayrıca tomurcuklarında *Capparis ovata*'nın antioksidan özelliğinin içerdiği guaiacol, 4-vinylguaiacol, thymol ve vanillin gibi fenollerden de kaynaklandığı gösterilmiştir (Proestos ve ark. 2006). C. Ovata'nın metanol ile hazırlanan ekstraktlarının morfinsülfat, naloksan ve dipyrone ile karşılaştırılması sonucunda fareler üzerine yapılan çalışmalarda analjezik etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (Arslan ve Bektas 2010).

Bununla birlikte meyveleri, tomurcukları, tohumu ve kökleri spazm önleyici, antiromatizmal, idrar ve balgam söktürücü, ağrı kesici olarak kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kapari'nin PGE2 inhibisyonu yoluyla anti-inflamatuar etkisinin varlığı ortaya konmuştur (Bektas ve ark. 2012). *Capparis spinosa* ve *decidua* ekstralarının anti-inflamatuar özellikleri çeşitli çalışmalarda kanıtlanmış olup *Capparis zeylanica*'nın ise hem analjezik hem antipiretik özelliği olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (Ghule ve ark. 2007).

Kapari ekstralarının antioksidan etkisinin, lipid radikallerle etkileşime girmesi sonucu ortaya çıktığı yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (Germano ve ark. 2002). Ayrıca metanolik ekstraktın ferröz demiri ferrik hale dönüştürerek hidroksil radikal oluşumunu azalttığı, *Capparis spinosa*'nın antioksidan özelliğinin de benzer olarak içerdiği fenollere bağlı olduğu ve glukozinolatların dışlanması ile antioksidan etkinin devam ettiği gösterilmiştir (Germano ve ark. 2002).

Yine yapılan farklı bir çalışmada *Capparis spinosa*'nın alerji önleyici etkisinin olduğuda ispatlanmıştır gösterilmiştir (Trombetta ve ark. 2005).

Capparis spinosa'nın butanol ekstraktının gram-pozitif ve gram-negatif antibakteriyel özelliği saptanmıştır. *C.spinosa*'nın metanolik ekstraktlarının Herpes simpleks tip-2 infeksiyonlarında periferik mononükleer hücrelerin ömrünü uzatıp proinflamatuvar sitokinlerin (IL-12, IFN gama, TNF-alfa) salınımını arttırdığı gösterilmiştir (Arena ve ark. 2008).

C. spinosa'nın etanol ile hazırlanan ekstraktlarının fibroblast proliferasyonu ve tip-1 kollajen yapımını önleyerek progresif sistemik skleroz tedavisinde yararlı olduğu bir başka çalışmada da bildirilmiştir (Cao ve ark. 2008). *C. spinosa*'nın oksidatif stres üzerine negatif etkilerini ROT oluşumunu azaltarak yaptığını ve bu etkisini sistemik skleroz hastalarında dermal fibroblastları etkileyerek hastalık ilerlemesini yavaşlattığını bildirmişlerdir (Cao ve ark. 2010).

Kapari familyasının farklı bir türü olan *capparis zeylanica*'nın 150-300 mg/kg dozunda nötrofil adezyonunu artırdığı, koyun eritrositlerine karşı hümorale immün cevapta artış oluşturduğu, siklofosfomidle oluşturulan immün süpresyonu önleyerek immün stimulan rol oynadığı gösterilmiştir (Ghule ve ark. 2006). Başka bir çalışmada ise *Capparis*

zeylanica'nın analjezik, antipiretik ve immüno stimulan özelliği olduğu bildirilmiştir (Ghule ve ark. 2007).

Uzak Doğu ülkesi olan Japonya'da yapılan çalışmada *C. flavicans*'ın östrojen önleyici etkisinden dolayı süt veren kadınlarda laktasyonu arttırdığı bildirilmiştir (Luecha ve ark. 2009).

Capparis spinosa'nın yan etkisi olup olmadığı hakkında yapılan bir çalışmada cilt üzerine *C. Spinosa* solüsyonundan ıslak kompres yapan bir kadında alerjik kontakt dermatit oluştuğunu bildiren bir olgu sunumu bulunmaktadır (Angelini ve ark. 1991). Bu yan etkiden başka herhangi bir toksisite ile karşılaşmamıştır.

Bu bilgiler doğrultusunda sıçanlarda deneysel siyatik sinir hasarı (crush yaralama) oluşturarak; kaparinin nöroprotektif etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda siyatik sinir hasarı oluşturulan yaralanma bölgesinde kaparinin nörotrofik ve nörotropik faktör özelliğinin NGF (sinir büyüme faktörü), IL-10 (interlökin-10), PG-E2 (prostoglandin-E2), ve TNF- α (tümör nekrotizan faktör-alfa) üzerine etkileri de araştırılacak olup ayrıca bütün gruplarda histopatolojik, elektrofizyolojik ve yürüme testi analizlerinin de yapılması planlanmıştır.

3. GEREÇ VEYÖNTEM

“Deneysel Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulan Sıçanlarda Kaparinin Etkileri” başlıklı araştırmamızın gerçekleştirilmesi için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi’nde bulunan Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onayı alındı (2017/1-4numaralı karar. Ek-1).

3.1. Deney Grupları ve Çalışma Planı

Ratlar, uygulamaların yapılacağı ortama uyum sağlamaları için 1 hafta öncesinden deney ortamına yerleştirildi. Isteğe göre musluk suyu, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık, yaklaşık % 55 nemli ortamda, (20-22 °C) oda sıcaklığında, ısı ve nem kontrollü odalarda tutulan hayvanlar standart sıçan yemi ile beslendi.

Çalışma 4 grup sıçan üzerinde planlandı. Uygulamalar sırasında yaşanabilecek kayıplar ve istatistiksel anlamlılık göz önünde bulundurularak toplam 40 adet erkek Wistar Albino ırkı erkek sıçan kullanıldı. Kontrol grubu 10, sham (yalancı cerrahi) grubu 10, siyatik sinir hasarı grubu 10, siyatik sinir hasarı + kapari grubu 10 sıçandan oluşacak şekilde gruplar oluşturuldu.

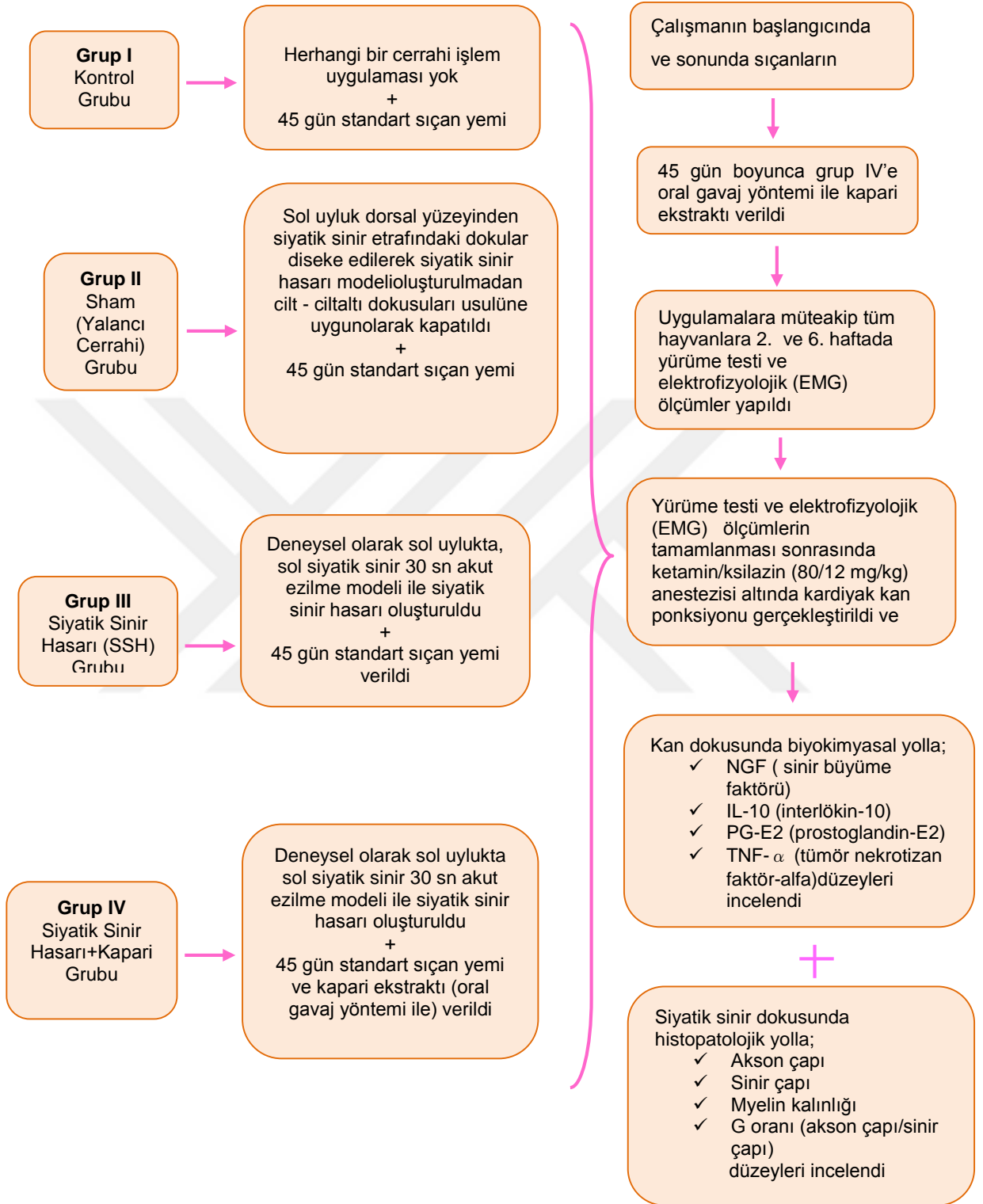
1. Grup Kontrol (n= 10): Herhangi bir cerrahi işlem uygulaması yapılmadan 45 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi.

2. Grup Sham (Yalancı cerrahi) (n= 10): Sadece sol uyluk dorsal yüzeyinden siyatik sinir etrafındaki dokular diseke edilerek siyatik sinir hasarı oluşturulmadan cilt – cilt altı dokusunun usulüne uygun olarak kapatıldı ve 45 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi.







3. Grupta Siyatik Sinir Hasarı (SSH) (n= 10): Deneysel olarak sol uylukta sol siyatik sinir 30 sn akut ezilme modeli ile siyatik sinir hasarı oluşturuldu ve 45 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi (Wang ve ark. 2016).

4. Grupta Siyatik Sinir Hasarı (SSH) + Kapari (n=10): Sol uylukta, sol siyatik sinir 30 sn akut ezilme modeli ile oluşturulan siyatik sinir hasarı sonrası sıçanlara 45 gün boyunca 500 mg/kg Kapari ekstraktı oral gavaj yoluyla verildi.

Çizelge 3.1. Çalışma planı



Çizelge 3.2.Deney Grupları

Grup	Hayvan Sayısı	Uygulama
Grup I Kontrol Grubu	10	 <p>Kontrol grubu Herhangi bir cerrahi işlem uygulaması yapılmadan 45 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi.</p>
Grup II Sham (Yalancı Cerrahi) Grubu	10	 <p>Sham grubu Sadece sol uyluk dorsal yüzeyinden siyatik sinir etrafındaki dokular diseke edilerek siyatik sinir hasarı modeli oluşturulmadan cilt - ciltaltı dokusu usulüne uygun olarak kapatıldı ve 45 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi.</p>
Grup III Siyatik Sinir Hasarı (SSH) Grubu	10	<p>Siyatik Sinir Hasarı Standart Sıçan Yemi</p>  <p>45 gün boyunca</p>  <p>Siyatik Sinir Hasarı grubu Deneysel olarak sol uylukta sol siyatik sinir 30 sn akut ezilme modeli ile siyatik sinir hasarı oluşturuldu ve 45 gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi.</p>
Grup IV Siyatik Sinir Hasarı+Kapari Grubu	10	<p>Siyatik Sinir Hasarı Oral Gavaj Yoluyla Kapari Ekstraktı</p>  <p>45 gün boyunca</p>  <p>Siyatik Sinir Hasarı+Kapari Grubu Sol uylukta, sol siyatik sinir 30 sn akut ezilme modeli ile oluşturulan siyatik sinir hasarı sonrası sıçanlara 45 gün boyunca 500 mg/kg Kapari ekstraktı oral gavaj yoluyla verildi.</p>

Çalışmamız için kullanılan kapari bitkisi Hatay ilinin Altınözü ilçesinden toplandıktan sonra yıkanarak güneş almayan (karanlık, % 55±10 nemli) ortamda, (20-22 °C

) oda sıcaklığında kurutuldu (Şekil 3.1.). Kurutulan kapari bitkisinin ekstraktı, yapılan çalışmalar referans alınarak (Ozgun-Acar ve ark. 2016) Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Teknoloji ve AR-GE Uygulama ve Araştırma Merkezinde hazırlandı.



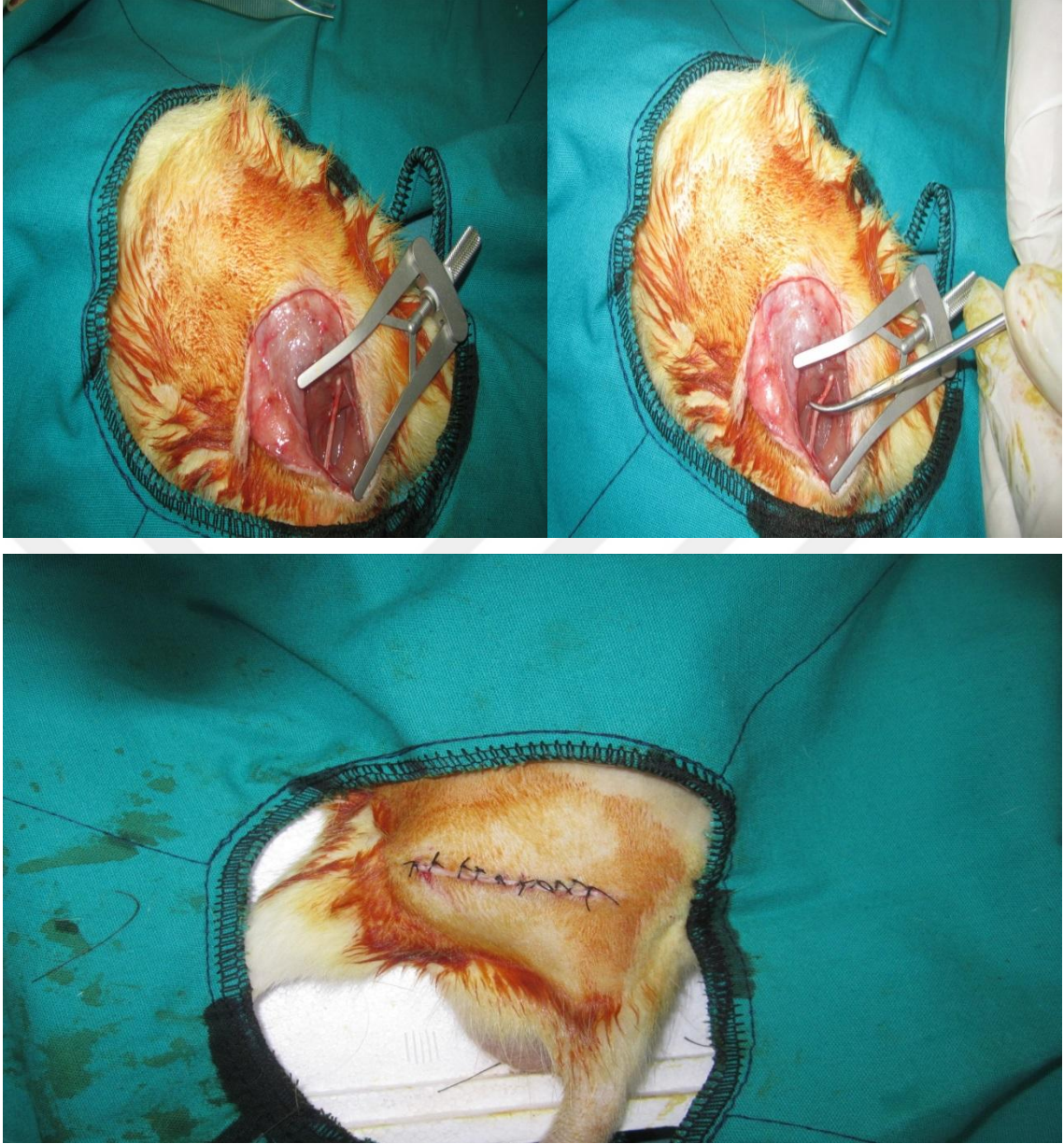
Şekil 3.1. Kapari bitkisinin görünümü.

3.2. Anestezi Ve Cerrahi İşlemler (Siyatik Sinir Hasarı Modeli-Crush Yaralanma)

Çalışmamızda kullanılan ratlara ketamin/ksilazin (80/12 mg/kg) anestezi madde enjekte edildi ve gerektiğinde idame doz verildi. Ratların sağ ve sol gluteal ve uyluk bölgeleri traşlandı ve sonrasında sol tarafları üzerine yatırılarak cerrahi uygulanan bölge antiseptik özellikteki %10'luk povidon-iyot solüsyonu ile steril hale getirildi. Bu işlemi takiben hayvanın sol uyluk posterolateral yüzeyinden yaklaşık 4 cm'lik lineer bir insizyon yapıldı ve gluteal kas diseksiyonu sonrası 12 cm hemostatik penset kullanılarak femoral biceps ve semitendinos kasları arasından siyatik sinir ortaya çıkarıldı. Sonra siyatik sinir ince uçlu bir diseksiyon makası yardımıyla, siyatik çentikten popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan izole edildi. Bu işlemi müteakiben Grup III ve IV'te bulunan sıçanların sol siyatik sinirleri 30 saniye süresince klemp yardımıyla sıkıştırılarak siyatik sinirin kontüzyona uğraması sağlandı (Wang ve ark. 2016).

Yapılan işlemleri müteakiben dokular usulüne uygun olarak kapatıldı (Şekil 3.2.).

Yapılan cerrahi uygulamalar sonucunda sinirlerde meydana gelen değişiklikler yürüme testi ve elektrofizyolojik analizler ile değerlendirildi.



Şekil 3.2. Yapılan cerrahi işlem evreleri.

3.3. Yürüme Testi Analizi

Siyatik sinir hasarındaki fonksiyon değişiklikleri hayvanlara siyatik sinir hasarı oluşturulmasından sonra, 2. ve 6. haftalarda uygulanan yürüme testi ile tespit edildi. Hayvanların arka ayakları karbon mürekkebine batırıldıktan sonra her sıçan kâğıtla kaplı bir yürüyüş yolunun bir ucuna yerleştirildikten sonra hayvanın yürüyüş yolunun diğer ucuna yürümesi sağlandı. Böylece hayvan yürüdüğünde yürüyüş yolunda oluşan hayvana ait dört

ya da beş ayak izi deneysel (Experimental: E) ve normal (N) uzuvlardan elde edilen net ayak izleri üç parametreye göre değerlendirildi:

- 1) Ayak izi uzunluğu (PL, topuktan üçüncü ayak parmağına olan mesafe)
- 2) Parmak yayılımı (TS; birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe)
- 3) Orta parmak yayılımı (IT; ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe).

Daha sonra elde edilen değerler Hare ve ark.'nın kullandığı formüle göre The Bain–Mackinnon–Hunter siyatik sinir fonksiyon indeksi (SFI) hesaplandı:

$$SFI = -38.3[(EPL - NPL) / NPL] + 109.5 [(ETS - NTS) / NTS] + 13.3 [(EIT - NIT) / NIT] - 8.8$$

(EPL: Deneysel uygulama yapılan ayakta topuktan üçüncü ayak parmağına olan mesafe)

(NPL: Deneysel uygulama yapılmayan; Normal ayakta topuktan üçüncü ayak parmağına olan mesafe)

(ETS: Deneysel uygulama yapılan ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe)

(NTS: Deneysel uygulama yapılmayan; Normal ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe)

(EIT: Deneysel uygulama yapılan ayakta ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe)

(NIT: Deneysel uygulama yapılmayan; Normal ayakta ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe)

Uygulamanın 2. ve 6. haftalarda yürüme testi iki kez yapılarak elde edilen değerler analiz edildi.

SFI değerleri -100 ile 0 arasında değişmekte olup, 0; sinir fonksiyonunun normal veya tamamen iyileşmesini, -100; fonksiyonun tamamen kaybedildiğini belirtir.

3.4. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Hayvanlara Siyatik sinir hasarı modelinin uygulanmasından sonra siyatik sinir hasarındaki fonksiyon değişiklikleri 2. ve 6. haftalarda standart sinir iletim çalışması teknikleri kullanılarak bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedildi ve veriler PowerLab data acquisition sistemi ile alındı.

Ölçüm için hayvanlara ketamin/ksilazin (80/12 mg/kg) anestezi madde uygulandı. Ölçüm yapılacak bölge traşlandıktan sonra alkol ile dezenfekte edildi. Sinir iletimi üzerine

düşük vücut ısısının olası etkilerini en aza indirmek ve vücut ısılarının normal fizyolojik sınırlar içinde tutulmasını sağlamak için sıçanlar ölçüm zamanına kadar termal pedler üzerine yerleştirildi (Stanley 1981). Stimülasyon için bipolar yüzeyel elektrotlar kullanıldı. Toprak elektrotu kaydın yapılmadığı diğer bacak üzerine yerleştirilerek siyatik sinir, zedelenmiş kısmının proksimal ve distalinden bipolar elektrotlarla uyarıldı. Uyarılma eşiği saptanırken 0,05 mA'den başlayarak travmatize edilen kısmın proksimalinden sinire uyarı verildi. Uyarı şiddeti femoral ve gluteal kaslarda kasılma ve cihaz ekranında dalga formu görülene kadar kademeli olarak artırıldı. BKAP parametrelerinden genlik, alan, latans ve toplam süreyi ölçmek için Power Lab Acqknowledge Analiz programı (ADInstruments Ltd.) kullanıldı. Uyarılmayı sağlayan değer uyarı eşiği olarak kabul edildi. Sıçanların tümüne aynı cerrah tarafından aynı standart cerrahi işlemler uygulanarak travma sonrası uyarılma eşikleri yeniden tespit edildi ve işlem sonunda dokular usulüne uygun olarak kapatıldı.



Şekil 3.3. Yapılan elektrofizyolojik kayıtlar.

Yapılan uygulamalar sonucunda siyatik sinirlerde meydana gelen değişiklikler yürüme testi ve elektrofizyolojik analizler ile değerlendirildikten sonra biyokimyasal ölçümler için kan örnekleri ketamin/ksilazin anestezisi altında kardiyak delme yapılarak

toplandı ve 6. haftanın sonunda tüm ratlar sakrifiye edildi. Daha sonra kan örnekleri oda sıcaklığında santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneklerinde NGF (sinir büyüme faktörü), IL-10 (interlökin-10), PG-E2 (prostoglandin-E2), ve TNF- α (tümör nekrotizan faktör-alfa) düzey ölçümleri yapıldı.

Ayrıca çalışma sonucunda siyatik sinir dokuları alınıp % 10'luk formol solüsyonu içerisine konularak siyatik sinirde meydana gelebilecek değişiklikler değerlendirildi.

3.5. Histopatolojik Çalışma

Dokular %10' luk formaldehit solüsyonu içerisinde 48 saat tespit edildikten sonra sinir lifinin uzun eksenine dik olacak şekilde 3mm kalınlıklarında üçer kesit alındı ve rutin takip işlemleri sonunda dik olarak parafine gömüldü. Her bir örnekten 5 mikrometre ve 2 mikrometre (yarı ince) olmak üzere ikişer kesit yapıldı. 5 μ m kalınlıktaki kesitlere hematoksilin eozin boyası, 2 μ m kalınlıktaki kesitlere myelin boyası olan Luxol Asit Fast boyası uygulandı. Kantitatif morfometrik analizler Luxol Asit Fast boyalı preparatlarda bilgisayarlı görüntü analiz programı kullanılarak yapıldı (Olympus BX51 mikroskop ve DP2-BSW görüntü analiz sistemi). Ölçümler 1000 büyük büyütmede yapıldı. Her bir sinir kesitinde 25 sinir lifi incelendi. Sinir çapı, akson çapı ve miyelin kalınlığı ölçüldü. Ayrıca, her bir sinir lifi için G oranı olan akson çapının sinir çapına (miyelinli akson) oranı hesaplandı. Daha sonra her bir örnek için akson çapı, sinir çapı, miyelin kalınlığı ve G oranı ortalamaları hesaplandı (Waldrop ve Puchtler 1975).

3.6. Enzyme Linked Immunosorbent Assay Testi (ELISA)

NGF (sinir büyüme faktörü), IL-10 (interlökin-10), PG-E2 (prostoglandin-E2), ve TNF- α (tümör nekrotizan faktör-alfa) seviyelerinin belirlenmesinde standart sandviç prensibine dayanan ELISA metodu kullanıldı. Homojenize edilen kan dokularından sıçan NGF (sinir büyüme faktörü), IL-10 (interlökin-10), PG-E2 (prostoglandin-E2), ve TNF- α (tümör nekrotizan faktör-alfa) ELISAKit (Elabscience,USA) ile üretici firmanın protokolüne uygun olarak ELISA testi gerçekleştirildi. Buna göre antiprotein yakalama antikoru ile kaplı plaka kuyucuklarına örnek eklenerek 90 dk, 37°C'de inkübe edildi. Biotin ile işaretlenmiş antiprotein antikoru ilave edildi. 1 saat 37°C'de inkübasyon sonrasında 3kere

yıkandı. HRP-streptavidin konjüğü eklendi ve 30 dk, 37°C'de inkübe edildi. Ardından 5 kere yıkandı ve substrat reaktanı eklendi. 15 dk, 37°C'de inkübasyon sonrasında stop solüsyonu eklendi ve Multiskan Go (Thermo Scientific) cihazı kullanılarak 450 nm absorbansta okuması gerçekleştirildi.

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde GraphPad Prism programı kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin dağılımının düzenli olup olmadığı Kolmogorov smirnov testiyle değerlendirildi. Parametrik olmayan verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis ve posthoc Mann-Whitney U testi, parametrik verilerin değerlendirilmesinde tek yönlü ANOVA ve post hoc bonferoni testi kullanıldı. Sayısal değerler ortanca (minimum-maksimum) veya aritmetik ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

4.1. Yürüme Testi Analizi

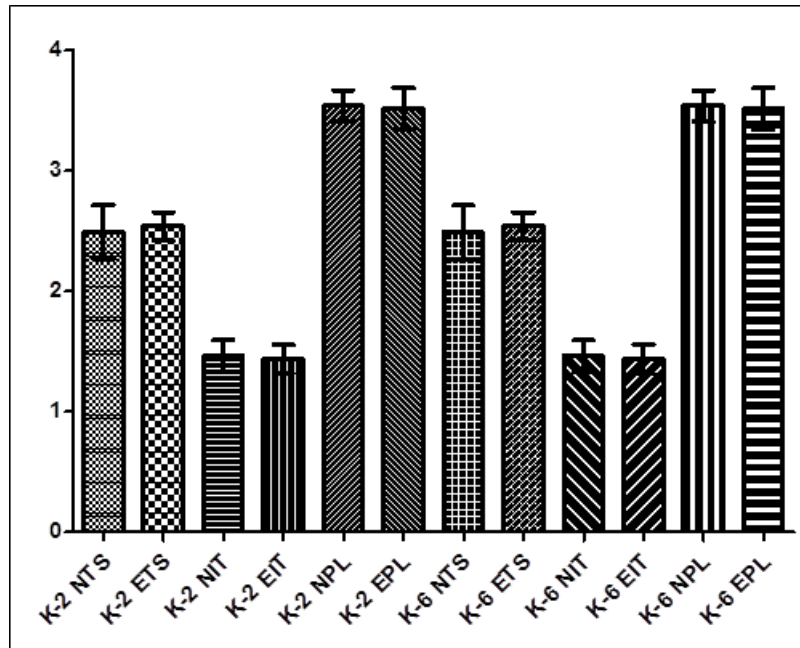
Grupların siyatik sinir hasarına bağlı değişikliklerinin 2. Ve 6. haftalarda uygulanan yürüme testi parametreleri ve bu parametrelerden elde edilen siyatik sinir fonksiyon indeksi (SFI) karşılaştırmaları aşağıda gösterilmiştir.

EPL: Deneysel uygulama yapılan ayakta topuktan üçüncü ayak parmağına olan mesafe, NPL: Deneysel uygulama yapılmayan; Normal ayakta topuktan üçüncü ayak parmağına olan mesafe,

ETS: Deneysel uygulama yapılan ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe, NTS: Deneysel uygulama yapılmayan; Normal ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe,

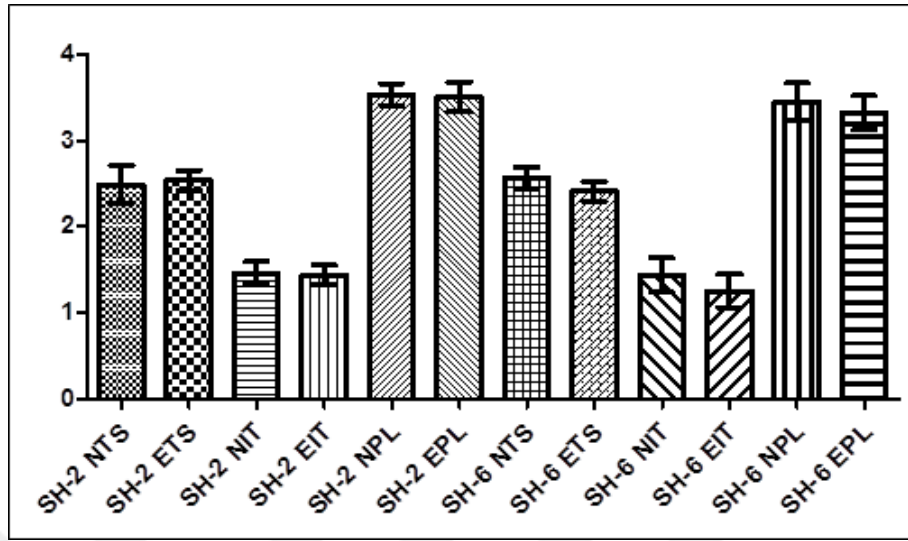
EIT: Deneysel uygulama yapılan ayakta ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe, NIT: Deneysel uygulama yapılmayan; Normal ayakta ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe

Kontrol grubunun 2. Ve 6. haftalar arasındaki yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.1.).



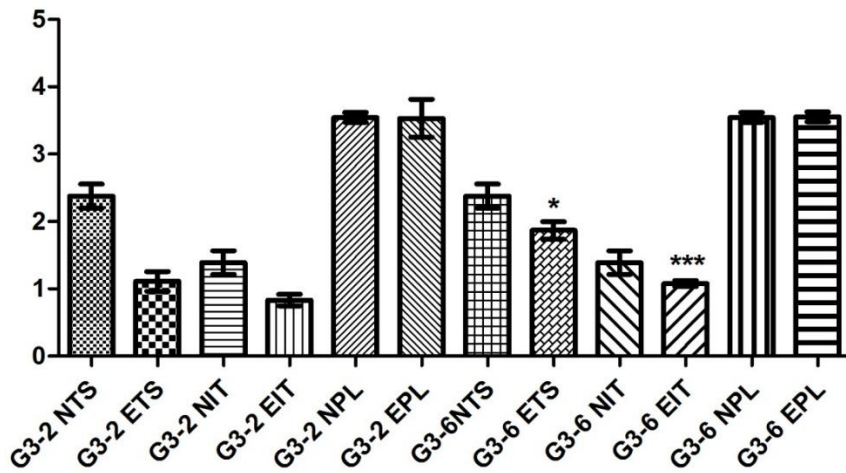
Şekil 4.1. Kontrol grubunun 2. ve 6. haftalarında yapılan yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılması (Ort±Standart hata).

Sham grubunun 2. ve 6. haftalarda ölçülen yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.2.).



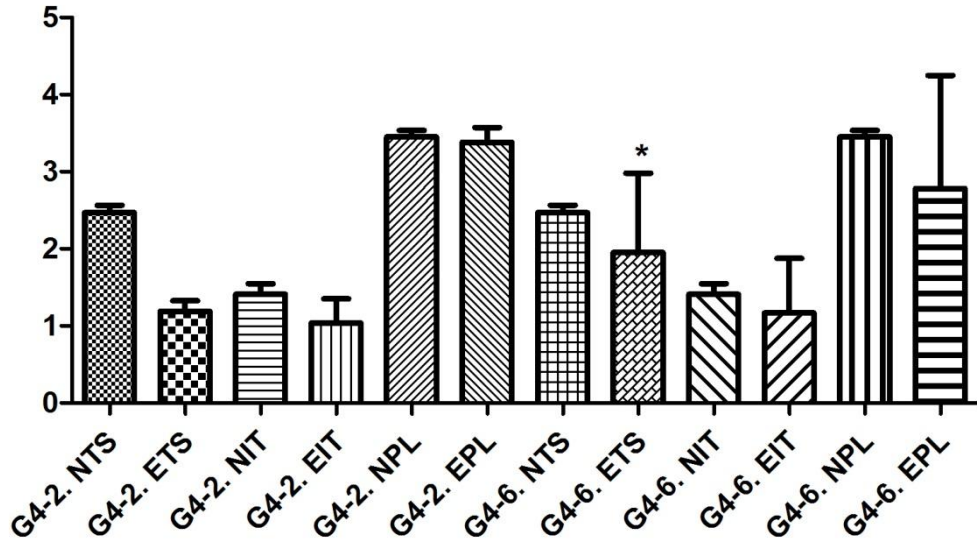
Şekil 4.2. Sham grubunun 2. ve 6. haftalarda ölçülen yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılması (Ort±Standart hata).

Siyatik sinir hasarı (SH) grubunun ETS (Deneysel uygulama yapılan ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe) ve EIT (Deneysel uygulama yapılan ayakta ikinci ile dördüncü ayak parmağı arasındaki mesafe) parametrelerinde 2. ve 6. Haftalar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,048$, $p<0,001$). Diğer parametrelerin karşılaştırılmasında 2. haftalarla 6. haftalar arasındaki yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.3.).



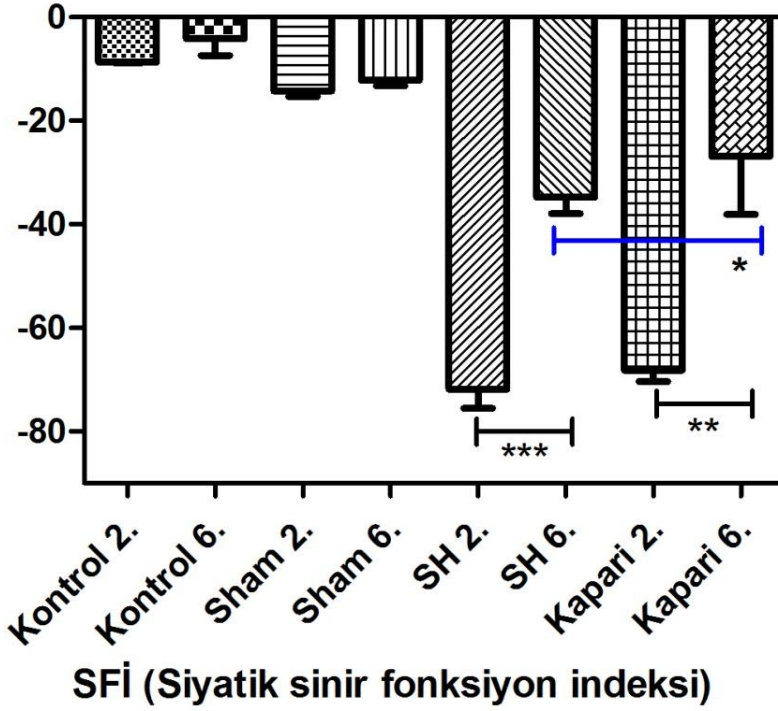
Şekil 4.3. Siyatik sinir hasarı (SSH) grubunun 2. ve 6. haftalarda yapılan yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılması (Ort±Standart hata). *: $p<0,05$; ***: $p<0,001$.

Siyatik sinir hasarı (SSH) + Kapari grubunun 2. ve 6. haftalarda yapılan yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılmasında ETS (Deneysel uygulama yapılan ayakta birinci ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe) parametresi ($p=0,02$) haricinde istatistiksel açıdan anlamlılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Siyatik sinir hasarı (SSH) + Kapari grubunun 2. ve 6. haftalarda yapılan yürüme testi parametrelerinin karşılaştırılması (Ort±Standart hata). *: $p<0,05$.

Grupların 2. ve 6. haftalarda gerçekleştirilen kendi içinde Siyatik sinir fonksiyon indekslerinin karşılaştırılmasında Siyatik sinir hasarı (SSH) grubunda ve Siyatik sinir hasarı (SSH) + Kapari grubunda istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,009$) (Şekil 4.5). 2. Haftadaki SFİ değerleri karşılaştırıldığında Siyatik sinir hasarı (SSH) grubu ile Siyatik sinir hasarı (SSH) + Kapari grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Ancak 6. Haftadaki SFİ değerleri karşılaştırıldığında Siyatik sinir hasarı (SSH) grubu ile Siyatik sinir hasarı (SSH) + Kapari grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır ($P=0,027$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Grupların 2. ve 6. haftalarda gerçekleştirilen kendi içinde Siyatik sinir fonksiyon indekslerinin karşılaştırılması (Ort±Standart hata). *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$.

4.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Gruplar arası kas kütlesi ve EMG değerlerinin karşılaştırılması şekli 4.6.'da gösterilmektedir. Kas kütlesi açısından diğer gruplara göre siyatik sinir hasarı (SSH) grubunda yaralanma sonrasında sol kas kütlesinde belirgin azalma gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($P<0,000$). Siyatik sinir hasarı (SSH) ve kapari grubunun diğer 2 gruba göre latans (ΔL), İletim hızı (CV) ve tepeden tepeye genlik (P-P) ölçüm karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak Siyatik sinir hasarı (SSH) ile kapari grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.6).

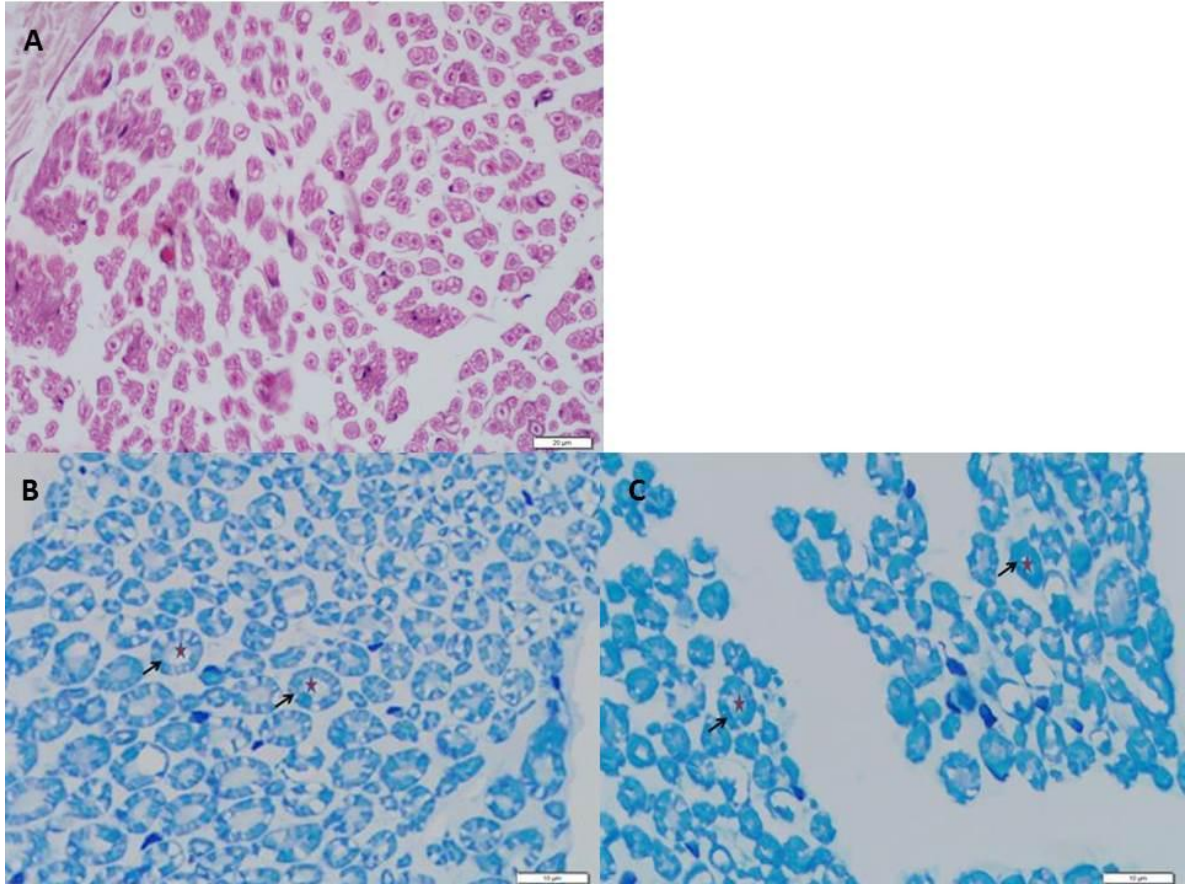
Şekil 4.6. Gruplar arası kas kitlesi ve EMG değerlerinin karşılaştırılması (Ort±standart hata).

	Kontrol (G1)	Sham (G2)	Siyatik Sinir Hasarı (SSH) (G3)	SSH + Kapari (G4)	P değeri
Kas kitlesi					
Sağ	3,24±0,1	3,20±0,1	3,30±0,1	3,16±0,1	
Sol	3,17±0,1 ^{a***}	3,15±0,1 ^{a***}	2,32±0,1	3,10±0,1 ^{a***}	0,000
Latans (ΔL)	380,0±6,2 ^{a,b***}	361,30±8,5 ^{a,b***}	0,30±0,0	0,30±0,0	0,000
İletim hızı (CV) m/s	53,81±0,9 ^{a,b**}	53,83±0,9 ^{a,b**}	3,51±0,3	3,44±0,2	0,000
Tepeden tepeye genlik (P-P) mV	30,06±0,7 ^{a,b***}	27,06±0,9 ^{a,b***}	5,99±0,2	5,89±0,2	0,000

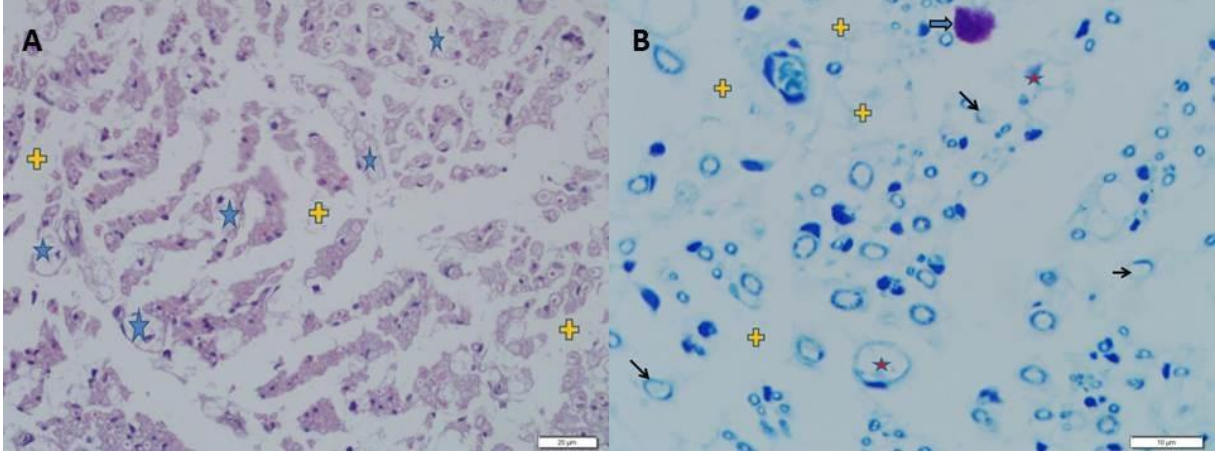
^a: SH ile karşılaştırma, ^b: SH+Kapari ile karşılaştırma, **: p<0,01; ***: p<0,001.

4.3. Histopatolojik Değerlendirme

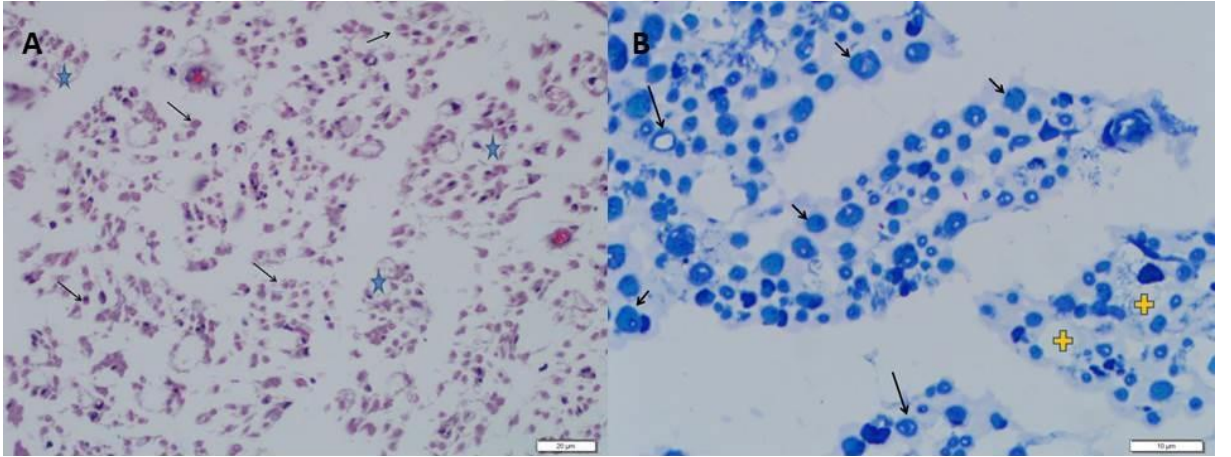
Yapılan histopatolojik değerlendirmeye ait sonuçlar şekil 4.8-10'da gösterilmekte



Şekil 4.7. A: Kontrol ve sham gruplarında sağlam epinörium ile çevrili sinir kesitinde düzenli miyelinli aksonlar ve damar yapıları izlenmektedir. (↘ : miyelinli aksonlar, ↙ : damarlar, kalın ok: epinörium) H&E x400. B-C: Kontrol ve sham grupları. Sinir kesitinde sağlam miyelin kılıfa sahip aksonlar izlenmektedir (↘ : akson, ★ : miyelin kılıf). Luxol Asit Fast x1000.



Şekil 4.8. A: Siyatik sinir hasarı grubu. Ödemli stromada çok sayıda aksonal ve myelin dejenerasyon (vakuolizasyon, şişme) izlenmektedir. (+ : ödem, ★ : Vakuolize, şişmiş dejenere nöronlar) H&E x400. **B:** Siyatik sinir hasarı grubu. Ödemle birlikte aksonal şişme ve myelin dejenerasyon izlenmektedir.(+ : ödem, ★ : Nöronaldegenerasyon, ince oklar: hasarlı ince myelin kılıfı, kalın ok: makrofaj). Luxol Asit Fast x1000.



Şekil 4.9.A: Siyatik sinir hasarı + Kapari grubu. Az sayıda aksonal ve myelin dejenerasyon izlenirken rejenerasyon nöronları izlenmektedir. (↘ : nöronal rejenerasyon, ★ : aksonal ve myelin dejenerasyon) H&E x400. **B:** Siyatik sinir hasarı + Kapari grubu. Nöronal rejenerasyon ve çok sayıda sağlam miyelinli aksonlar daha az oranda ödem izlenmektedir. (+ : ödem, ↘ : sağlam miyelinli aksonlar, ↘ : dejenere nöronlar). Luxol Asit Fast x1000.

Gruplar arası histopatolojik değerlendirme bulguları tablo 4.3.'te gösterilmektedir. Sinir uzunluğu, Minimum Sinir uzunluğu, Maksimum Sinir uzunluğu, Minimum G-oranı, G-oranı (akson/miyelin), Maksimum Akson uzunluğu, Maksimum G-oranı, Ortalama Miyelin kalınlığı, Minimum Miyelin kalınlığı, Maksimum Miyelin kalınlığı parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$).

Çizelge 4.1. Histopatolojik parametrelerin karşılaştırılması.

Ortalama ± Std. Hata, Medyan (min-maks)	Kontrol	Sham	Siyatik Sinir Hasarı (SSH)	SSH + Kapari	P değeri
Sinir uzunluğu (µm)	5151,0±310,0 5126,0 (3970,0-6277,0)	5426,0±125,0 5390,0 (4892,0-5967,0)	3441,0±173,0 3411,0 (2764,0-4087,0)	3690,0±187,0 3763,0 (3073,0-4656,0)	0,000
Minimum Sinir uzunluğu (µm)	2940,0±336,0 2583,0 (2331,0-4424,0)	3083,0±195,0 2934,0 (2556,0-3860,0)	1967,0±184,0 2080,0 (1271,0-2436,0)	2090,0±119,0 2163,0 (1529,0-2600,0)	0,000
Maksimum Sinir uzunluğu (µm)	7557,0±580,0 7580,0 (5278,0-9580,0)	7965,0±350,0 7753,0 (6888,0-9589,0)	5929,0±525,0 5500,0 (4561,0-8708,0)	5997,0 ±652,0 5115,0 (4141,0-10003,0)	0,030
Minimum Akson uzunluğu (µm)	1082,0±178,0 910,0 (721,0-1807)	956,0±80,9 924,0 (673,0-1306,0)	797,0±106,0 959,0 (329,0-1042,0)	636,0±43,9 ^{a*} 645,0 (433,0-808,0)	^a : 0,022
Minimum G-oranı	0,30±0,02 0,32 (0,20-0,38)	0,28±0,01 0,28 (0,24-0,31)	0,33±0,03 0,31 (0,25-0,50)	0,24±0,01 0,26 (0,13-0,31)	0,040
Ortalama Akson uzunluğu (µm)	2300,0±205,0 2302 (1493-3039)	2557,0±124,0 2585 (2022-2872)	2072,0±188,0 1962 (1559-2988)	1551,0±102,0 1455 ^{a**, b***} (1263-2068)	^a : 0,007 ^b : 0,000
G-oranı (akson/miyelin)	0,43±0,01 0,43 (0,37-0,46)	0,45±0,01 0,44 (0,38-0,51)	0,56±0,01 0,53 (0,50-0,69)	0,41±0,02 0,42 (0,33-0,50)	0,000
Maksimum Akson uzunluğu (µm)	4057,0±493,0 4056,0 (2326,0-5711,0)	4850,0±428,0 4532,0 (4136,0-7354,0)	4374,0±569,0 3943,0 (2684,0-7485,0)	2996,0±405,0 2695,0 (1784,0-5511,0)	0,040
Maksimum G-oranı	0,56±0,02 0,57 (0,45-0,63)	0,70±0,03 0,75 (0,57-0,78)	0,75±0,02 0,74 (0,66-0,88)	0,60±0,03 0,56 (0,45-0,82)	0,001
Ortalama Miyelin kalınlığı (µm)	1358,0±68,1 1347,0 (1168,0-1568,0)	1351,0±58,4 1347,0 (1209,0-1614,0)	616,0±27,6 575,0 (538,0-737,0)	1176,0±65,3 1089,0 (983,0-1505,0)	0,000
Minimum Miyelin kalınlığı (µm)	825,0±113,0 729,0 (547,0-1205,0)	726,0±46,1 777,0 (502,0-841,0)	355,0±24,4 347,0 (266,0-456,0)	592,0±41,0 608,0 (413,0-777,0)	0,000
Maksimum Miyelin kalınlığı (µm)	1791,0±88,0 1838,0 (1415,0-2007,0)	1890,0±112,0 1678,0 (1613,0-2326,0)	984,0±87,6 865,0 (755,0-1330)	1979,0±162,0 1797,0 (1442,0-3032,0)	0,001

*: p<0,05; **: p<0,01, ***: p<0,001. ^a: Kontrol ile Kapari; ^b: Sham ile Kapari arasında

4.4. Biyokimyasal Sonuçlar

Gruplar arası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması tablo 4.12.'de gösterilmektedir.

NGF düzeyi açısından, siyatik sinir hasarı (SSH) yapılan hayvanlarda NGF değerlerinde kontrol ve sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (sırasıyla p=0,01, p=0,04). Siyatik sinir hasarı (SSH) yapılan gruba kıyasla kapari ile tedavi

edilen grupta NGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görölmüştür (p=0,01). TNF-alfa düzeyi açısından, siyatik sinir hasarı (SSH) yapılan hayvanlarda TNF-alfa değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak azalma (p>0,05) ve sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görölmüştür (p=0,03). Kontrol grubuna göre kapari grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı azalma görölmüştür (p=0,03). Siyatik sinir hasarı (SSH) yapılan gruba kıyasla kapari ile tedavi edilen grupta TNF-alfa değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görölmüştür (p=0,002).

PGE2 ve IL-10 seviyelerinde gruplar arasında herhangi bir anlamlılık saptanamamıştır (p> 0.05).

Çizelge 4.2. Biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri.

Ortalama ± Std. Hata, Medyan (min-maks)	Kontrol	Sham	Siyatik Sinir Hasarı (SSH)	SSH + Kapari	P değeri
NGF (ng/mL)	292,0±53,8 254,0 ^a (170,0-476,0)	271,0±64,3 219,0 (63,3-566,0)	106,0±29,2 82,9 ^{a*} , ^{b*} (23,6-239,0)	268,0±35,6 272,0 ^{c*} (145,0-426,0)	^a : 0,01 ^b : 0,04 ^c : 0,01
PGE-2 (pg/mL)	112,0±17,6 108,0 (64,5-167,0)	110,0±18,8 93,2 (45,3-199,0)	74,2±4,9 77,7 (56,4-90,4)	109,0±11,7 112,0 (66,3-160,0)	>0,05
TNF-alfa (pg/mL)	312,0±18,7 310,0 (249,0-379,0)	331,0±12,7 337,0 (286,0-385,0)	273,0±13,8 281,0 ^{b*} (207,0-322,0)	251,0±12,6 265,0 ^{c**} , ^{d*} (199,0-292,0)	^b : 0,033 ^c : 0,002 ^d : 0,033
IL-10 (pg/mL)	226,0±9,6 226,0 (197,0-252,0)	254,0±45,6 253,0 (131,0-494,0)	260,0±36,1 228,0 (162,0-408,0)	240,0±18,8 253,0 (172,0-300,0)	>0,05

*: p<0,05; **: p<0,01. ^a: Kontrol ile SH; ^b: Sham ile SH, ^c: SH ile Kapari, ^d: Kontrol ile Kapari arasında.
NGF: Sinir Büyüme Faktörü, PGE-2: Prostaglandin E2, TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa, IL-10: İnterlökin-10

5. TARTIŞMA

Periferik sinirler, fizyolojik ve yerleşim özelliklerinden dolayı yaralanmaya meyillidirler. Genetik, otoimmün, tümoral, infeksiyöz, metabolik ve toksik hastalıklardan dolayı hasarlanabilecekleri gibi, travmatik nedenlere bağlı yaralanmalarda sıklıkla karşımıza çıkabilir. Yaralanmanın tipi nasıl olursa olsun, ortaya çıkan sinir hasarının onarımı ve fonksiyonlarının tam olarak geri kazanılması önemli bir problemdir. Travmanın oluş şeklinin yanı sıra, sinirin hasar düzeyi de iyileşme sürecini yakından ilgilendirmektedir (Dahlin 2004, Terzis ve ark. 2009).

Periferik sinir hasarlanmalarını tedavisinde, hasarlanma sırasında ortaya çıkan anatomik, fizyolojik, patolojik ve histolojik olayların mekanizmalarının iyi anlaşılması yeni tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır. Periferik sinir hasarı sonrası sinir işlevselliğinin yeniden kazandırılması önem arz etmektedir. Periferik sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesi için yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen veriler sinir iyileşmesinin fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde yetersiz kalmıştır. Medinaceli ve ark tarafından 1982 yılında ilk defa kullanılan “siyatik sinir fonksiyon indeksi” tanımlaması, günümüzde fonksiyonel sinir iyileşmesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (de Medinaceli 1996). Çalışmamızda ratlar için fonksiyonel test olarak kullanılan yürüyüş yolu analizi sırasında Bain ve ark. tarafından kullanılan SFİ formülünden yararlanılmıştır (Bain ve ark. 1989). SFİ ölçümü sadece motor ya da duyu fonksiyonlarının değil bütünleşmiş fonksiyonların da bir göstergesidir ve fonksiyonel geri dönüş hakkında bilgi verir (Chen ve ark. 2007).

Bir periferik sinir yaralanması sonrası görülen dejenerasyon ve rejenerasyon durumu, kortikal beyin alanından vücudun distal bölgelerine doğru uzanan fizyolojik, kimyasal ve fonksiyonel etkileri içeren oldukça kompleks bir süreçtir (Terzis ve ark. 2009).

Periferik sinir yenilenmesi üzerine yapılan araştırmalarda sıklıkla ratların siyatik sinirleri kullanılır. Siyatik sinirin uzun seyri ve insanlardakine benzer trunkuslarının olması, kolay disseke edilmesi ve manipülasyona uygun bir alana sahip olmasından dolayı ratların siyatik sinirlerinin kullanım avantajları olarak düşünülebilir. İnsanlarda siyatik sinir hasarının az görülmesine rağmen, deneysel modellerde bu sinirin tercih edilmesinin diğer bir sebebi de, mikst tip polifasiküler bir sinir olması ve farklı tip ve boyutlarda aksonları içermesinden dolayı kapsamlı bir araştırma imkanı sunmasıdır. Bu yöntem, hem duyu hem

motor fonksiyonları aynı anda değerlendirmeye imkan sunar (Ribeiro ve ark. 2008, Wan ve ark. 2010). Biz de çalışmamızda bu avantajları göz önüne alarak model olarak rat siyatik sinirini kullandık.

Siyatik sinirleri sağlam olan sham gruplarında siyatik sinir fonksiyon indeksinin (SFİ) -5 ile +5 arasında olduğu saptanmıştır (De Ruiter ve ark. 2007, Wu ve ark. 2007). Valero-Cabre ve ark'nın (2004) siyatik sinir yaralanması sonrası fizyolojik iyileşme üzerine yaptıkları çalışmada normal sıçanlarda SFİ değerini $3,6\pm 3,1$ olarak saptamışlardır (Valero-Cabre ve ark. 2004). Wu ve ark (2007) ise yaptıkları çalışmada sıçanların siyatik sinirlerinde SFİ değerlerini tedavi öncesi tüm deneklerde -5 olarak hesaplamışlardır (Wu ve ark. 2007). Birçok çalışmada Siyatik sinirde hasar sonucu SFİ değerinin -60 ile -100 arasında olduğu belirtilmiştir (Varejão ve ark. 2004, Sun ve ark. 2006, Wu ve ark. 2007, Monte-Raso ve ark. 2008). Varejão ve ark (2004) siyatik siniri 30 sn ezilerek yaraladıktan sonra sinir iyileşmesinin değerlendirilmesinde kontrol grubunda SFİ değerini $-97,4\pm 8,1$ bulmuşlardır (Varejão ve ark. 2004). Bizim çalışmamızda kontrol ve sham grubundaki sıçanlara ait SFİ değerleri hasar ve tedavi gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlılığı yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte hasar ve tedavi gruplarının 2. ve 6. hafta arasındaki ortalama SFİ değerlerinin karşılaştırılmasında tedavi grubunda (Kapari) daha fazla olmak üzere her iki grubun 6. haftasında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Ayrıca hasardan iki hafta sonra tedavi uygulanmayan kontrol grubunda sıçanlarda hesaplanan ortalama SFİ değeri ise $-8,75\pm 0,17$, hasar grubunda $-71,87\pm 3,69$ ve kapari grubunda $-68,18\pm 2,20$ olarak hesaplanmıştır ve literatürdeki çalışmalarla uygunluk göstermektedir.

Periferik sinir çalışmalarında genellikle aksonotmezis hasar modeli için, rat siyatik sinirinde ezilme tarzı yaralanma modeli kullanılır. Aksonotmezis hasar modelinde endonöral kılıf bütünlüğü korunurken, akson hasarı ve distalde Wallerian dejenerasyon ile seyreder. Bu tip yaralanmalar sonrasında distal sinir ucunda spontan rejenerasyon ile iyi bir fonksiyonel iyileşme beklenebilir. Bu yaralanma modeli, periferik sinir rejenerasyon süreci üzerine farklı faktörlerin etkilerini incelemek için oldukça elverişli bir modeldir (Amado ve ark. 2008, Mazzer ve ark. 2008). Gigo Bendo ve ark.nın siyatik sinirde hasar oluşturdukları aksonotmezisli ratlara 20 Hz frekansta stimülasyon uygulatarak tibialis anterior kasını uyarmış ve 7. günde SFİ, 14. günde SFİ ve histolojik olarak değerlendirmişlerdir (Gigo-Benato ve ark. 2010). Rui ve ark. siyatik sinirinde ezilme hasarı oluşturulan ratlarda hasar

sonrası 60 Hz, 0,4 ms pulse ile 6 hafta süreyle 120 dakika/gün olacak şekilde stimülasyon sonrası 3 ve 6. haftalarda SFİ, EMG ve histolojik parametreleri değerlendirmişlerdir (Rui ve ark. 2013). Değerlendirilen SFİ ve kas kitlesi ölçümlerinde ve siyatik sinir ileti hızlarında stimülasyon yapılan gruptaki artışın kontrol grubuna göre hem 3. hem 6. haftada anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (Rui ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda 2. ve 6. haftalarda tedavi ve kontrol grupları arasında SFİ açısından anlamlı artış bulunmakla birlikte, kas kütlesi bakımından hasar grubunda anlamlı azalma saptanmıştır. Bununla birlikte hasar grubuna kıyasla kapari grubunda kas kütlesi bakımından anlamlı artış saptanmıştır.

Varejão ve ark. ratların siyatik sinirlerine ezilme hasarını takiben 8. hafta sonunda sinir hasarı oluşturulan ve kontrol grupları arasında rejenerasyonu değerlendirmek için sinir lifi çapı, sinir lifi alanı, akson alanı, akson çapı, miyelin kalınlığı, miyelin kalınlığı/ akson çapı, sinir lifi çapı/ akson çapı ölçümleri yapılmış, miyelin kalınlığı/ akson çapı ve sinir lifi çapı/ akson çapı ölçümleri kontrol grubuna en çok yaklaşan değerle olurken, diğer ölçümler anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Varejão ve ark. 2004). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde Hasar grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur .

Literatürde periferik sinir hasarı sonrası rejenerasyon etkinliği inceleyen çalışmaların az bir kısmında üç değerlendirme metodu (fonksiyonel testler, yürüme testi, elektrofizyolojik testler ve histomorfometrik incelemeler) birlikte değerlendirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda bu değerlendirmeler arasındaki korelasyonlarda uyumsuz sonuçlar da bulunmuştur. Dolayısıyla periferik sinir yaralanması sonrası rejenerasyon süreci ile ilgili olan çalışmalarda hem fonksiyonel hem de morfolojik parametrelerin birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir (Martins ve ark. 2006, Amado ve ark. 2008). Biz de çalışmamızda, sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için elektrofizyolojik değerlendirmeleri, yürüme testi analizini, histomorfolojik incelemeleri ve ayrıca biyokimyasal parametreler olmak üzere 4 farklı şekilde değerlendirme yaptık.

Elektrofizyolojik çalışmalar sinir rejenerasyonu değerlendirilmesinde sıkça kullanılan metotlardan biridir (Martins ve ark. 2006). Kas lifleri sinir lifleri tarafından uyarılır, oluşan aksiyon potansiyeli bir amplifikatör aracılığı ile büyütülür ve incelenir. Elde edilen aksiyon

potansiyelleri bileşik kas aksiyon potansiyelleri olup, bu potansiyeller üzerinden çeşitli parametreler ölçülerek değerlendirilmede kullanılabilir. Elektrofizyolojik testler, sinir onarım hattını geçen aksonlar ve miyelin durumu ile ilgili bilgi vermesine karşın, bu aksonların yeterli sayıda distal bağlantı yapıp yapamadıkları hakkında bilgi veremeyebilir. Çünkü hızlı ileten tek bir aksonun korunmuş olması bile sinir iletiminin normal çıkmasına yeterlidir (Varejão ve ark. 2004).

Literatürde, birçok maddenin sinir rejenerasyonunda etkinliğini değerlendirmek amacıyla elektrofizyolojik değerlendirmeyi ölçek olarak kullanan çalışmaların çoğunluğunda tedavi grubunda sinir iletimine ait parametrelerde (latans ve iletim hızı) rejenerasyon lehine (ileti hızında artış, latensta kısalma) anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Gordon ve ark. 2008, Alrashdan ve ark. 2010, Huang ve ark. 2013, Rui ve ark. 2013). Her ne kadar literatürde sinir iletimine ait parametrelerdeki değişikliklerin fonksiyonel ve histolojik değerlendirme sonuçları ile paralel olmayabileceği ifade edilsede son yıllarda yapılan bu çalışmaların çoğunluğunda sinir iletim hızındaki iyileşmenin, fonksiyonel indekslerde ve histolojik parametrelerde de olduğu görülmüştür (Huang ve ark. 2013, Zhang ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda da siyatik sinir proksimal ve distal olarak iki noktadan stimüle edilerek femoral ve gluteal kaslarda iğne elektrotla elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyellerine göre siyatik sinir proksimal ve distal latans ile motor sinir iletim hız değerleri hesaplanmıştır. Yürüme testi, elektrofizyolojik testi, histopatolojik ve biyokimyasal parametre (NGF ve TNF-alfa) sonuçlarımızda birbirini destekler nitelikte değerler elde edilmiştir.

Kapari türlerinin antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri literatürde yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur (Nabavi ve ark. 2016). Germanò ve ark. kaparinin metanolik asit ekstraktının antioksidan özelliğinin içerdiği fenollere bağlı olduğunu göstermiştir (Germano ve ark. 2002). Gadgoli ve ark. Capparis spinosa'nın metanolle hazırlanmış olan ekstraktının hepatotoksisite üzerine koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir (Gadgoli ve Mishra 1999). Siracusa ve ark. Capparis spinosa'nın antioksidan özelliği olduğunu göstermişlerdir (Siracusa ve ark. 2011). Bonina ve ark. kaparinin içerdiği flavonoidler ve hidrokisisinamik asit nedeniyle antioksidan aktivitesi olduğunu belirtmişlerdir (Bonina ve ark. 2002). Baijal ve ark. akut hepatitte Capparis spinosa tedavisinin karaciğer üzerine koruyucu etkisi

olduğunu göstermişlerdir (Baijal ve ark. 2004). Goyal ve ark. *Capparis decidua* ekstrelerinin plazma trigliserid, total lipid ve fosfolipid konsantrasyonlarını azalttığını saptamışlardır (Goyal ve ark. 2003).

Literatürdeki çalışmalarda kaparinin antioksidan, anti-inflamtuar ve anti-diyabetik, etkinliği daha çok içerdiği doğal antioksidan olarak da bilinen flavonoidler ve fenolik aside bağlanmıştır. Sayıları 4000' in üzerinde olduğu tahmin edilen flavonoidler çay, elma, soğan, baklagiller, domates ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunmaktadır. Normal insan diyetiyle günlük yaklaşık 1 g flavonoid alındığı tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda da distile suyla hazırlanan kapari ekstraktın da insan diyetiyle günlük yaklaşık 1 g flavonoid olacak şekilde ratlara verilmiştir.

Moutia ve ark. yaptığı çalışmada *Kaparis Spinosa* preparasyonu, IL-17'yi baskılamak ve bazı enflamatuar durumlarda IL-4 gen ekspresyonunu arttırmak için kullanılabilecek ilginç bileşikler içerdiğini belirtmişlerdir (Moutia ve ark. 2016). Hamuti ve ark. nın 2017 yılında dendritik hücrelerin olgunlaşması üzerine yaptıkları çalışmada *Capparis Spinosa* ekstraktlarının proinflamatuar sitokinlerin (IL-1 β ve TNF- α) seviyelerini önemli ölçüde azalttığını, anti-inflamtuar sitokin olan IL-10 seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir (Hamuti ve ark. 2017). Yapılan farklı çalışmalarda TNF-a ve fibrozis ters ilişkili bulunmuştur (Liew ve ark. 2013, Redente ve ark. 2014). Bundan dolayı çalışmamızda, sinir hasarı olan hayvanlarda düşük TNF-a düzeyinin, Kaparinin TNF-a seviyelerini değiştiremediğini belirterek, oluşturulan fibroz ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar NGF'nin hasarlı sinirlerde lokal olarak artması beklense de, adipositler ve mast hücreleri (Leon ve ark. 1994, Sornelli ve ark. 2009) gibi sayısız ekstra-nöronal dokular tarafından salınmasından dolayı dolaşım seviyeleri nöronlardan bağımsızdır ve egzersizle artmaktadır. Tedavi edilmeyen sinir hasarı olan hayvanlarda düşük NGF seviyelerinin, kapari tarafından geri kazanılan azalmış fiziksel aktiviteyi yansıtabileceğini düşünmekteyiz. PGE₂, hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamtuar etkilere (Ricciotti ve FitzGerald 2011) sahip çift etkili bir prostoglandindir ve IL-10, yaralanmayı (Jancalek ve ark. 2010) takiben düzeyi artan anti-enflamatuar bir sitokindir (Couper ve ark. 2008); bununla birlikte, artan seviyeleri haftalarca devam etmemektedir (Jancalek ve ark. 2010, Ho ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda ise, Kapari'nin hem IL-10 hem de PGE₂'yi etkilemediği saptanmıştır. IL-10 ve PGE₂ için istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlarımızın

nedeninin serum düzeylerini yaralanma zamanından fazla bir süre sonra (6 hafta) deęerlendirdiđimizden kaynaklandđını dűşünmekteyiz.



6. SONUÇ

- 1- Bu çalışmada; periferik sinir yaralanmaları sonrası tedavi amacıyla verilen kapari spinosa ekstraktının sinir rejenerasyonuna katkısı fonksiyonel, elektrofizyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak gösterilmiştir. Bu nedenle periferik sinir hasarında, hasarı takiben 2. haftadan sonra günlük uygulanacak kapari tedavisinin sinirin rejenerasyonuna katkı sağlayabileceği dolayısıyla alternatif tıp bünyesinde kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Maliyetinin düşük, non-invaziv ve gerektiğinde hastanın kendisinin kullanabilmesinin avantaj olarak kabul edilebileceği kanaatine varılmıştır.
- 2- Periferik sinir yaralanmalarında sinirin fizyolojik ve fonksiyonel işlevselliğinin değerlendirildiği SFİ değerinde, kapari uygulanan grupta 6 hafta sonra artış görülmüştür.
- 3- Gruplardaki elektrofizyolojik değişim EMG ile değerlendirilmiştir. Siyatik sinir hasarından sonra tedavi olarak uygulanan Kapari ekstraktının genlik, tepeden tepeye genlik ve latans değerini azalttığını ancak kas kitlesini artırıcı etki gösterdiği gözlemlenmiştir.
- 4- Histopatolojik incelemeler sonucunda kapari bitkisinin hasar sonrası sinir rejenerasyonu üzerine olumlu etkiler yapabileceği gözlemlenmiştir.
- 5- Biyokimyasal analizlere göre Kapari bitkisinin pro-inflamatuar parametre düzeyini azalttığı (TNF-alfa), anti-inflamatuar parametre düzeyini arttırdığı ve sinir rejenerasyonunda önemli bir rolü olan NGF düzeyini arttırdığı saptanmıştır. Bu etkileriyle Kapari tedavisinin sinir rejenerasyonuna önemli katkı yapabileceğini düşünmekteyiz.
- 6- Kapari'nin periferik sinir hasarı sonrası yeniden miyelin oluşması sürecinde fonksiyonel iyileştirici etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri düzeyde histopatolojik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- 7- Farklı sağlığı geliştirme faaliyetleri ve muazzam aktif bileşen çeşitliliği, Kapari spinosa'yı yeni ilaçlar keşfetmek için iyi bir aday yapacağını düşünmekteyiz. Ancak bu bulgular hala başlangıç aşamasındadır ve gelecekte yapılacak deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Aichi-Yousfi, H., B. A. Bahri, M. Medini, S. Rouz, M. Nejjib Rejjeb ve ark.** Genetic diversity and population structure of six species of Capparis in Tunisia using AFLP markers. *C R Biol*, **2016**, 339(11-12): 442-453.
2. **Akyıldız, E. Ü., A. M. Sav.** Myelin hastalıkları. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, **2004**, 10(1-2): 43-48.
3. **Alrashdan, M. S., J.-C. Park, M.-A. Sung, S. B. Yoo, J. W. Jahng ve ark.** Thirty minutes of low intensity electrical stimulation promotes nerve regeneration after sciatic nerve crush injury in a rat model. **2010**, 110(2): 168-179.
4. **Amado, S., M. Simoes, P. A. da Silva, A. Luís, Y. Shirosaki ve ark.** Use of hybrid chitosan membranes and N1E-115 cells for promoting nerve regeneration in an axonotmesis rat model. **2008**, 29(33): 4409-4419.
5. **Andrade, G., E. Esteban, L. Velasco, M. J. Lorite, E. J. Bedmar.** Isolation and identification of N₂-fixing microorganisms from the rhizosphere of Capparis spinosa (L.). *Plant and Soil*, **1997**, 197(1): 19-23.
6. **Angelini, G., G. A. Vena, R. Filotico, C. Foti, M. Grandolfo.** Allergic contact dermatitis from Capparis spinosa L. applied as wet compresses. *Contact dermatitis*, **1991**, 24(5): 382-383.
7. **Arena, A., G. Bisignano, B. Pavone, A. Tomaino, F. Bonina ve ark.** Antiviral and immunomodulatory effect of a lyophilized extract of Capparis spinosa L. buds. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, **2008**, 22(3): 313-317.
8. **Arslan, R., N. Bektas.** Antinociceptive effect of methanol extract of Capparis ovata in mice. *Pharmaceutical biology*, **2010**, 48(10): 1185-1190.
9. **Arslan, R., N. Bektas, Y. Ozturk.** Antinociceptive activity of methanol extract of fruits of Capparis ovata in mice. *Journal of ethnopharmacology*, **2010**, 131(1): 28-32.
10. **Bağcı, C., E. Ozansoy, S. Şimşek, E. Çakmak, B. Uyanık ve ark.** Keberenin (C. ovata Desf.) farelerde karaciğer enzimleri ile bazı kan parametreleri üzerine etkileri. *Genel Tıp Derg*, **1999**, 9: 123-125.
11. **Baijal, R., N. Patel, S. J. M. u. Kolhapure.** Evaluation of efficacy and safety of Liv. 52 DS tablets in acute viral hepatitis: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial. **2004**, 12(5): 41-53.
12. **Bain, J. R., S. E. Mackinnon, D. A. Hunter.** Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg*, **1989**, 83(1): 129-138.
13. **Bektas, N., R. Arslan, F. Goger, N. Kirimer, Y. Ozturk.** Investigation for anti-inflammatory and anti-thrombotic activities of methanol extract of Capparis ovata buds and fruits. *Journal of ethnopharmacology*, **2012**, 142(1): 48-52.
14. **Berne, R. M., M. N. Levy, B. M. Koeppen.** *Berne & Levy physiology*, Elsevier Brasil, **2008**.
15. **Bonina, F., C. Puglia, D. Ventura, R. Aquino, S. Tortora ve ark.** In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of a lyophilized extract of Capparis spinosa L. buds. **2002**, 53(6): 321-336.
16. **Brull, R., A. Hadzic, M. A. Reina, M. J. Barrington.** Pathophysiology and etiology of nerve injury following peripheral nerve blockade. **2015**.
17. **Burnett, M. G., E. L. J. N. f. Zager.** Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. **2004**, 16(5): 1-7.
18. **Cao, Y.-I., X. Li, M. Zheng.** Capparis spinosa protects against oxidative stress in systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Archives of dermatological research*, **2010**, 302(5): 349-355.
19. **Cao, Y., X. Li, M. Zheng.** Effect of Capparis spinosa on fibroblast proliferation and type I collagen production in progressive systemic sclerosis. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo*

- zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica, **2008**, 33(5): 560-563.
20. **Carstens, E., T. Akiyama.** Itch: Mechanisms and treatment, CRC Press, **2014**.
 21. **Chen, P., X. Piao, P. J. A. n. Bonaldo.** Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. **2015**, 130(5): 605-618.
 22. **Couper, K. N., D. G. Blount, E. M. Riley.** IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol*, **2008**, 180(9): 5771-5777.
 23. **Dahlin, L. B. J. J. o. t. A. S. f. S. o. t. H.** The biology of nerve injury and repair. **2004**, 4(3): 143-155.
 24. **Danielsen, N., S. J. J. o. r. m. Varon.** Characterization of neurotrophic activity in the silicone-chamber model for nerve regeneration. **1995**, 11(03): 231-235.
 25. **de Medinaceli, L.** Statistical analyses and reliability of the sciatic functional index. *Gen Pharmacol*, **1996**, 27(4): 741.
 26. **De Ruiter, G. C., R. J. Spinner, A. O. Alaid, A. J. Koch, H. Wang ve ark.** Two-dimensional digital video ankle motion analysis for assessment of function in the rat sciatic nerve model. **2007**, 12(3): 216-222.
 27. **DeFrancesco-Lisowitz, A., J. Lindborg, J. Niemi, R. J. N. Zigmund.** The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. **2015**, 302: 174-203.
 28. **Deumens, R., A. Bozkurt, M. F. Meek, M. A. Marcus, E. A. Joosten ve ark.** Repairing injured peripheral nerves: bridging the gap. **2010**, 92(3): 245-276.
 29. **Dogan, N., M. Akcam, T. Koca, D. Kumbul Doguc, M. Ozgocmen.** The protective effect of Capparis ovata in acute hepatotoxicity induced by paracetamol. *Turk J Med Sci*, **2016**, 46(2): 561-566.
 30. **Eddouks, M., A. Lemhadri, J.-B. Michel.** Hypolipidemic activity of aqueous extract of Capparis spinosa L. in normal and diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, **2005**, 98(3): 345-350.
 31. **Evans, G. R. J. T. A. R. A. O. P. o. t. A. A. o. A.** Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs. **2001**, 263(4): 396-404.
 32. **FitzGerald, M. J. T., J. Folan-Curran.** Clinical neuroanatomy and related neuroscience, WB Saunders New York, NY, **2002**.
 33. **Frykman, G., P. McMillan, S. J. T. O. c. o. N. A. Yegge.** A review of experimental methods measuring peripheral nerve regeneration in animals. **1988**, 19(1): 209-219.
 34. **Gadgoli, C., S. J. J. o. e. Mishra.** Antihepatotoxic activity of p-methoxy benzoic acid from Capparis spinosa. **1999**, 66(2): 187-192.
 35. **Gaudet, A. D., P. G. Popovich, M. S. J. J. o. n. Ramer.** Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. **2011**, 8(1): 110.
 36. **Germano, M. P., R. De Pasquale, V. D'angelo, S. Catania, V. Silvari ve ark.** Evaluation of extracts and isolated fraction from Capparis spinosa L. buds as an antioxidant source. *Journal of agricultural and food chemistry*, **2002**, 50(5): 1168-1171.
 37. **Germano, M. P., R. De Pasquale, V. D'angelo, S. Catania, V. Silvari ve ark.** Evaluation of extracts and isolated fraction from Capparis spinosa L. buds as an antioxidant source. **2002**, 50(5): 1168-1171.
 38. **Ghule, B., G. Muruganathan, P. Nakhat, P. Yeole.** Immunostimulant effects of Capparis zeylanica Linn. leaves. *Journal of ethnopharmacology*, **2006**, 108(2): 311-315.
 39. **Ghule, B., G. Muruganathan, P. Yeole.** Analgesic and antipyretic effects of Capparis zeylanica leaves. *Fitoterapia*, **2007**, 78(5): 365-369.
 40. **Gigo-Benato, D., T. L. Russo, S. Geuna, N. R. S. R. Domingues, T. F. Salvini ve ark.** Electrical stimulation impairs early functional recovery and accentuates skeletal muscle atrophy after sciatic nerve crush injury in rats. **2010**, 41(5): 685-693.
 41. **Gordon, T., T. Brushart, K. J. N. r. Chan.** Augmenting nerve regeneration with electrical stimulation. **2008**, 30(10): 1012-1022.
 42. **Goyal, R., R. J. N. Grewal, health.** The influence of teent (Capparis decidua) on human plasma

- triglycerides, total lipids and phospholipids. **2003**, 17(1): 71-76.
43. **Hadley, G. J. J. o. A.** Basic histology. **2007**, 211(3): 412.
 44. **Hamuti, A., J. Li, F. Zhou, A. Aipire, J. Ma ve ark.** Capparis spinosa Fruit Ethanol Extracts Exert Different Effects on the Maturation of Dendritic Cells. *Molecules*, **2017**, 22(1).
 45. **Ho, A. T. V., A. R. Palla, M. R. Blake, N. D. Yucel, Y. X. Wang ve ark.** Prostaglandin E2 is essential for efficacious skeletal muscle stem-cell function, augmenting regeneration and strength. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2017**, 114(26): 6675-6684.
 46. **Höke, A. J. A. o. n.** Neuroprotection in the peripheral nervous system: rationale for more effective therapies. **2006**, 63(12): 1681-1685.
 47. <http://yourpocketlibrary.weebly.com>. Miyelin kılıf yapımı, **2019**.
 48. **Huang, J., Y. Zhang, L. Lu, X. Hu, Z. J. E. J. o. N. Luo.** Electrical stimulation accelerates nerve regeneration and functional recovery in delayed peripheral nerve injury in rats. **2013**, 38(12): 3691-3701.
 49. **Ide, C. J. N. r.** Peripheral nerve regeneration. **1996**, 25(2): 101-121.
 50. **Inocencio, C., D. Rivera, M. C. Obón, F. Alcaraz, J.-A. Barreña.** A systematic revision of capparid section Capparis (Capparaceae) 1, 2. *Annals of the Missouri Botanical Garden*, **2006**, 93(1): 122-150.
 51. **Jacques, L., D. Kline.** Response of the peripheral nerve to physical injury, Crockard a, Hayward R, Hoff Jt (eds): *Neurosurgery: the Scientific Basis of Clinical Practice*. London: Blackwell, **2000**, 1: 516-525.
 52. **Jancalek, R., P. Dubovy, I. Svizenska, I. Klusakova.** Bilateral changes of TNF-alpha and IL-10 protein in the lumbar and cervical dorsal root ganglia following a unilateral chronic constriction injury of the sciatic nerve. *J Neuroinflammation*, **2010**, 7: 11.
 53. **Kaiser, J. T., J. G. Lugo-Pico.** *Neuroanatomy, Spinal Nerves*. StatPearls. Treasure Island (FL), **2019**.
 54. **Kou, Y., Z. Wang, Z. Wu, P. Zhang, Y. Zhang ve ark.** Epimedium extract promotes peripheral nerve regeneration in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, 2013.
 55. **Landers, M., P. J. A. i. P. Altenburger.** Peripheral nerve injury. **2003**, 5(2): 67-82.
 56. **Leon, A., A. Buriani, R. Dal Toso, M. Fabris, S. Romanello ve ark.** Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1994**, 91(9): 3739-3743.
 57. **Liew, R., K. Khairunnisa, Y. Gu, N. Tee, N. O. Yin ve ark.** Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ J*, **2013**, 77(5): 1171-1179.
 58. **Luecha, P., K. Umehara, T. Miyase, H. Noguchi.** Antiestrogenic constituents of the Thai medicinal plants *Capparis flavicans* and *Vitex glabrata*. *Journal of natural products*, **2009**, 72(11): 1954-1959.
 59. **Mackinnon, S., A. J. S. o. t. P. N. N. Y. T. M. P. Dellon.** Nerve repair and nerve grafting. **2015**: 89-121.
 60. **Mackinnon, S. E. J. A. o. p. s.** New directions in peripheral nerve surgery. **1989**, 22(3): 257-273.
 61. **Martini, R., S. Fischer, R. López-Vales, S. J. G. David.** Interactions between Schwann cells and macrophages in injury and inherited demyelinating disease. **2008**, 56(14): 1566-1577.
 62. **Martins, R. S., M. G. Siqueira, C. F. d. Silva, J. P. P. J. A. d. N.-p. Plese.** Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. **2006**, 64(3B): 750-756.
 63. **Mazzer, P. Y. C. N., C. H. Barbieri, N. Mazzer, V. P. S. J. J. o. n. m. Fazan.** Morphologic and morphometric evaluation of experimental acute crush injuries of the sciatic nerve of rats. **2008**, 173(2): 249-258.
 64. **Monte-Raso, V. V., C. H. Barbieri, N. Mazzer, A. C. Yamasita, G. J. J. o. n. m. Barbieri.** Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? , **2008**, 170(2): 255-261.

65. **Moutia, M., K. El Azhary, A. Elouaddari, A. Al Jahid, J. Jamal Eddine ve ark.** Capparis Spinosa L. promotes anti-inflammatory response in vitro through the control of cytokine gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Immunol*, **2016**, 17(1): 26.
66. **Mumenthaler, M., M. Stöhr, H. J. I. N. T. K. Vahl.** Periferik sinir lezyonları ve radiküler sendromlar. **2005**: 247-319.
67. **Nabavi, S. F., F. Maggi, M. Daglia, S. Habtemariam, L. Rastrelli ve ark.** Pharmacological Effects of Capparis spinosa L. *Phytother Res*, **2016**, 30(11): 1733-1744.
68. **Nadeau, S., M. Filali, J. Zhang, B. J. Kerr, S. Rivest ve ark.** Functional recovery after peripheral nerve injury is dependent on the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF: implications for neuropathic pain. **2011**, 31(35): 12533-12542.
69. **Ochoa, J., G. Danta, T. Fowler, R. Gilliatt.** Nature of the nerve lesion caused by a pneumatic tourniquet. *Nature*, **1971**, 233(5317): 265.
70. **Oh, S. J.** Clinical electromyography: nerve conduction studies, Williams & Wilkins Baltimore, **1993**.
71. **Ozgun-Acar, O., G. Celik-Turgut, I. Gazioglu, U. Kolak, S. Ozbal ve ark.** Capparis ovata treatment suppresses inflammatory cytokine expression and ameliorates experimental allergic encephalomyelitis model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Journal of neuroimmunology*, **2016**, 298: 106-116.
72. **Ozgun-Acar, O., G. Celik-Turgut, I. Gazioglu, U. Kolak, S. Ozbal ve ark.** Capparis ovata treatment suppresses inflammatory cytokine expression and ameliorates experimental allergic encephalomyelitis model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol*, **2016**, 298: 106-116.
73. **Preston, R. R., T. E. Wilson.** Lippincott® Illustrated Reviews: Physiology, Lippincott Williams & Wilkins, **2018**.
74. **Proestos, C., I. Boziaris, G.-J. Nychas, M. Komaitis.** Analysis of flavonoids and phenolic acids in Greek aromatic plants: Investigation of their antioxidant capacity and antimicrobial activity. *Food Chemistry*, **2006**, 95(4): 664-671.
75. **Redente, E. F., R. C. Keith, W. Janssen, P. M. Henson, L. A. Ortiz ve ark.** Tumor necrosis factor-alpha accelerates the resolution of established pulmonary fibrosis in mice by targeting profibrotic lung macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, **2014**, 50(4): 825-837.
76. **Ribeiro, C. M. B., B. C. d. E. Vasconcelos, S. Neto, V. A. d. Silva Júnior, N. G. J. A. c. b. Figueiredo.** Histopathological analysis of gangliosides use in peripheral nerve regeneration after axonotmesis in rats. **2008**, 23(4): 364-371.
77. **Ricciotti, E., G. A. FitzGerald.** Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2011**, 31(5): 986-1000.
78. **Robinson, L. R. J. M., N. O. J. o. t. A. A. o. E. Medicine.** Traumatic injury to peripheral nerves. **2000**, 23(6): 863-873.
79. **Rui, B., S. Guo, B. Zeng, J. Wang, X. J. E. Chen ve ark.** An implantable electrical stimulator used for peripheral nerve rehabilitation in rats. **2013**, 6(1): 22-28.
80. **Seddon, H.** Three types of nerve injury. *Brain*, **1943**, 66(4): 237-288.
81. **Sher, H., M. N. Alyemeni.** Ethnobotanical and pharmaceutical evaluation of Capparis spinosa L, validity of local folk and Unani system of medicine. *Journal of Medicinal Plants Research*, **2010**, 4(17): 1751-1756.
82. **Siracusa, L., T. Kulisic-Bilusic, O. Politeo, I. Krause, B. Dejanovic ve ark.** Phenolic composition and antioxidant activity of aqueous infusions from Capparis spinosa L. and Crithmum maritimum L. before and after submission to a two-step in vitro digestion model. **2011**, 59(23): 12453-12459.
83. **Sornelli, F., M. Fiore, G. N. Chaldakov, L. Aloe.** Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes. *Gen Physiol Biophys*, **2009**, 28 Spec No: 179-183.

84. **Stanley, E. F.** Sensory and motor nerve conduction velocities and the latency of the H reflex during growth of the rat. *Experimental neurology*, **1981**, 71(3): 497-506.
85. **Stewart, J. D.** Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance. *Muscle Nerve*, **2003**, 28(5): 525-541.
86. **Sullivan, R., T. Dailey, K. Duncan, N. Abel, C. J. I. j. o. m. s. Borlongan.** Peripheral nerve injury: stem cell therapy and peripheral nerve transfer. **2016**, 17(12): 2101.
87. **Sun, H., J. Liu, F. Ding, X. Wang, M. Liu ve ark.** Investigation of differentially expressed proteins in rat gastrocnemius muscle during denervation–reinnervation. **2006**, 27(3-4): 241-250.
88. **Terzis, J. K., W. Wang, Y. J. P. Zhao, r. surgery.** Effect of axonal load on the functional and aesthetic outcomes of the cross-facial nerve graft procedure for facial reanimation. **2009**, 124(5): 1499-1512.
89. **Tlili, N., W. Elfalleh, E. Saadaoui, A. Khaldi, S. Triki ve ark.** The caper (*Capparis L.*): Ethnopharmacology, phytochemical and pharmacological properties. *Fitoterapia*, **2011**, 82(2): 93-101.
90. **Trombetta, D., F. Occhiuto, D. Perri, C. Puglia, N. A. Santagati ve ark.** Antiallergic and antihistaminic effect of two extracts of *Capparis spinosa L.* flowering buds. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, **2005**, 19(1): 29-33.
91. **Tulumen, T., A. Ayata, M. Ozen, R. Sutcu, D. Canatan.** The protective effect of *Capparis ovata* on 6-mercaptopurine-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *J Pediatr Hematol Oncol*, **2015**, 37(4): 290-294.
92. **Valero-Cabre, A., K. Tsironis, E. Skouras, X. Navarro, W. F. J. J. o. n. Neiss.** Peripheral and spinal motor reorganization after nerve injury and repair. **2004**, 21(1): 95-108.
93. **Varejão, A. S., A. M. Cabrita, M. F. Meek, J. Bulas-Cruz, P. Melo-Pinto ve ark.** Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. **2004**, 21(11): 1652-1670.
94. **Waldrop, F. S., H. Puchtler.** Luxol Fast Blue MBSN-Levafix Red Violet E-2BL. A combined stain for myelin sheaths and glia fibers. *Arch Pathol*, **1975**, 99(10): 529-532.
95. **Waller, A. V. (1851).** Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. *Abstracts of the Papers Communicated to the Royal Society of London*, The Royal Society London.
96. **Waller, A. V. J. P. t. o. t. R. s. o. L. XX.** Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. **1850**, (140): 423-429.
97. **Wan, L., S. Zhang, R. Xia, W. J. J. o. n. r. Ding.** Short-term low-frequency electrical stimulation enhanced remyelination of injured peripheral nerves by inducing the promyelination effect of brain-derived neurotrophic factor on Schwann cell polarization. **2010**, 88(12): 2578-2587.
98. **Wang, H., X. Li, L. Shan, J. Zhu, R. Chen ve ark.** Recombinant hNeuritin promotes structural and functional recovery of sciatic nerve injury in rats. *Frontiers in neuroscience*, **2016**, 10: 589.
99. **Wang, M. L., M. Rivlin, J. G. Graham, P. K. J. C. t. r. Beredjikian.** Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. **2019**, 60(1): 3-9.
100. **Wu, Y.-H., J.-J. Lun, W.-S. Chen, F.-C. Chong (2007).** The electrophysiological and functional effect of shock wave on peripheral nerves. 2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE.
101. **Wu, Y., M. Á. M. Martínez, P. O. Balaguer.** Overview of the Application of EMG Recording in the Diagnosis and Approach of Neurological Disorders. *Electrodiagnosis in New Frontiers of Clinical Research*, IntechOpen, **2013**.
102. **Zhang, X., N. Xin, L. Tong, X.-J. J. M. m. r. Tong.** Electrical stimulation enhances peripheral nerve regeneration after crush injury in rats. **2013**, 7(5): 1523-1527.

EKLER

EK 1 ETİK KURULONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 05/10/2017-E.56709

GİZLİ



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı :40595970-050.99/
Konu :Prof. Dr. Cemil TÜMER

SAYIN PROF.DR. CEMİL TÜMER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI ÖĞRETİM ÜYESİ

İlgi :29/09/2017 tarihli 32849964-604.99-55271 sayılı yazı,

Kurulumuzun 03/10/2017 tarihli toplantısında almış olduğu 2017/9-7 numaralı karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Muhammed Enes ALTUĞ
Başkan

KARAR 2017/9-7 Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof.Dr. Cemil TÜMER'in (Fizyoloji A.D.) yürütücüsü olduğu Prof. Dr. Muhyittin TEMİZ (Genel Cerrahi AD), Yrd. Doç. Dr. İbrahim KAHRAMAN (Biyofizik AD), Yrd. Doç. Dr. Mikail KARA (Histoloji AD), Yrd. Doç. Dr. İlke Evrim SEÇİNTİ (Patoloji AD), Yrd. Doç. Dr. Enver Ahmet DEMİR (Fizyoloji AD), Arş. Gör. Hatice DOĞAN (Fizyoloji AD) ve Yük.Lis. Öğr. Özlem Kutlu İSHAKOĞLU'nun (Tıp Fakültesi) ortak çalışmalarını "Deneyel Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulan Sıçanlarda Kaparinin etkileri" proje önerisi 26/01/2017 tarih ve 2017/1-4 nolu karar ile HADYEK onayı almış olup projede materyal metot kısmında sehven yazılan Capparis ovata bitkisi yerine Hatay yöresinde yetişmekte olan Capparis Spinosa ile çalışmanın yapılması hakkındaki dilekçesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına oybirliğiyle karar verilmiştir.

Mevcut Elektronik İmzalar

MUHAMMED ENES ALTUĞ (Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu - Başkan) 05/10/2017 14:46

GİZLİ

T: F:
E-Posta: Web:
İletişim: Hükümet Ardılı (Dahili: 3262455845)



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Gaziantep'de doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Gaziantep'de tamamladı. 2010 yılında Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünde lisans eğitimine başladı. 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fizyoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Evli ve 2 çocuk annesi.

