

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ HİSTOLOJİ VE  
EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OBEZ VE NONOBEZ RATLARDA BAZI NÖROPROTEKTİF  
MADDELERİN PERİFERİK SİNİR REJENERASYONUNA  
ETKİSİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Mehmet Emin ÖNGER**

**Danışman Prof. Dr. Süleyman KAPLAN**

Bu çalışma Proje Yönetim Ofisinin PYO. TIP. 1904. 11. 001 nolu projesi kapsamında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü ve TÜBİTAK (2214-2011/2) tarafından desteklenmiştir.

**Samsun Aralık – 2013**

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mehmet Emin ÖNGER tarafından Prof. Dr. Süleyman KAPLAN danışmanlığında hazırlanan 'Obez ve Nonobez Ratlarda Bazı Nöroprotektif Maddelerin Periferik Sinir Rejenerasyonuna Etkisi' başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 16/12 /2013 tarihinde yapılan sınav ile Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Süleyman KAPLAN Ondokuz  
Mayıs Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Kemal BALCI  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Ahmet PİŞKİN  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Hüseyin ASLAN  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Berrin Zuhel ALTUNKAYNAK  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / .... /

**Prof. Dr. Süleyman KAPLAN Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca harcamış olduğu yoğun mesai ve emekten dolayı başta tez danışmanım ve hocam Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Süleyman KAPLAN' a;

Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarını kullanımımıza açan anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Cafer MARANGOZ' a, tez çalışmaları boyunca yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Kemal BALCI ve sayın Doç. Dr. Ahmet PİŞKİN'e, elektron mikroskobu analizleri için İtalya Cavalieri Sinirbilimleri Enstitüsü Laboratuvarlarını kullanımımıza açan sayın Prof. Dr. Stefano GEUNA' ya, tez çalışmalarımın her aşamasından desteğini esirgemeyen anabilim dalımız öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Berrin Zuhale ALTUNKAYNAK' a, cerrahi işlemleri birlikte yaptığımız Uzm. Dr. Tefik YAPICI ve elektrofizyolojik kayıtların alınmasındaki emeğinden dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı Araş. Gör. Süleyman Emre KOCACAN' a, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı personeli ile tüm değerli hocalarıma özellikle Araş. Gör. Ebru ELİBOL, Araş. Gör. Ömür Gülsüm DENİZ ve Araş. Gör. Gamze ALTUN' a;

Yetişmemde emeği geçen annem babam ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

### **OBEZ VE NONOBEZ RATLARDA BAZI NÖROPROTEKTİF MADDELERİN PERİFERİK SİNİR REJENERASYONUNA ETKİSİ**

**Amaç:** Periferik sinir yaralanmaları her yıl çok sayıda insanı etkileyen ve olumsuz sonuçlara yol açan bir durumdur. Obezite ise günümüzde gelişmiş ülkelerde hayatı tehdit eden en yaygın hastalıklardan biri olup genellikle enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Obezitede periferik sinir rejenerasyonuna olumlu katkı sağlayabilecek çalışmalar çok azdır. Bu çalışmada, deneysel obezite modelinde bazı nöroprotektif maddelerin periferik sinir rejenerasyonuna olan etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Ratların sağ siyatik sinirlerinde kesi yapıldıktan sonra 5 mm gap oluşturulup etrafına kollajen membran tüp şeklinde dikildi. Tüp içine ilgili gruba göre sırasıyla Plateletten zengin plazma (PRP), *Momordica charantia* (MC) ve Ankaferd blood stopper (ABS) enjekte edildi. Diğer gruplarda ise tüpün içi boş bırakılıp melatonin (50 mg/kg, 21 gün), leptin (1 mg/kg, 21 gün) ve acetyl-L-carnitine (ALCAR) (50 mg/kg, 6 hafta) intraperitoneal olarak verildi. 12 hafta sonra sinir doku örnekleri histolojik ve elektromiyografik açıdan değerlendirildi.

**Bulgular:** PRP ve MC, hem miyelinli hem de miyelinsiz akson rejenerasyonuna olumlu katkı yaparken, ABS, melatonin, leptin ve ALCAR sadece miyelinsiz aksonlarda bu etkiyi göstermiştir.

**Sonuç:** Kollajen tüp içine PRP, MC ve ABS uygulaması periferik sinir onarımı için ideal olabilir. İntraperitoneal melatonin, leptin ve ALCAR uygulaması ise özellikle miyelinsiz aksonların rejenerasyonu açısından olumlu etkiye sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroprotektif; Obezite; Periferik Sinir Rejenerasyonu; Rat; Stereoloji

**Mehmet Emin ÖNGER, Doktora Tezi  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Aralık-2013**

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF SOME NEUROPROTECTANTS ON PERIPHERAL NERVE REGENERATION IN OBESE AND NON-OBESE RATS

**Aim:** Injury of a peripheral nerve is widespread and disabling condition that affects the most of peoples every year. Obesity is today one of the commonest of life-threatening diseases in developed countries and generally results from an imbalance between energy intake and energy expenditure. Studies on medications that might positively affect peripheral nerve regeneration in obesity are rare. We aimed to the role of some neuroprotectants in the regenerative process in experimental obese rat model.

**Material and Method:** After cutting of the sciatic nerve, 5 mm gap has been made between distal and proximal part of nerve, the gap was surrounded by collagen membrane to form a tube and filled with platelet-rich plasma (PRP), *Momordica charantia* (MC) and Ankaferd blood stopper (ABS), respectively. Intraperitoneal injection of melatonin (50 mg/kg, for 21 days), leptin (1 mg/kg, for 21 days) and acetyl-L-carnitine (ALCAR) (50 mg/kg, for six weeks) were administrated postoperatively. Histological and electromyographical assessments of the regenerated nerves were performed 12 weeks after surgery.

**Results:** PRP, MC and ABS were found to have a positive effect on repairing of the nerve gap in favor of regenerating unmyelinated axons, whereas ABS did not improve the regeneration of myelinated axons, as PRP and MC do. In addition, it was found that ALCAR has only a beneficial effect on the regeneration of unmyelinated axons; on the other hand the melatonin, leptin and ALCAR have no therapeutic effect on nerve regeneration of myelinated axons.

**Conclusion:** Based on these findings, it would be concluded that the collagen tube filled with PRP, MC and ABS is ideal for repairing peripheral nerve gap. Besides, ALCAR treatment has a positive effect on the regeneration of unmyelinated fiber of sciatic nerve; the same effect was not observed in the myelinated nerve fibers after intraperitoneal application of melatonin, leptin and ALCAR.

**Keywords:** Neuroprotectant; Obesity; Peripheral Nerve Regeneration; Rat; Stereology

Mehmet Emin Önger, Ph. D. Thesis  
Ondokuz Mayıs University - Samsun, December-2013

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ALCAR</b>	Asetil –L-Karnitin
<b>PSS</b>	Periferik Sinir Sistemi
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>NGF</b>	Neuron Growth Factor
<b>VYO</b>	Vücut Yağ Oranı
<b>DETAM</b>	Türk diyabet vakfı
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforming Growth Factor- $\beta$
<b>bFGF</b>	Basic Fibroblast Growth Factor
<b>ABS</b>	Ankaferd Blood Stopper
<b>PRP</b>	Platelet Rich Plasma
<b>YYD</b>	Yüksek Yağlı Diyet
<b>EMG</b>	Elektromiyografi
<b>P0</b>	Protein sıfır
<b>PMP</b>	Periferal miyelin protein
<b>SOD</b>	Superoxide dismutase
<b>PDGF</b>	Platelet-Derived Growth Factor
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>IGF-I</b>	İnsülin –like growth factor

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2. 1. Periferik Sinir Sistemi .....	3
2. 1. 1. Periferik Sinir Yaralanmaları .....	10
2. 1. 2. Rejenerasyon Sırasında Meydana Gelen Değişiklikler.....	11
2. 2. Obezite .....	13
2. 2. 1. Obezite Ölçüm Yöntemleri .....	14
2. 2. 2. Obezitenin Etiyolojisi .....	15
2. 3. Melatonin .....	15
2. 4. Leptin .....	17
2. 5. Asetil L-Karnitin .....	20
2. 6. Ankaferd Blood Stopper .....	21
2. 7. Plateletten Zengin Plazma (PZP) .....	22
2. 8. Momordica charantia .....	23
2. 9. Stereoloji .....	24
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>28</b>
3. 1. Grupların Oluşturulması .....	29
3. 2. Cerrahi İşlemler .....	30
3. 3. PZP'nin Hazırlanması .....	32
3. 4. Elektrofizyolojik Analizler .....	33
3. 5. Histolojik İşlemler .....	35
3. 5. 1. Elektron Mikroskopik Takip İşlemi .....	35
3. 5. 2. Stereolojik Analizler .....	36
3. 6. İstatistiksel Analiz.....	39
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>40</b>
4. 1. Obezite Bulguları .....	41
4. 1. 1. Miyelinli Akson Sayısı .....	43
4. 1. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı .....	44
4. 1. 3. Akson Alanı .....	45
4. 1. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı .....	46
4. 1. 5. Miyelin Kalınlığı / Akson Çapı Oranı .....	47
4. 1. 6. Amplitüt .....	48
4. 1. 7. Latans .....	49
4. 2. MT Grubu .....	50
4. 2. 1. Miyelinli Akson Sayısı .....	52
4. 2. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı .....	54
4. 2. 3. Akson Alanı .....	56
4. 2. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı .....	57
4. 2. 5. Miyelin Kalınlığı / Akson Çapı Oranı .....	59
4. 2. 6. Amplitüt .....	61

4. 2. 7. Latans .....	62
4. 3. LT Grubu .....	64
4. 3. 1. Miyelinli Akson Sayısı .....	66
4. 3. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı .....	67
4. 3. 3. Akson Alanı .....	68
4. 3. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı .....	70
4. 3. 5. Miyelin Kalınlığı/Akson Çapı Oranı .....	72
4. 3. 6. Amplitüt .....	73
4. 3. 7. Latans .....	75
4. 4. AC Grubu .....	76
4. 4. 1. Miyelinli Akson Sayısı .....	78
4. 4. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı .....	80
4. 4. 3. Akson Alanı .....	81
4. 4. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı .....	82
4. 4. 5. Miyelin Kalınlığı/Akson Çapı Oranı .....	84
4. 4. 6. Amplitüt .....	85
4. 4. 7. Latans .....	87
4. 5. ABS Grubu .....	88
4. 5. 1. Miyelinli Akson Sayısı .....	89
4. 5. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı .....	91
4. 5. 3. Akson Alanı .....	92
4. 5. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı .....	93
4. 5. 5. Miyelin Kalınlığı/Akson Çapı Oranı .....	94
4. 5. 6. Amplitüt .....	95
4. 5. 7. Latans .....	96
4. 6. PZP Grubu .....	98
4. 6. 1. Miyelinli Akson Sayısı .....	99
4. 6. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı .....	100
4. 6. 3. Akson Alanı .....	101
4. 6. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı .....	102
4. 6. 5. Miyelin Kalınlığı/Akson Çapı Oranı .....	104
4. 6. 6. Amplitüt .....	105
4. 6. 7. Latans .....	106
4. 7. MC Grubu .....	107
4. 7. 1. Miyelinli Akson Sayısı .....	108
4. 7. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı .....	109
4. 7. 3. Akson Alanı .....	110
4. 7. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı .....	111
4. 7. 5. Miyelin Kalınlığı/Akson Çapı Oranı .....	112
4. 7. 6. Amplitüt .....	113
4. 7. 7. Latans .....	114
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>116</b>
5. 1. Gap ve Obezite .....	117
5. 2. Melatonin .....	120
5. 2. Leptin .....	121
5. 3. Asetil L-Karnitin .....	122
5. 4. Ankaferd Blood Stopper .....	123
5. 5. Plateletten Zengin Plazma .....	124
5. 6. Momordica charantia .....	126



<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>127</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>129</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>141</b>



## 1. GİRİŞ

Travmatik periferik sinir yaralanmaları, tüm dünyada önemli ölçüde sakatlığa sebep olan durumlardan biridir. Genellikle düşme, motorlu araç kazaları veya endüstriyel kazalar gibi günlük hayatta karşılaşılabileceğimiz olaylar sonucunda, sinirde gerilme, ezilme, kesilme veya sinir liflerinde meydana gelebilecek farklı derecedeki hasarlardan meydana gelmektedir. Travmatik yaralanmalar sinirin distal ve proksimalinde önemli histolojik değişiklikleri de beraberinde getirmektedir. Aksonal rejenerasyonda çeşitli moleküllerin önemli roller üstlendikleri bilinse de aksonlar, glia hücreleri ve ekstraselüler ortam molekülleri arasındaki etkileşim yolları hala tam olarak açıklanamamış değildir. Aksonal düzeyde meydana gelen hasar derecesi, yaralanmadan sonraki süreçte, iyileşme oranı ve süresini belirleyen en önemli faktördür. İyileşme hızı, hasarlı bölgedeki patofizyolojik duruma bağlı olarak değişiklik gösterse de aksonal bütünlük korunduğu sürece genellikle tam bir fonksiyonel iyileşme gerçekleşmektedir (Robinson, 2000; Lundborg, 2004; Allodi ve ark., 2012). Yetişkinlikte periferik sinirin yüksek rejenerasyon potansiyelini devam ettirdiği bilinmektedir. Ancak aksonal bütünlüğün korunamadığı durumlarda, iyileşme süresince rejenere olan sinir liflerinin akson çapı ve miyelin kılıf kalınlığı gibi parametreler bakımından travma öncesi normal düzeye ulaşamadıkları bildirilmiştir (Muratori ve ark., 2012). Bu açıdan bakıldığında periferik sinir hasarları sonrası özellikle aksonal bütünlüğün korunamadığı durumlarda olası aksonal rejenerasyonu artıracak nöroprotektif maddelerin etkileri ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu yüzden bu çalışma, melatonin, leptin, asetil L-karnitin (ALCAR) gibi bazı nöroprotektif maddelerin rejenerasyon üzerine olabilecek muhtemel etkilerini ortaya koymak üzere planlanmıştır.

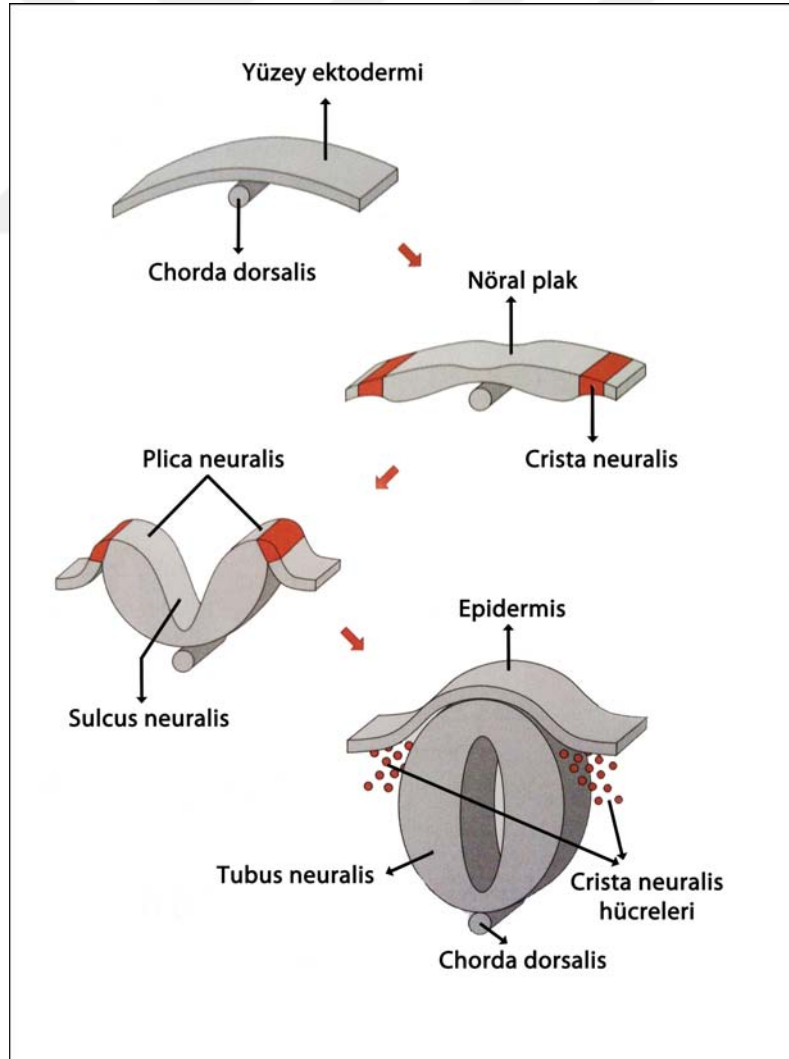
Obezite, günlük alınan kalorinin harcanandan fazla olması durumuyla ortaya çıkan kronik kalori dengesizliğinin bir sonucudur. Obezitede rol oynayan faktörler arasında obezite geçmişi, kalıtsal faktörler, çevre etkisi, metabolizma, günlük alışkanlıklar, kültürel ve sosyoekonomik durumlar gibi faktörler sayılabilir. Ancak obezitenin kaynağı özellikle erken dönem çocukluk çağındaki gelişimsel sürece dayanmaktadır. Çünkü yetişkin obez insanların büyük çoğunluğu ergenlik döneminde obezite ile karşı karşıya kalmış insanlardır. Ergenlik çağındaki obez kişilerin büyük çoğunluğu ise çocukluk çağında ya aşırı kilolu ya da obez olan kişilerdir (Pulgaron, 2013). Çocukluk çağındaki obezite hem çocukluk hem de yetişkinlikte çeşitli sağlık

problemlerine yol açan bir durumdur. Son yıllarda prevalansındaki korkutucu artışla birlikte obezite tüm dünyada toplumsal bir sağlık krizi haline dönüşmüştür (Wang ve ark., 2013). Özellikle metabolik – hormonal komplikasyonlar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, solunum ve sindirim sistemi hastalıkları ve kanser gibi morbidite ve mortalitesi yüksek sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Obezite prevalansının artması beraberinde obeziteye bağlı hastalıkların da sıklığının artmasına neden olmaktadır (Kalan ve Yeşil, 2010). Bununla birlikte obezitenin özellikle periferik sinir sistemi üzerine olan olası etkileri hakkında literatür kayıtlarında yeterli sayıda çalışmaya rastlanılmamıştır. Sunulan çalışmada yüksek yağlı diyet uygulaması sonucu oluşturulan obezite modelinde, tek başına ve yukarıda adı geçen bazı nöroprotektif maddelerle birlikte vücuttaki en büyük ve tek parçalı periferik sinir olan siyatik sinirin rejenerasyonuna olan olası etkileri stereolojik, elektrofizyolojik ve elektron mikroskopik yöntemlerle araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

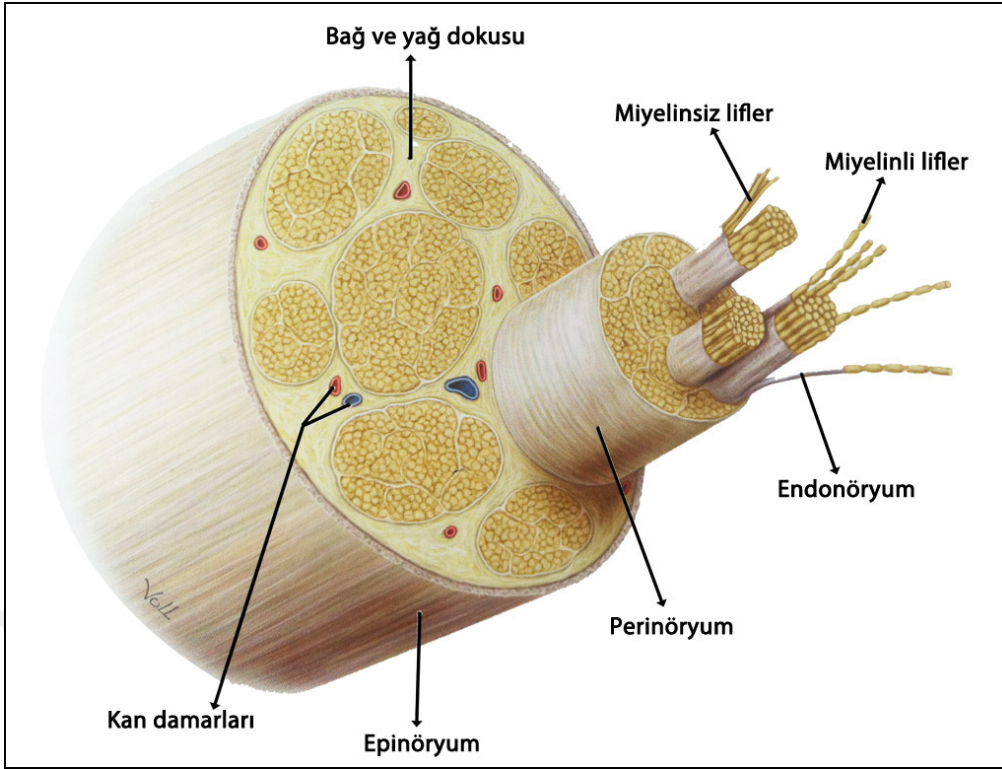
### 2. 1. Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinir sistemi (PSS), kranial, spinal ve viseral sinirler ile kranial, spinal ve otonomik gangliyonlardan oluşmaktadır. Embriyolojik gelişimin 3. haftasının sonunda embriyolojik plağın orta kısmında bulunan yüzey ektoderminin nöral plağı (nöral ektoderm) oluşturmak üzere kalınlaşmasıyla oluşan merkezi ve periferik sinir sistemi taslağından gelişmektedir. Nöral plağın içinde yanlardan iki katlantı halinde gelişen yapılar Plica neuralis adını alır. Plica neuralis arasında gelişen oluk (Sulcus neuralis) kapanarak nöral tüpü oluştururken Plica neuralis' in nöral tüp oluşumuna katılmayan bölümleri Crista neuralis' i oluşturur. Crista neuralis türevleri ise hem sinir sistemine ait çok sayıda hücre çeşitlerini hem de nöronal olmayan hücreleri meydana getirir (Moore ve Persaud, 2002; Schünke ve ark., 2005) (Şekil 1).



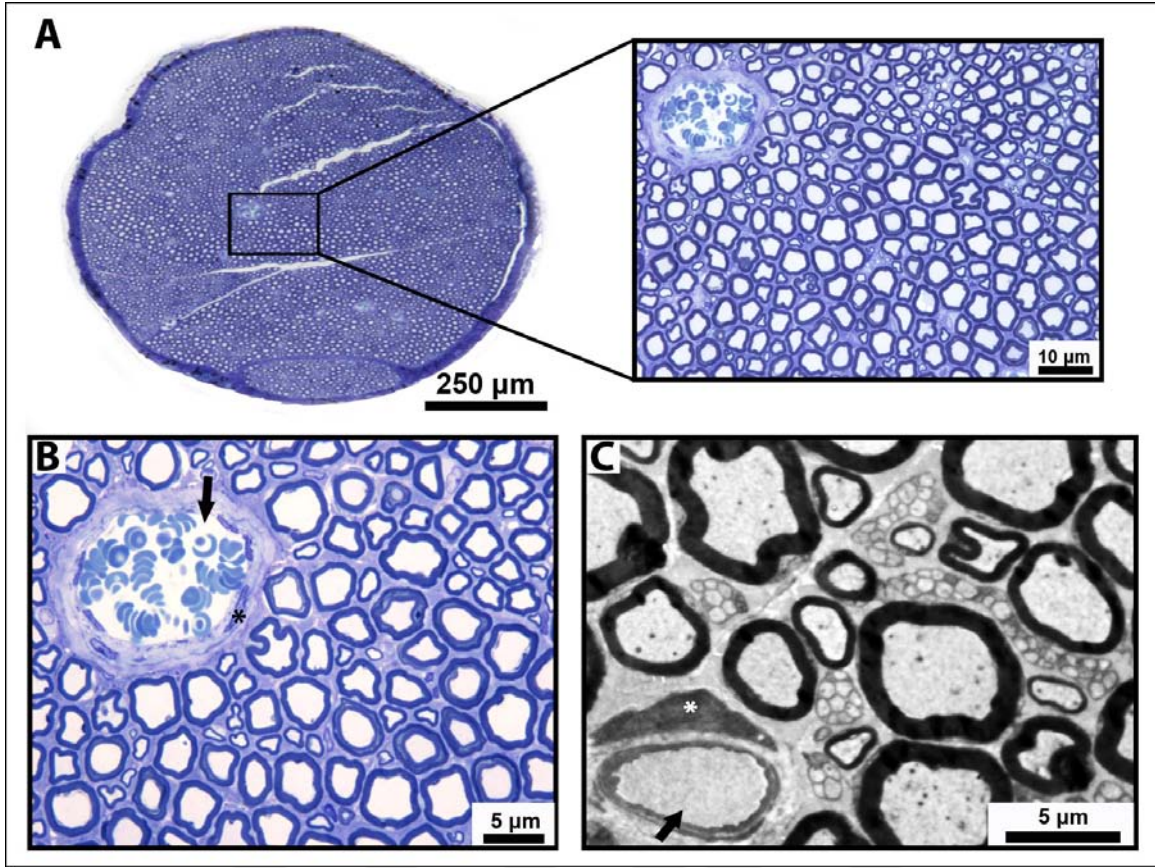
Şekil 1: Crista neuralis hücrelerinin oluşumu (Schünke ve ark., 2005' ndan çevrilerek uyarlanmıştır).

PSS, merkezi sinir sistemi (MSS) dışındaki sinir hücre gövdelerini barındıran gangliyonlar, özelleşmiş sinir uçları ve periferik sinirlerden ibaret olup, merkezi sinir sistemi ile periferik organlar arasındaki motor ve duyu iletimini sağlamaktadır. Bir periferik sinir, özel bağ doku kılıfıyla sarılmış sinir lif demetlerinden oluşmaktadır (Junqueira ve Carneiro, 2006; Ross ve Pawlina, 2011). Bu bağ doku kılıfının biyokimyasal ve morfolojik yapısı değişik teknikler kullanılarak ortaya konmuştur. Periferik sinirin bağ doku kılıfı endonöryum, perinöryum ve epinöryum adı verilen üç bileşenden oluşmaktadır. Endonöryum olarak adlandırılan en iç kısım Schwann hücresi ve aksonu kuşatır. Endonöryum fibroblastlar ile kollajen liflerden oluşmaktadır. Sinir lifleri bir araya gelerek perinöryum tarafından sarılan sinir fasiküllerini oluştururlar. Duvarı, yassı ve çok katlı epitel hücre benzeri perinöral hücre tabakasından oluştuğu için perinöryum, hücre tüpü olarak da tanımlanmaktadır. Perinöral hücreler dıştan bazal lamina ile çevrelenmiş olup gap junctionlarla birbirlerine bağlı haldedirler. Birbirleriyle olan bu sıkı ve geçirgen olmayan bağlantılarından dolayı perinöryum kan-sinir bariyeri olarak da bilinmektedir. Tüm fasikülleri en dıştan çevreleyen bağ doku tabakası ise epinöryum olarak adlandırılmaktadır. Epinöryum çok sayıda gevşek dizilimli kollajen lifler ile yağ doku içermektedir (Kaplan ve ark., 2009) (Şekil 2).

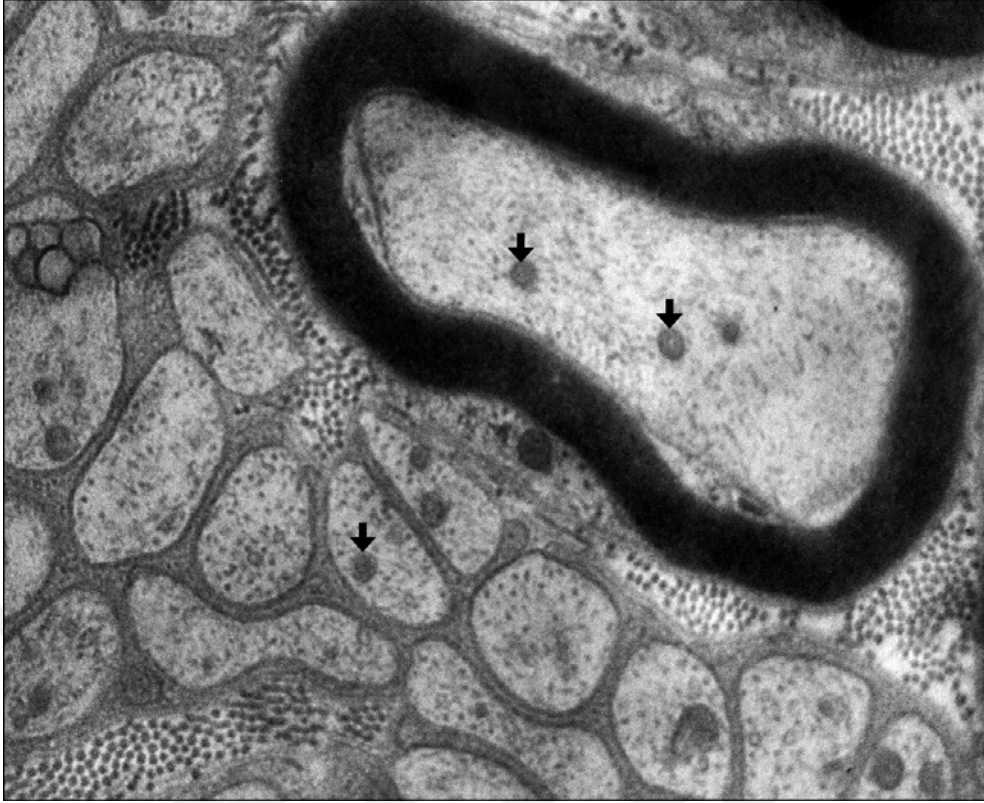


**Şekil 2:** Periferik bir sinirin yapısı (Schünke ve ark. 2005' ndan çevrilerek uyarlanmıştır).

Periferik sinirler kan damarlarına benzer şekilde karmaşık dallanmalar göstererek tüm vücuda dağılan organlardır. MSS' den çıkan periferik sinirler, kranial ve spinal sinirler olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılırlar. Bu iki kökten dallanan sinirler ise tüm vücut alanlarına ulaşarak sonlanırlar. Vücudun farklı bölgelerinde yerleşik periferik sinirlerin sinir lif içeriği ve fasikül sayısı gibi özellikleri farklılık gösterse de, morfolojik özellikleri genel olarak aynıdır. Periferik bir sinirin en küçük fonksiyonel birimi sinir lifidir. Bir sinir lifinin hız iletimi, fonksiyonu ve çapı gibi çeşitli parametreler periferik sinir liflerinin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Anatomik olarak Schwann hücrelerinin aksonları çevrelemesi esasına göre lifler miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri olarak iki alt grupta sınıflandırılmaktadır (Şekil 3). Memelilerde tüm büyük çaplı aksonlar miyelinli olup, 1µm' den küçük çaplı aksonlar genellikle miyelinsizdir (Geuna ve ark., 2009) (Şekil 4).



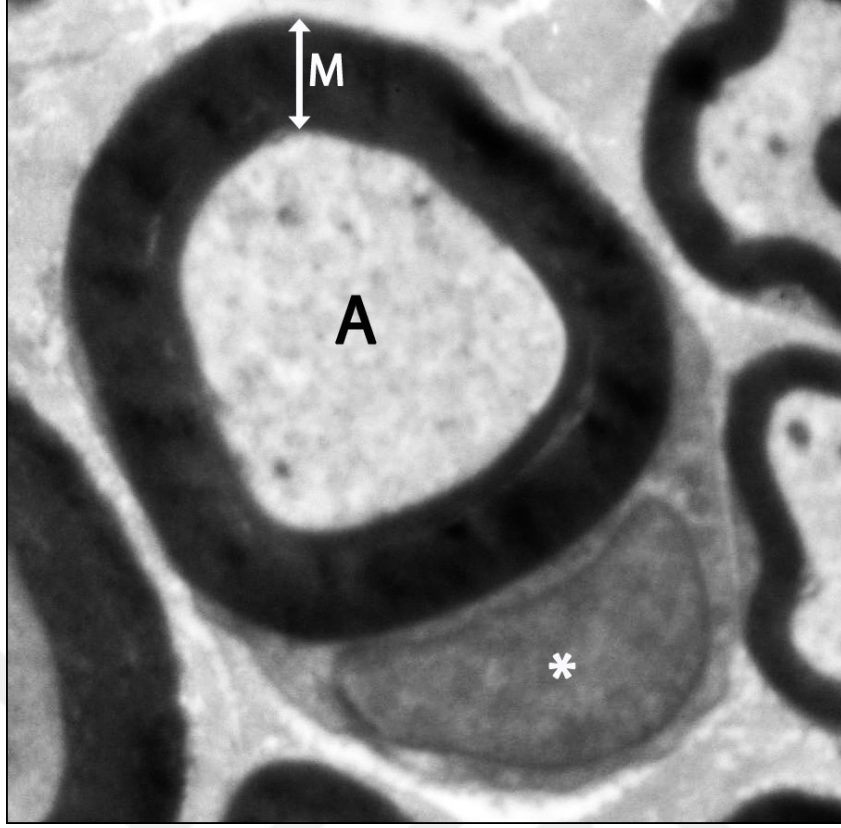
**Şekil 3:** Periferik sinirin panoramik ışık mikroskobik görüntüsü (A) ile farklı büyütmelerdeki histolojik yapısı görülmekte (B ve C). Elektron mikroskobik görüntüde miyelinli lifler ile bu lifler arasında yerleşik kümeler halinde küçük çaplı miyelinsiz lifler izlenmektedir (C) (Oklar: Bağ dokuda yerleşik damar lümeni, \*: Endotel hücre çekirdeği).



**Şekil 4:** Periferik sinirde miyelinli bir akson ile etrafında yerleşik küçük çaplı çok sayıda miyelinsiz aksonların elektron mikroskopik görüntüsü (Oklar akson sitoplazmasında yerleşik mitokondrileri göstermektedir, x40.000).

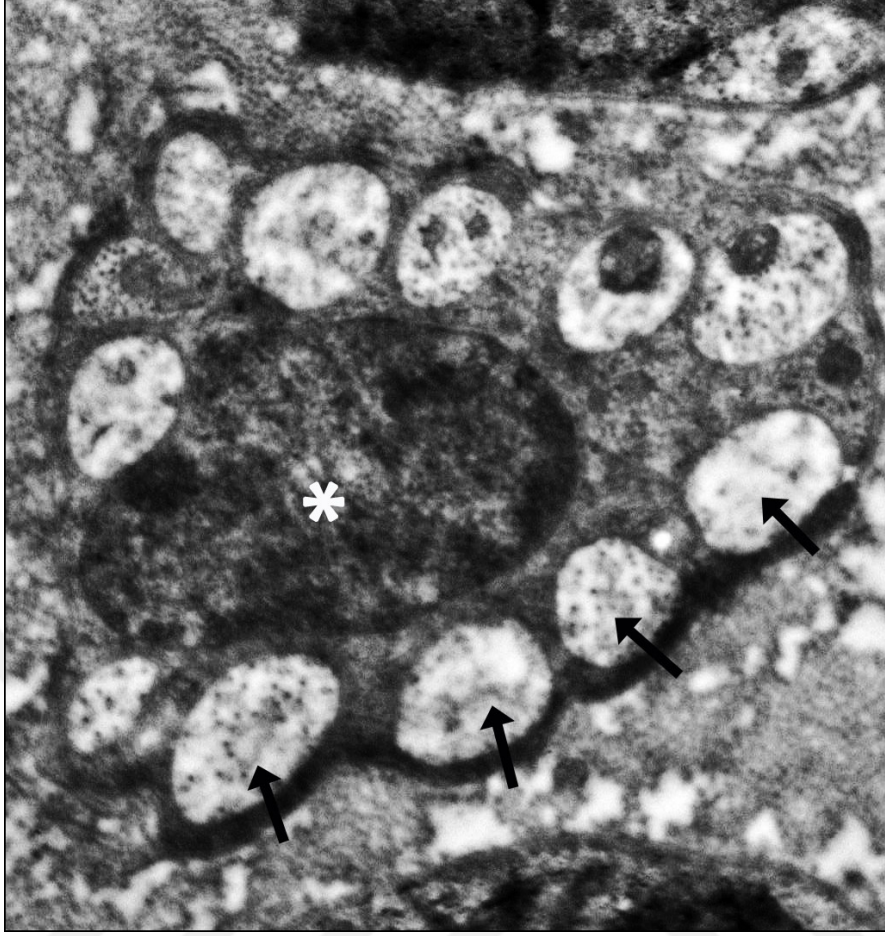
Miyelinli sinir lifleri tek bir Schwann hücresi tarafından çevrelenmiş tek aksondan oluşmakta olup ratlarda Schwann hücre zarı akson etrafını 12 nm aralıklı şekilde kuşatarak ortalama 80 katlı miyelin kılıfı oluşturmaktadır (Garbay ve ark., 2000; Gartner ve Hiatt, 2007; Geuna ve ark., 2009) (Şekil 5).





**Şekil 5:** Bir Schwann hücresi tarafından çevrelenmiş tek aksonun (A) elektron mikroskobik görüntüsü. (M: Miyelin kılıf, \* Schwann hücre çekirdeği, x40.000).

Miyelinsiz aksonlar ise tek bir Schwann hücresi tarafından grup halinde sarılmış çok sayıda küçük sinir aksonundan oluşmakta olup bu aksonların ortalama çapları 0,15- 2  $\mu\text{m}$  arasındadır (Geuna ve ark., 2009) (Şekil 6).



**Şekil 6:** Bir Schwann hücresi tarafından çevrelenmiş on iki miyelinsiz aksonun (oklar) elektron mikroskopik görüntüsü (\*: Schwann hücre çekirdeği, x40.000).

Miyelinli ve miyelinsiz sinir lifinde her akson mutlaka Schwann hücresi ile kuşatılmıştır. Miyelinli bir akson tek bir Schwann hücresi tarafından sarılırken, miyelinsiz aksonlarda bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir (Dahlin, 2004) (Şekil 5 ve 6). Schwann hücrelerinin temel görevi periferik sinirlerin miyelin kılıfını oluşturmak ve devamlılığını sağlamak, ayrıca miyelinsiz aksonları çevreleyerek onlara hücrel bir kılıf meydana getirmektir. Bu açıdan bakıldığında miyelinizasyonu sağlayan Schwann hücreleri MSS' deki oligodendrositlerle benzer yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahipken, miyelinsiz aksonları çevreleyen Schwann hücreleri ise MSS' deki astrositlerle mekanik destek ve metabolik fonksiyonlar açısından benzer özelliklere sahiptir. Bu yüzden Schwann hücreleri, gelişim sırasında nöronların hayati fonksiyonlarının devamlılığı için ve ayrıca sinir hasarlanmalarında da başarılı bir rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşmenin kontrolünde oldukça büyük öneme sahiptir (Kaplan ve ark., 2009). Schwann hücreleri ayrıca sinir lifini çevreleyen bir bazal membran oluştururlar. Bu membran temel olarak kollajen tip IV

ve laminin proteinlerinden oluşmakta olup rejenerasyonda oldukça önemli rol oynamaktadır (Dahlin, 2004).

Miyelin kılıf gelişimi insanlarda gebeliğin 12. haftasında, ratlarda ise 14-15. embriyonik günlerde başlayıp doğumdan sonra değişken hızlarda devam eden bir süreçtir (Garbay ve ark., 2000; Kaplan ve ark., 2009). Yapılan çalışmalar Schwann hücrelerinin miyelinizasyonu yapan fenotipe mi yoksa miyelinsiz aksonları çevreleyen fenotipe mi farklılaşacağında aksonların büyük bir rol oynadıklarını göstermiştir (Kaplan ve ark., 2009). Bu yüzden periferik sinir gelişimi sırasında, Schwann hücrelerinin çoğalması, göçü, aksonu çevrelemesi ve miyelin kılıfı oluşturması gibi süreçlerde, Schwann hücreleri ile aksonlar arasında belirgin bir fiziksel etkileşim olmaktadır (Feltri ve ark., 1994). Schwann hücreleri, aksonlardan miyelinleşme sinyalini aldığında miyelin kılıfı oluşturacak bileşenlerin sentezine imkan sağlayacak şekilde gen ekspresyon programlarını değiştirirler. Gen ekspresyonu seviyesindeki bu düzenleme aslında Oct-6 ve Krox-20 gibi transkripsiyon faktörlerini içermektedir. Miyelinin yapısı diğer biyolojik membranlarla benzerlik gösterse de en önemli biyokimyasal özelliklerinden biri yüksek lipit/protein oranıdır. Bileşiminde % 70-80 lipit ve % 20-30 protein bulunduran miyelin sahip olduğu bu yüksek yağ oranıyla elektriksel yalıtım görevini yapabilmektedir (Garbay ve ark., 2000).

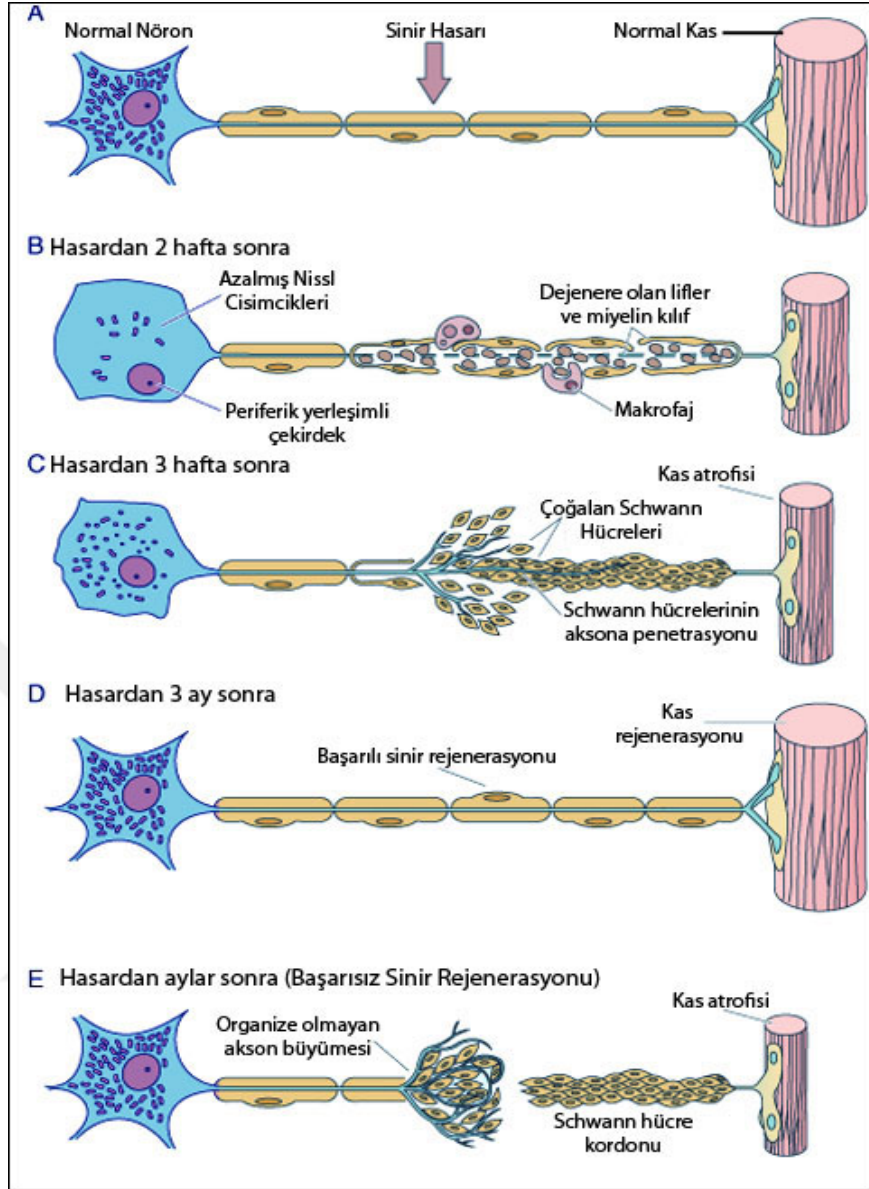
### **2. 1. 1. Periferik Sinir Yaralanmaları**

Periferik sinir yaralanmaları ve sinir onarımı ile ilgili ilk belgeler İrani Rhazes (850-932) ile İbn-i Sina (980-1037) dönemine aittir. Sonraki çağlarda çeşitli gelişmeler yaşansa da özellikle Birinci ve İkinci Dünya Savaşı, sinir yaralanmalarının sınıflandırılması ve cerrahi müdahaleler açısından oldukça önemli deneyimleri beraberinde getirmiştir. Günümüzde periferik sinir cerrahisinin temelini oluşturan ilk bilimsel çalışmalar 1948 yılında Seddon tarafından yapılmıştır (Terzis ve ark., 1997). Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması yapılacak teşhis ve tedavi yaklaşımlarına yardımcı olması bakımından önemlidir. Günümüzde kabul gören 2 temel sınıflandırma Seddon ve Sunderland tarafından yapılmış olan sınıflandırmalardır. Seddon sinir yaralanmalarını Nöropraksi, Aksonotmezis ve Nörotmezis olarak 3 grupta sınıflandırmış, Sunderland ise Seddon'un sınıflandırmasını travmanın histolojik derecesine göre 5 dereceye genişletmiştir. Sunderland'in 1. derece yaralanma tipi Seddon' un nöropraksi tipi yaralanmasına

eşdeğer olup aksonal bütünlüğün bozulmadığı sadece geçici fonksiyonel kaybın olduğu yaralanma tipidir. Tam bir remiyelinizasyon 2-6 hafta arası bir süre almakla birlikte fonksiyonel iyileşme süresi 12 haftayı bulabilir. Sunderland'in 2. derece yaralanma tipi Seddon' un aksonotmezis tip yaralanmasına eşdeğerdir. Bu tip yaralanmalarda aksonal bütünlük olmamakla birlikte endonöryum sağlamdır. Aksonal rejenerasyon bu endonöryum varlığından dolayı kolaydır. Sunderland'in 3. derece yaralanma tipi akson, miyelin kılıf ve endonöryumda meydana gelen ancak perinöryumun devamlılığının korunduğu yaralanmaları ifade eder. Tam bir iyileşme olmamakla birlikte sinir tipi, yaralanma derecesi ve fibrozis miktarına göre iyileşme miktarı da değişiklik gösterebilir. Sunderland'in 4. derece yaralanma tipi akson, miyelin kılıf, endonöryum ve perinöryumda meydana gelen ve sinir devamlılığının sadece epinöryumla sağlandığı yaralanmaları ifade eder. Spontan iyileşme mümkün değildir. Sunderland'in 5. derece yaralanma tipi Seddon 'un nörotmezis tipi yaralanmasına eşdeğer olup sinirin tamamen kesintiye uğradığı ve tam bir fonksiyonel kaybın gerçekleştiği yaralanmaları ifade eder. Spontan iyileşme mümkün olmayıp cerrahi müdahale gereklidir (Dagum, 1998).

### **2. 1. 2. Rejenerasyon Sırasında Meydana Gelen Değişiklikler**

Periferik sinir travmaları, sinir liflerinde çeşitli boyutlarda hasara yol açabilmektedir. Bir sinir hasarı sonrası özellikle hasar alanında olmak üzere hasar alanının proksimal ve distal segmentleri ile perikaryonda morfolojik ve metabolik değişimlere bağlı kompleks patofizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir (Geuna ve ark., 2009). Bu karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişimler; perikaryon hacminde artış, Nissl cisimciklerinin bozularak sitoplazmaya dağılması (kromatoliz) ve çekirdeğin perifere çekilmesidir (Şekil 7). Kromatolitik reaksiyonda nöronlar 'sinyal iletim' modundan 'büyüme' moduna doğru bir değişim gösterirler. Bu açıdan bakıldığında protein sentezi, nörotransmitter yapısına katılacak maddelerin üretimi yerine aksonal rekonstrüksiyon için gerekli maddelerin üretimi yönüne kayar. Örneğin; büyüme-ilişkili protein 45 (growth-associated protein 45) aksonal büyümede önemli bir role sahip olan ve aksonal transportla hızlıca taşınan bir fosfoproteindir. Akson hasarı sonrası reinnervasyondaki bir azalma, arka kök gangliyonunda bulunan büyüme-ilişkili protein 45' in seviyesinde 100 kata kadar bir artışa sebep olabilmektedir (Lundborg, 2004).



**Şekil 7:** Periferik sinir rejenerasyonunun şematik gösterimi (Gartner ve Hiatt, 2007'dan çevrilerek uyarlanmıştır).

Aksonal hasar seviyesinin proksimal segmentinde aksonlar dejenere olmaya başlar ve ilgili alandaki endonöral yapıdan ayrılırlar. Bu tersine dejenerasyon, aksonal hasarın uzunluğuna bağlı olarak bir yada birkaç internodal segment boyunca gerçekleşebilmektedir. Hasardan sonraki birkaç saat içinde proksimal segmentteki akson çok sayıda kollateral ve terminal akson filizleri üretmeye başlar. Kollateral filizler aksonun sağlam olduğu Ranvier düğümlerinden köken alırken, terminal filizler hasarlı aksonun uç kısmından çıkarlar. Hasar sonrası ilk 2 gün içinde, ilk filizlenmeyi takip eden ikinci filizlenme süreci başladığında ilk akson filizleri dejenere olurlar. İkinci ya da kalıcı akson filizlerinin uç kısmı büyüme konisi adını alır (Geuna ve ark.,

2009). Aksonal filizlerin sayısı zamanla azalırken , bazıları distal segmente ulaşım bağlantı yaparak olgun hale gelir. Distal segmente ulaşamayan bazı filizler ise gerileyerek kaybolur (Lundborg, 2004). Güncel çalışmalar, sinir rejenerasyonunda özellikle hasar alanında Schwann hücrelerinin bu aksonal filizlere önemli ölçüde fiziksel rehberlik yaptıklarını göstermektedir. Bu fiziksel rehberlik filizlerin distal segmente ulaşmasında kaçınılmazdır. Öyle ki aksonal rejenerasyon oranı aksonal büyümeden ziyade Schwann hücrelerinin bu fiziksel rehberlikleri tarafından belirlenmektedir (Son ve Thompson, 1995).

Aksonal hasar sonrası distal segmentte meydana gelen yavaş dejeneratif olaylar ise Wallerian dejenerasyonu olarak adlandırılmaktadır. Wallerian dejenerasyonu hasar sonrasında hemen başlayan, miyelin yıkımı ve Schwann hücre çoğalması ile karakterize olaylar dizisidir. Schwann hücreleri ve makrofajlar hasar alanına toplanıp yaklaşık 3-6 hafta süren miyelin ve hücre kalıntıları fagositozuna başlarlar. Çoğalmakta olan Schwann hücreleri sütün halinde dizilerek Büngner bandını oluştururlar (Geuna ve ark., 2009). Akson ile Schwann hücresi arasındaki temasın kaybolmasının Schwann hücre çoğalmasını başlatan sinyal olduğu düşünülmektedir. Schwann hücreleri Nöron Büyüme Faktörü (NGF) gibi, normal sinirde düşük konsantrasyonlarda bulunan farklı tipteki nörotrofik faktörlerin sentezini artırır. Bu sentez artışını distal segmente göç eden makrofajlardan salınan İnterlökin-1'in başlattığı düşünülmektedir (Lindholm ve ark., 1987). Distal segmentteki akson filizleri bir taraftan Schwann hücre sütununa yaklaşırken diğer taraftan sinirin bağ dokusu içine doğru büyürler. Büngner bandına ulaşan filizler başlangıçta Schwann hücre yüzeyine doğru uzanıp daha sonra hücre sitoplazması içine gömülürler. Çok fazla sayıda akson filizi distal Schwann hücre sütununa gömüldüğü için distal segmentte bulunan başlangıçtaki akson sayısı önemli ölçüde artar (Lundborg, 2004).

## **2. 2. Obezite**

Obezite, vücuda alınan enerji miktarı ile tüketilen enerji miktarı arasındaki dengesizliğin bir yansıması olan kompleks bir hastalıktır. Uyku bozuklukları, hipertansiyon, inme gibi birçok nörobiyolojik hastalıkta temel risk faktörleri arasında olmakla birlikte nörobiyolojik hastalıklar ve bazı ilaçlar tarafından da tetiklenebilen obezitenin yaygınlığı gün geçtikçe artmaktadır (Knecht ve ark., 2008; Naggert ve ark., 1997). Obezite sadece fiziksel sağlık problemlerine değil aynı zamanda depresyon,

azalmış yaşam kalitesi, sosyal izolasyon ve ayrımcılık gibi fizyolojik, sosyal ve davranışsal bozukluklara da yol açmaktadır (Pulgaron, 2013). Etiyolojisinde biyolojik, çevresel ve günlük alışkanlıklarla ilgili birçok faktör rol oynamaktadır (Knecht ve ark., 2008).

Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde obeziteden her yıl 300.000'e yakın kişinin ölmesi obeziteyi başlıca ölüm sebepleri arasında ikinci sıraya yükseltmiştir. Ülkemiz de başta kadınlarda olmak üzere özellikle son yıllarda gitgide artan bir obezite prevalansı ile karşı karşıyadır. 1999 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, DETAM (Türk Diyabet Vakfı) ve Sağlık Bakanlığının gerçekleştirdiği bir çalışmada, 15.669'u şehirde 9.119'u kırsal kesimde yaşayan 24.788 kişi taranmış ve sonuçta kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 oranında obezite prevalansı tespit edilmiştir (Satman ve ark., 2002). Yine ülkemizde son 3 yılı aşkın bir sürede yapılan bir çalışmada, çocukluk ve genç erişkinlik dönemindeki 2344 kız ve 1890 erkek olmak üzere toplamda 4234 birey taranmış ve bel çevresi ölçümlerinde hem kızlarda hem de erkeklerde önemli ölçüde artışlar kaydedilmiştir (Unalan ve ark., 2013). Yaşam kalitesini düşüren ve tüm dünyada hızla artan hastalıklardan bir tanesi olan obezitenin önlenmesine yönelik bilimsel ve politik kararlılığın oluşturulması ve sektörler arası işbirliği ve eşgüdümün güçlendirilmesi amacıyla ilgili tüm kuruluşların katılımıyla Sağlık Bakanlığı tarafından "Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı" hazırlanmış ve ilgili Başbakanlık Genelgesi 29.10.2010 tarih ve 27714 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanmıştır (<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/09/20100929-5.htm>, 2013).

### **2. 2. 1. Obezite Ölçüm Yöntemleri**

Vücuttaki yağ miktarı ve dağılımını değerlendirmede Vücut Yağ Oranı (VYO), Beden Kitle İndeksi (BKİ), Cilt Kalınlığı, Bel/Kalça Oranı ve Biyoelektriksel Empedans gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. BKİ en çok kullanılan ucuz, kolay ve uygulanabilir bir yöntem olup VYO ile korele olan bir ölçüm yöntemidir. Ancak bu yöntem yağ dağılımından ziyade yağ miktarı hakkında bilgi veren bir yöntem olmasından dolayı büyüme çağındaki çocuklar ve sporcular gibi gruplarda kullanılmamalıdır. Erişkinlerde BKİ'ye göre obezite sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir (Ersoy ve Çakır, 2007).

**Tablo 1:** Beden kitle indeksine göre yetişkinlerde obezite sınıflandırması (Ersoy ve Çakır, 2007'dan uyarlanmıştır).

Sınıflandırma	BKİ	
	Vücut ağırlığı (kg) / Boy (m <sup>2</sup> )	
Zayıf	<18,5	
Normal	18,5 - 24,9	
Kilolu	25 - 29,9	
	Sınıf I	30 - 34,9
	Sınıf II	35 - 39,9
	Sınıf III (Aşırı)	> 40

### 2. 2. 2. Obezitenin Etiyolojisi

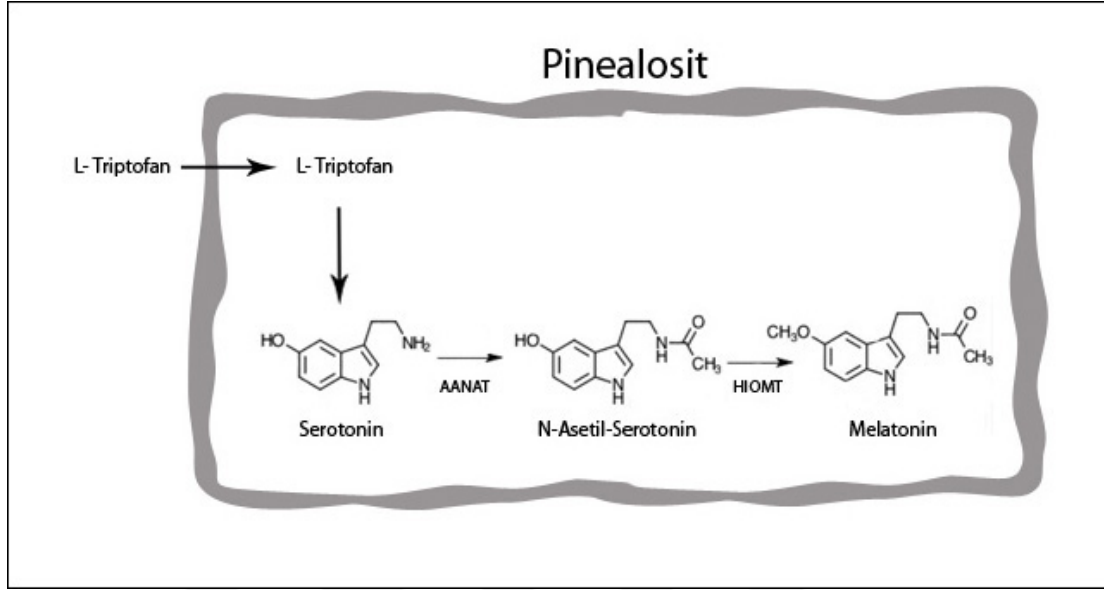
Obezitenin gelişimi bazal metabolizma hızının azalması ve fiziksel aktiviteye bağlı enerji tüketimi gibi hem genetik hem de genetik olmayan nedenlere bağlı olmakla birlikte bu nedenlerin obeziteye yol açıp açmaması bireyler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Genetik nedenler obezite gelişimde etkili olduğu düşünülen faktörlerden biridir. Çünkü obezitede bazı genlerin ekspresyonunun arttığı bazılarının ise azaldığı bilinmektedir. Örneğin vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor ve mitogen-activated protein kinases gibi genlerin ekspresyonu artarken prostoglandin E receptor, insülin receptor substrate-4 ve natriuretic peptide receptor-4 gibi genlerin ekspresyonu azalmaktadır. Böylece artan ya da azalan gen ekspresyonu enerji korunumu sağlayarak obeziteye yol açmaktadır (Das, 2010). Endokrin sistem bozuklukları obezite etiyojileri içinde en az rastlanılan nedenlerden birisidir. Ancak obezite tedavisi için endokrin sistem bozukluklarının tedavi edilmesi önemlidir (Ersoy ve Çakır, 2007). Ayrıca artmış sempatik aktivite, psikoaktif ilaçlar ve bazı hormon preparatları gibi etkenler ile çeşitli sosyal faktörler obezite ile yakından ilişkilidir (Leong ve Wilding, 1999; Ersoy ve Çakır, 2007).

### 2. 3. Melatonin

Melatonin başlıca omurgalı hayvanlar ve insanlar olmak üzere, tek hücreli canlılar, bitkiler ve mantarlarda bulunan, doğada çok geniş yayılım gösteren bir sinyal molekülüdür. Omurgalı hayvanlarda çoğunlukla pineal bez tarafından üretilmekle birlikte küçük miktarlarda da olsa retina, sindirim sistemi, deri ve ovaryum gibi vücut bölgeleri tarafından da üretilmektedir (Aygün ve ark., 2012; Cardinali ve ark., 2013). Memelilerde pineal bezin metabolizmasını düzenleyen en etkili çevresel faktör karanlık – aydınlık siklusudur. Melatonin genellikle gece salgılanır ve salgılanması sabaha kadar devam eder. Kimyasal yapı olarak bir indolamin olan melatonin (N-



asetil-5-metoksitriptamin) serotoninden iki basamaklı bir kimyasal yolla sentezlenir. (Aygün ve ark., 2012) (Şekil 8).



**Şekil 8:** Dolaşımdaki L-Triptofan'ın pinealosit tarafından alınması ve hücre içerisinde melatonine dönüşümü (Konturek ve ark., 2007'ndan çevrilerek uyarlanmıştır).

Pinealositlerde üretilen melatonin hızlıca kan dolaşımına karışarak, bireyler arasında ritmin amplitüdü açısından büyük değişiklikler göstermekle birlikte geceleri saat 02:00 ile 04:00 arasında, özellikle serebrospinal sıvı ve hücre içi gibi ortamlarda gündüz konsantrasyonunun 10 katı kadar yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Başlıca karaciğerde metabolize olan melatoninin büyük bir hepatik geçiş etkisi vardır (Lane ve Moss, 1985; Gitto ve ark., 2011).

Melatonin ilk olarak sirkadiyen ritim ve vücut sıcaklığı düzenlenmesi gibi nörohormonal fonksiyonlarıyla tanımlanmış olsa da, direkt veya dolaylı antioksidan etkilerinden dolayı önemli antioksidan fonksiyonlara da sahiptir. Direkt olarak reaktif oksijen türlerini temizleyici, oksidatif stresi azaltıcı, mitokondri fonksiyonlarını geliştirici ve glutatyon homeostasisini tamir edici etkileri vardır. Ayrıca 5-lipooksijenaz gibi lökotrienlerin sentezinde görev alan ve reaktif türlerin zararsız bileşiklere dönüşümünü sağlayan enzimlerin uyarılması ile glutatyon zincirindeki diğer bazı etkilerinden dolayı antioksidan etki göstermektedir (Michiels ve ark., 1994; Gitto ve ark., 2011).

Melatoninin yukarıda bahsedilen etkilerinin yanında nöroprotektif etkilerine dair de çok sayıda çalışma mevcuttur (Leon ve ark., 2005; Kaplan ve ark., 2011;

Aygun ve ark., 2012; Shinozuka ve ark., 2013). Melatonin eksojen olarak uygulandığında kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer ve beyinde yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Merkezi sinir sistemini etkileyen birçok koşulda sahip olduğu serbest radikal temizleyici ve lipofilik - hidrofilik özelliklerinden dolayı potansiyel bir nöroprotektif etkisi vardır. Bu sayede başta hücre çekirdeği olmak üzere hücre zarı ve organelleri serbest radikal hasarına karşı koruyabilmektedir (Aygun ve ark., 2012). Örneğin oksidatif stresi azaltarak nöronal apoptosisi ve mitokondriyal DNA hasarını önemli ölçüde engellediği bildirilmiştir (Feng ve ark., 2006; Pandi-Perumal ve ark., 2006).

Melatoninin merkezi sinir sisteminde apoptotik hücre ölümünü engellemesine ek olarak, periferik aksotomi sonrası nöron ölümünü de azalttığı bildirilmiştir. Bu etkisini hem aksotomi yapılmış motor nöronları koruyarak hem de arka boynuzdaki hücre kayıplarını azaltarak gerçekleştirdiği öne sürülmektedir (Odaci ve Kaplan, 2009). Sinir hasarı sonrasında eksojen melatonin uygulamasının, kollajen birikimini azaltarak ve nöroma oluşumunu engelleyerek akson sayısı ve miyelin kılıf kalınlığına olumlu etki yaptığı gösterilmiştir (Turgut ve Kaplan, 2011). Transforming Growth Factor-  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) ve Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) Schwann hücre aktivitesinde ve fibroblastların kollajen üretiminde önemli bir role sahiptir. Pinealektomili ratlarda sinir epinöryumunda TGF-  $\beta$  ve bFGF ekspresyonu önemli ölçüde artarken, eksojen melatonin uygulamasının bu ekspresyonu azalttığı görülmüştür. Dolayısıyla melatonin, anastomoz bölgesinde kollajen birikimi ve nöroma oluşumunu kontrol ederek sinir rejenerasyonunda olumlu etki yapmaktadır (Odaci ve Kaplan, 2009).

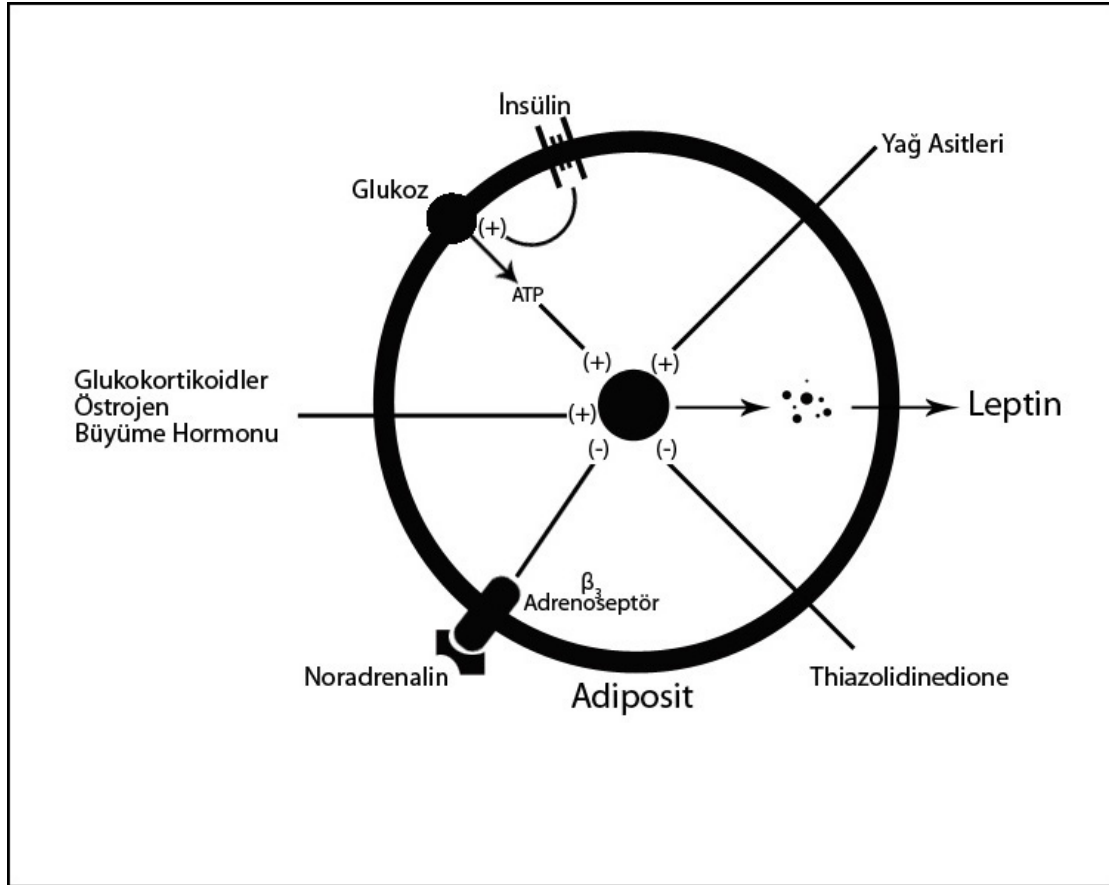
Melatoninin bu nöroprotektif etkileri antioksidan özelliğinden ve periferik sinir yaralanmaları sonrası rejenerasyon işlemlerini artırmasından dolayıdır. Eksojen melatonin uygulaması antioksidatif savunma mekanizmasını önemli ölçüde artırdığı için oksidatif hasarla ilişkili periferik sinir yaralanmalarının klinik tedavisinde kullanımı faydalı olabilir (Chang ve ark., 2008).

#### **2. 4. Leptin**

İlk olarak 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve obeziteden sorumlu olan ob-geni, 167 amino asitten oluşan leptin proteinini kodlamaktadır (Wilding, 2001). Leptin 16 kDa ağırlığında bir protein olup başlıca yağ doku olmak üzere iskelet kası, mide mukozası, plasenta ve koroid pleksus gibi

dokulardan da salgılanmaktadır. Leptinin keşfiyle birlikte onun fizyolojik fonksiyonu hakkındaki anlayışlarımız, bir tokluk sinyalinden periferik dokularda direkt metabolik etkiye sahip farklı endokrin yolların düzenlenmesinden sorumlu bütüncül bir hormona doğru değişim göstermiştir (Li ve ark., 1997; Auwerx ve Staels, 1998; Sandoval ve Davis, 2003). Organizmada enerji alınımı ve homeostasisi düzenleyen temel düzenleyici molekül olan leptinin ekspresyonu viseral yağ dokudan ziyade subkutanöz dokuda daha fazladır (Cicchella ve ark., 2013).

Plazma leptin konsantrasyon düzeyi pulsatil olup sirkadiyen ritimle uyumluluk göstermektedir. Gece ortalarında ve sabaha doğru kandaki en yüksek konsantrasyon seviyesine ulaşır öğlen ve akşama doğru kandaki en düşük konsantrasyon seviyesine düşer (Dardeno ve ark., 2010). Plazma leptin konsantrasyon düzeyi genellikle vücuttaki yağ doku kitlesiyle de orantılıdır. Ancak bayanlarda erkeklere oranla daha yüksek olması ve bireyler arasındaki farklılıklar gibi birçok faktör yağ dokudan leptin sentezi ve salgılanmasını düzenlemektedir (Wilding, 2001). Kadınlarda daha fazla miktarda yağ dokusu bulunması ayrıca testosteronun erkeklerde leptin salgılanmasını baskılaması cinsiyete bağlı farklılığın nedenleri olarak bildirilmiştir (Licinio ve ark., 1998). Birçok farklı yeni faktörler tanımlansa da (Rayner ve Trayhurn, 2001) insülin, steroid hormonlar ve noradrenalin leptin sentezi ve salgılanmasını düzenleyen önemli faktörlerdendir (Wilding, 2001) (Şekil 9).



**Şekil 9:** Leptin sentezi ve salgılanmasını etkileyen faktörler. İnsülin aracılı glukoz alımı yağ dokuda glukoz metabolizmasını belirler ve devamında ATP üretimi leptin sentezi ve salgılanmasını uyarır. Bazı yağ asitleri de leptin metabolizmasını uyarıcı etkiye sahip olabilir. Yine glikokortikoidler, östrojen ve büyüme hormonu gibi hormonlar da leptin salgılanmasını uyarıcı etkiye sahiptir. Katekolaminler  $\beta_3$  Adenoseptör yoluyla leptin sentezini baskılayıcı etki gösterirler. Yine antidiyabetik ilaçlardan olan thiazolidinedion da leptin sentezini engellemektedir. Ancak bu etki mekanizması bilinmemektedir (Wilding, 2001' den çevrilerek uyarlanmıştır).

Literatür kayıtlarında leptinin nöroprotektif ve nörojenetik etkileri ile ilgili güncel çalışmalara rastlanmıştır (Avraham ve ark., 2011; Gonzalez ve ark., 2011; Folch ve ark., 2012; Perez- Zhang ve ark., 2013). Eksojen leptin uygulaması iskemi ve felç sonrası oluşan nöronal hasarı azaltmaktadır. Leptinin nöronal kök hücre gelişimini etkileyerek nöron ve glia hücre sayılarında artışa neden olduğu ve bu sayede nöroprotektif ve nörojenetik etki gösterdiği bildirilmiştir (Avraham ve ark., 2011; Perez-Gonzalez ve ark., 2011).

Leptin düzenlenmesine bağlı lipoliz ve yağ doku kitesindeki azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, günümüzde leptin eksikliğinin

obezite ile sonuçlandığı kabul edilmektedir. Leptinin antiobezite etkisi kısaca enerji alınımını azaltıp, yağ asidi oksidasyonunu artırarak yağ doku kitlesini azaltma yoluyla olmakla birlikte (Friedman ve Halaas, 1998), ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde rol alan iştah artırıcı nöropeptid-Y'nin arkuat nükleustan ekspresyonu ve salınımını baskılamaktır (Spitzweg ve Heufelder, 1997).

## 2. 5. Asetil L-Karnitin

Asetil L-Karnitin (ALCAR) karnitinin kısa zincirli bir esteri olup mitokondri ve peroksizomlarda endojen olarak üretilmektedir. Mitokondri ve peroksizom gibi organellerin zarları boyunca asetil kısmının taşınmasından sorumlu olduğu için hücre içine karbonhidrat, lipit, amino asit ve enerji metabolizmasını etkileyebilmektedir. 90'lı yılların başında ALCAR'ın özellikle yaşlanma ve beyin rahatsızlıklarında iyileştirici etkisine dikkat çekilmeye başlanmıştır (Smeland ve ark., 2012). Potansiyel bir mitokondriyel antioksidan olduğu için özellikle Alzheimer, Huntington ve Parkinson gibi yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etki göstermektedir (Chrysostomou ve ark., 2013). Yine mitokondri metabolizmasını etkileyerek kültür ortamındaki kök hücrelerin farklılaşma derecelerini etkilediği, adipogenezi azaltırken osteogenezi ve kondrogenezi uyardığı gösterilmiştir (Lu ve ark., 2013).

ALCAR 'ın hem antioksidan, hem anti apoptotik hem de kolinomimetik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark., 1993; Ishii ve ark., 2000; Freo ve ark., 2009). ALCAR ayrıca Kolin-asetil transferaz ve N-metil-D-aspartat aktivitesini düzenleme, sinir büyüme faktörü reseptörlerini artırma ve mitokondride yağ asidi yararlanımını kolaylaştırma gibi etkilere de sahiptir (Kano ve ark., 1999). Mitokondriyal membranın ana bileşenlerinden olan kardiolipini koruyarak ve mitokondride oksijenli solunum sonucu açığa çıkan süperoksit anyonlarını uzaklaştırarak membran lipit peroksidasyonunu azalttığı, bu sayede membranı koruduğu ileri sürülmektedir (Coleman ve ark., 2007). Diyabetik hayvanlarda yavaş aksonal transportu iyileştirdiği ileri sürülse de (Di Giulio ve ark., 1995), ALCAR 'ın diyabetik nöropatide hızlı aksonal transportu nasıl sağladığına dair bir açıklama mevcut değildir (Kano ve ark., 1999).

ALCAR merkezi ve periferik sinir sisteminde de bulunan ve kan beyin bariyerini katyon/karnitin taşıyıcısı OCTN2 ile geçebilen (Smeland ve ark., 2012) bir bileşik olup serbest yağ asitlerinin oksidasyonunda önemli rol oynayan bir bileşiktir.

Tekrarlayan ALCAR uygulaması sinir hasarı sonrası aksonal rejenerasyonu artırmakta ve motor fonksiyonlarda ciddi iyileşmeye sebep olmaktadır. Aksotomi yapılmış deneklerde arka kök ganliyonundaki sinir kayıplarını doza bağlı olarak önemli derecede azaltmaktadır (Flatters ve ark., 2006). ALCAR ayrıca strese bağlı bazı nörokimyasal etkileri de ortadan kaldırmaktadır. Stres beyinde sinir büyüme faktörü bağlanmasını azaltmaktadır. Tekrarlayan ALCAR uygulaması sonucu hem strese bağlı bu azalma ortadan kalkmakta hem de strese karşı hipotalamik-pituiter-adrenal sistemin geri dönüşümlü kontrolü artmaktadır (Bersani ve ark., 2013)

ALCAR' ın tüm nöroprotektif etkilerini hücre içi nörotrofik yolları artırarak veya tekrarlayarak ya da kolinerjik nörotransmisyonu artırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Bigini ve ark., 2002; Ori ve ark., 2002). Nörotrofin reseptörlerinin ekspresyonunu ve nöron büyüme faktörüne olan ilgisini artırması da yine bu nöroprotektif etkilerine örnek olarak gösterilebilir (Wilson ve ark., 2010).

## **2. 6. Ankaferd Blood Stopper**

Ankaferd Blood Stopper (ABS) klinikte kanamayı kontrol edici bitkisel bir özüt olup beş ayrı bitkinin karışımından elde edilmektedir. Bu bitkiler; Thymus vulgaris (Kekik), Glycrrhiza glabra (Meyan), Vitis vinifera (Asma), Alpinia officinarum (Havlıcan) ve Urtica dioica (Isırgan)' dır (Pampu ve ark., 2013). Adı geçen beş bitkinin de hücresele araçılara, vasküler yapılara, anjiyogeneze, hücre çoğalmasına ve endotel üzerine etkileri olduğu bilinmektedir (Goker ve ark., 2008; Beyazit ve ark., 2010).

ABS kanamadan hemen sonraki 10 veya 20 dakika içinde uygulandığında hem normal bireylerdeki kanamalarda hem de primer ve sekonder hemostazla ilgili hastalıklarda etkilidir (Baykul ve ark., 2010). Hemorajik strese karşı oluşan hücresele apoptotik yanıtın düzenlenmesini de sağlayan ABS dokularda ve kanda bulunan proteinler üzerine de oldukça etkilidir. Anti hemorajik özelliklerinin yanında bölgesel biyolojik yanıtları düzenleyici etkisi de gösterilmiştir (Haznedaroglu ve ark., 2012).

ABS tüm fizyolojik hemostatik prosesleri kapsayan kompleks bir protein ağı oluşumunu başlatarak etkisini göstermektedir. ABS' nin tetiklemesiyle başlayan bu protein ağı oluşumu özellikle fibrinojen-gama proteini olmak üzere ABS' nin kan proteinleri ile olan etkileşimine bağlıdır. ABS' nin tüm hemostatik etkisi protein aglütinasyonu ve polimerizasyonuna bağlıdır. Mikroskopik olarak ABS uygulama öncesi ve sonrasında protein içerikli yapı gözlemlenebilmektedir. Bu yapıda çok

önemli bileşenler bulunmaktadır. ABS varlığında akyuvar agregasyonu alyuvarların hücre zarlarında bulunan spektrin ve ankrin reseptörleriyle temas halindedir. Çünkü önemli alyuvar proteinleri ile ATP ABS' nin protein içeriğinde mevcuttur. ABS ayrıca çeşitli metabolik yollar, enflamasyon, apoptoz ve anjiyogenez gibi belirgin hücre çoğalma basamaklarını düzenleyen kritik protein ve faktörlerin seviyelerini de etkileyebilmektedir (Haznedaroglu ve ark., 2012; Barkun ve ark., 2013). Diğer bazı hemostatik ajanlarla karşılaştırıldığında ABS' nin periferik sinir fonksiyonlarında kabul edilebilir bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Pampu ve ark., 2013). Ancak periferik sinir fonksiyonları ve parametreleri üzerine olan etkileri ile ilgili yeterli çalışmaya rastlanılmamıştır.

### **2. 7. Plateletten Zengin Plazma (PZP)**

Megakaryositlerin sitoplazmik parçaları olan trombositler ya da plateletler ortalama 2 µm çapındaki yuvarlak veya oval şekilli yapılardır. Hücre zarı açık kanal sistem ile sitoplazmadaki maddelerin hücre dışına atılmasını kolaylaştırırken kapalı kanal sistemi ile de kalsiyum iyonlarını depolar. Zarın glikokaliks tabakası trombositlerin adezyon ve agregasyonunda önemli rol oynamaktadır. Trombositlerin temel işlevi hemostaz ve yara iyileşmesini sağlamaktır. Hasar alanında tıkaç meydana getirerek kanamanın durmasını sağlarlar. Yara iyileşmesi sırasında ise trombositlerin aktivasyonu ile salgılanan büyüme faktörleri enflamasyon, çoğalma, farklılaşma ve skar dokusu oluşumunu düzenlemektedir. Vücutta en çok dalakta bulunan trombositlerin yaşam ömrü yaklaşık 10 gündür. Bu süre sonunda makrofajlar tarafından ortadan kaldırılırlar (Pietrzak ve Eppley, 2005; Eppley ve ark., 2006).

PZP ise normalden çok daha fazla trombosit içeren otolog plazmadır. Bu plazma içerisinde, trombositler hazırlama esnasında diğer kan hücrelerinden ayrılarak daha yoğun halde bulduklarından dolayı, pıhtılaşma faktörleri ve büyüme faktörleri yoğun olarak bulunmaktadır (Pietrzak ve Eppley, 2005; Eppley ve ark., 2006). Olası bir immün yanıtı engellemek için PZP her zaman otolog hazırlanmalıdır. Ayrıca homolog PZP, canlılığını sürdürme ve büyüme faktörlerini salgılama fonksiyonları açısından yetersizdir (Marx, 2004). PZP bağ doku içine enjekte edildiği zaman doku tromboplastini ile temasa geçerek plateletleri aktive eder ve fibrin iskeletin oluşumunu başlatır (Arnoczky ve ark., 2011). Sitokinler ve büyüme faktörleri trombositlerde α granülleri içerisinde depo edilmektedir. Plateletlerin aktivasyonu ile, pıhtılaşmayı takip eden ilk 10 dakika içinde bu sitokinler ve büyüme faktörleri aktif

forma dönüştürülerek salgılanır (Sommeling ve ark., 2013). Platelet kaynaklı büyüme faktörü, platelet faktör 4, interlökin ve platelet kaynaklı endotelial büyüme faktörü bu tip büyüme faktörlerinden olup PZP' nin bu şekilde rejenerasyon kapasitesine sahip olduğu düşünülmektedir (Piskin ve ark., 2009).

PZP'nin özellikle kemik, tendon, deri, kıkırdak ve kornea gibi dokularda rejenerasyonu hızlandırıcı kapasitesinden dolayı doku tamirini artırıcı ve iyileştirici etkisi vardır (Knighton ve ark., 1982; Sanchez ve ark., 2003; Aspenberg ve Virchenko, 2004; Kitoh ve ark., 2004). Örneğin platelet kaynaklı büyüme faktörü kemik dokuda osteoblastların, platelet kaynaklı endotelial büyüme faktörü ise endotelial hücrelerin mitotik aktivitesini artırmaktadır (Sommeling ve ark., 2013).

Ancak PZP'nin sinir iyileşmesi üzerine olan etkileriyle ilgili literatür kayıtlarında fazla çalışmaya rastlanılmamıştır. Deneysel periferik sinir hasarı sonrası PZP'nin fasiyal sinirde fonksiyonel iyileşmeyi artırdığı gözlenmiştir (Farrag ve ark., 2007). Siyatik sinirde ise aksonal rejenerasyonda iyileştirici etkisi olmadığı gösterilmiştir (Piskin ve ark., 2009).

## **2. 8. Momordica charantia**

*Momordica charantia* çoğunlukla acı kavun olarak bilinen ve Asya, Amazonlar ve doğu Afrika' nın tropik bölgelerinde yetişen bir bitkidir. Brezilya, Çin, Kolombiya ve Yeni Zelanda gibi ülkelerde özellikle diyabet gibi hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde ise *Momordica charantia*' nın olgun meyveleri hızlı yara iyileşmesinde ve ülser tedavisinde kullanılmaktadır. *Momordica charantia* meyveleri ayrıca karantin, insülin benzeri peptidler ve alkaloidler gibi kimyasalları da içerdiğinden hipoglisemik etkisi de gösterilmiştir (Grover ve Yadav, 2004).

*Momordica charantia* genel olarak antidiyabetik, anti kanser, antienflamatuar, antiviral ve kolesterol düşürücü etkileriyle tanınmaktadır. Geleneksel tıpta meyveleri, yaprakları ve kökleri hiperlipidemi, sindirim bozuklukları, mikrobiyal enfeksiyonlar ve menstrüal problemler gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Güçlü antiviral etkisinden dolayı immün sistemi uyarabildiği ve vücuttaki doğal öldürücü hücrelere virüslerle olan savaşta yardım ettiği bildirilmiştir (Joseph ve Jini, 2013). Aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hastalıkların tedavisinde antioksidan olarak da kullanılmaktadır (Lin ve ark., 2011; Shan ve ark., 2012).

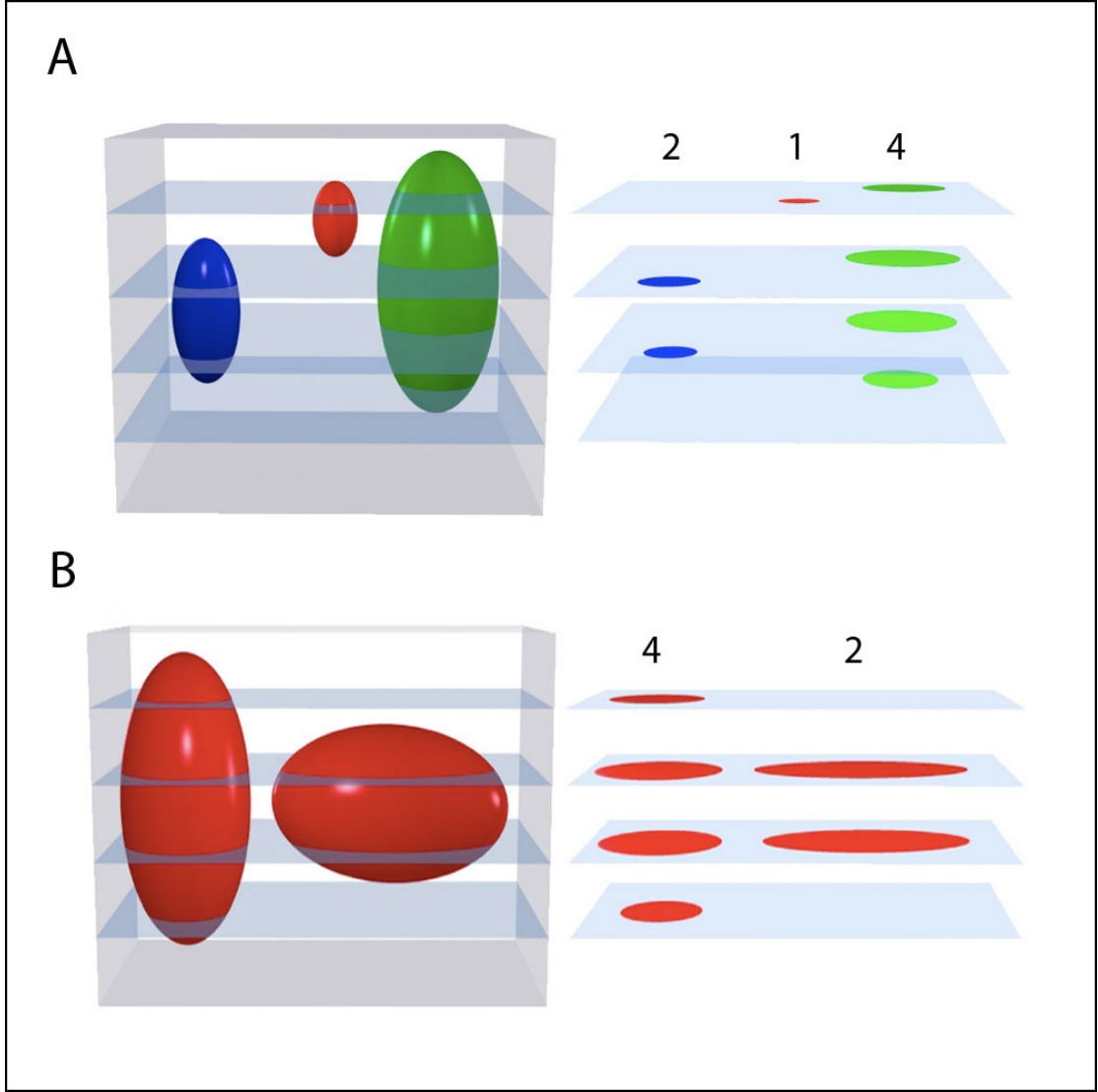


Literatür kayıtlarında hem insanlarda hem de deneysel hayvan modellerinde *Momordica charantia*'nın anti hiperglisemik ve hipoglisemik etkilerini araştıran 140'tan fazla çalışma bulunmaktadır. Muhtemel hipoglisemik etkisini periferde ve iskelet kaslarında glukoz kullanımını uyarma, bağırsaklardan glukoz emilimini ve adipositlerin farklanmasını engelleme, pankreastaki  $\beta$  hücrelerini ve fonksiyonlarını koruma ve glukoneogenezdeki anahtar enzimleri baskılama yoluyla gerçekleştirdiğine inanılmaktadır (Joseph ve Jini, 2013). Ayrıca insülin duyarlılığını etkileyen sitokinlerin ekspresyonunu ve salgılanmasını düzenlediği bildirilmiştir (Roffey ve ark., 2007). Kilo almayı baskılayarak ve yağlanmayı azaltarak obezitede de etkili rol oynadığı ileri sürülmektedir (Shih ve ark., 2008).

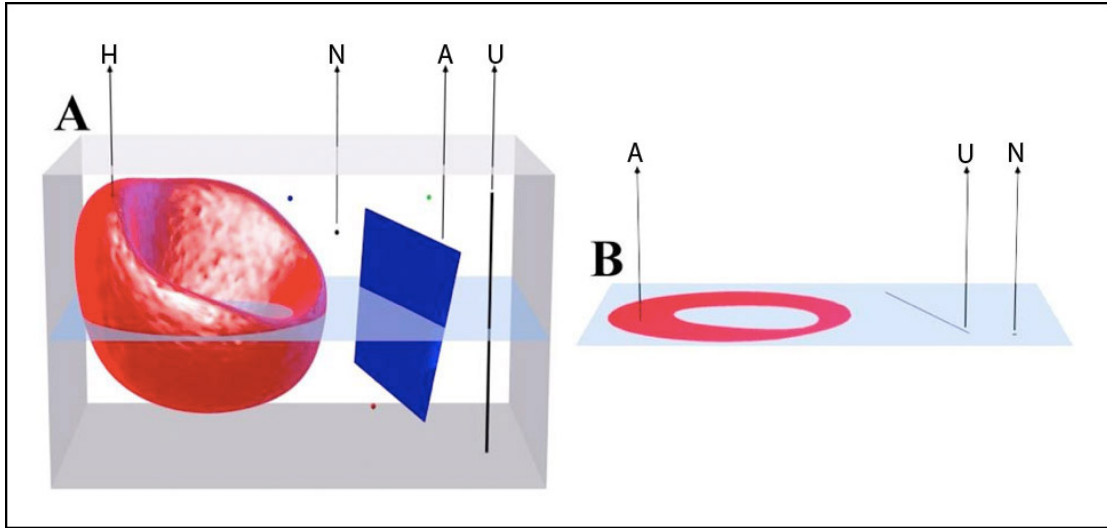
*Momordica charantia* diyabete bağlı nöropatide de etkilidir. Güçlü bir serbest radikal temizleyicisi olmasının yanında potansiyel in vitro nöroprotektif etkileri de bulunmaktadır. Cerebral iskemi-reperfüzyon sonrası oluşan nöronal hasara karşı beyinde antioksidan homeostasisini yenileyerek ve serbest radikallerin temizlenmesine yardım ederek potansiyel koruyucu etkisi gösterilmiştir (Malik ve ark., 2011).

## 2. 9. Stereoloji

Stereoloji, biyolojik yapılardan elde edilen 2 boyutlu kesitler yardımıyla yapının gerçekteki 3 boyutlu yapısı hakkında tarafsız bilgiler elde etmemizi sağlayan bir morfometri dalıdır. Kesitler ilgili yapının içinden geçerken yapıda bulunan bileşenlerin boy, şekil, hacim ve yönelimlerine bağlı olarak kesit izdüşümleri oluştururlar. Kesit doğrultusundaki bir değişim, eğer ilgilenilen doku içindeki partikül dağılımı izotropik değilse farklı izdüşümlerin oluşumuna neden olmaktadır (Şekil 10). Bu yüzden histolojik kesitlerle ilgili kantitatif çalışmalarda bu durum oldukça yanıltıcı ve taraflı sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Ayrıca kesit alma işleminin ilgili objelerde boyut azalmasına yol açtığı unutulmamalıdır (Altunkaynak ve ark., 2012) (Şekil 11). Bu yüzden histolojik kesitler doku bileşenlerinin sayısı hakkında tam bir bilgi veremez. Zira sayı parametresi sıfır boyutlu bir parametre olduğu için boyut azalma prensibinden dolayı kesitlerde temsil edilememektedir. Bu nokta modern tasarım tabanlı tarafsız stereolojik metotların önemini ortaya koymaktadır. Çünkü tarafsız stereolojik yaklaşımlar bu tarz sorunların üstesinden gelebilmek için kesitlerden kantitatif bilgiler elde etmemize imkan sağlayan disektör ve parçalama gibi çeşitli metotlar sunmaktadır (Kaplan ve ark., 2012a).

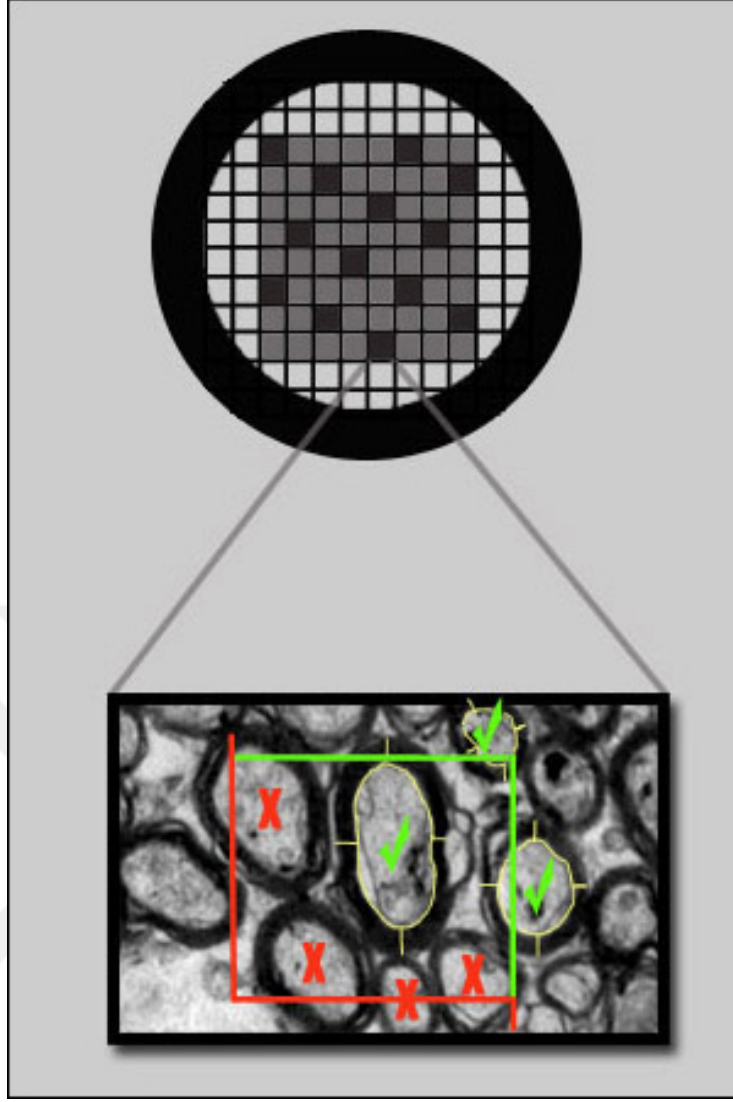


**Şekil 10:** Tanecik boyutu taraflı sayım metotlarının kullanıldığı çalışmalarda sonuçları olumsuz etkilemektedir. Seri histolojik kesitlerde farklı boyuttaki tanecikler (A) ile aynı boyutta ancak farklı yönelimde olan tanecikler (B) farklı sayıda profil izdüşümü verirler. Büyük tanecikler küçük olanlara göre daha fazla izdüşüm vermektedir. Her bir izdüşümün sayılması dokuda gerçekte var olan tanecik sayısı hakkında doğru bilgi elde etmeyi imkansız hale getirmektedir (Kaplan ve ark., 2012a' ndan çevrilerek uyarlanmıştır).



**Şekil 11:** Üç boyutlu yapıdan (A) geçen iki boyutlu bir düzlemde (B) biyolojik taneciklerin görünümü. Kesit düzlemi üzerinde hacim (H) alan (A) profili olarak, alan uzunluk (U) profili olarak, uzunluk ise nokta (N) profili olarak gözükmetedir. Noktasal parametreler ise iki boyutlu kesit düzlemi üzerinde fark edilebilir değildir (Kaplan ve ark., 2012a' ndan çevrilerek uyarlanmıştır).

Disektör uygulaması, birim hacim içindeki tanecik yoğunluğunu elde etmemizi sağlayan metottur. Fakat biyolojide karşımıza çıkan çoğu durumda, tanecik yoğunluğundaki değişimler toplam partikül sayısındaki farklılık hakkında bize çok fazla bilgi vermemektedir. Böyle durumlarda hacim değişimi, taneciklerin doku içerisindeki dağılımı ve yöneliminden bağımsız, doku bileşenindeki toplam sayıyı hesaplamamızı sağlayacak farklı bir metot kullanmamız gerekir. Parçalama metodu bu tarz sorunlara çözüm sunan metotlardan biridir. Parçalama stereolojik metotlar içinde en basit ve en anlaşılabilir metotlardan biridir. Parçalama metodundan elde edilen kantitatif veriler hem doku hazırlama işlemleri sırasında karşılaşılabilecek şişme ve büzülme gibi yanılgılardan veya doku bozulmalarından hem de taneciğin boyutu, şekli ve doku içindeki yöneliminden etkilenmemektedir (Kaplan ve ark., 2012a; Kaplan ve ark., 2012b) (Şekil 12).



**Şekil 12:** Parçalama metodunun şematik gösterimi. Sinir doku örneği grid üzerine yerleştirilir. Grid üzerindeki boşluklardan sinir doku içerenler (koyu gri) arasında sistematik rastgele örnekleme yöntemine göre adım alanları seçilir (siyah kareler). Tarafsız sayım çerçevesi her bir adım alanına yerleştirilerek ilgili parametrelerin sayımı yapılır.

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 28.02.2011 tarih ve 2011/40 nolu kararı gereğince PYO.TIP.1904.11.001 koduyla desteklenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 26/10/2010 tarih ve 121 sayılı onay alınmıştır.

Çalışmada ağırlıkları ortalama 150-250 gr arasında değişmekte olan 132 adet dişi Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Denekler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Histolojik takip ve işlemler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında, elektrofizyolojik ölçümler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında, elektron mikroskopik analizler ise İtalya Torino Üniversitesi Cavaliere Sinir Bilimleri Enstitüsü laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Denekler öncelikle sayıca eşit rastgele iki ana gruba ayrıldı. Her bir ana gruptaki denekler ise ağırlık ölçümleri yapılarak 6 sıçandan oluşan alt gruplar halinde ayrı kafeslere konuldu. Ana gruplardan biri hazırladığımız %40 yağ içeren özel bir diyetle (deney grubu), diğeri ise standart ticari yem ile (kontrol grubu) 8 hafta boyunca beslendi. Denekler bu süre boyunca Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde muhafaza edildi.

%40 yağ içeren yüksek yağlı diyet (YYD), standart toz sıçan yemine hayvansal yağ ilave edilerek hazırlandı. Hayvansal yağ sıcak su ile eritildikten sonra toz sıçan yemi ile karıştırıldı ve karışım pelet haline getirilerek kurutuldu (Altunkaynak ve ark., 2008). Deney ve kontrol grubundaki deneklerin haftalık kilo alımları kaydedilerek izlendi. Sekiz hafta sonunda deney ve kontrol grubuna ait deneklerin BKİ hesaplamaları yapılarak obez olup olmadıklarına karar verildi (Ersoy ve Çakır, 2007; Altunkaynak ve ark., 2008). Deneysel hayvan obezite modelinde BKİ hesaplanırken boy olarak burun ucu ile kuyruk başlangıcı arası mesafe referans alındı. Bu şekilde elde edilen ağırlık ve boy parametreleri kullanılarak deneklerin BKİ'leri hesaplandı. BKİ değeri 5 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olan denekler obez kabul edildi. Sekiz haftalık süre sonunda deney grubundaki sıçanlardan, belirtilen hesaplama yöntemlerine göre obez kabul edilmeyenler çalışmadan çıkarıldı.

### 3. 1. Grupların Oluşturulması

DeneySEL obezite modeli oluşturulan deney grubu (obez) ile standart yemle beslenen kontrol grubuna ait hayvanlar kullanılarak her bir grupta 6 sıçan olmak üzere toplam 22 grup oluşturuldu. Bunlar;

**Pür Kontrol (PK) Grubu:** Hiçbir cerrahi işleme ve madde uygulamasına tabi tutulmayan grup.

**Obez Kontrol (OK) Grubu:** Hiçbir cerrahi işleme ve madde uygulamasına tabi tutulmayan grup.

**Kontrol Gap (KG) Grubu:** Siyatik sinir kesisi yapılan grup.

**Obez Gap (OG) Grubu:** Siyatik sinir kesisi yapılan grup.

**Kontrol Melatonin (KMT) Grubu:** Hiçbir cerrahi işleme tabi tutulmayıp, i.p. melatonin uygulanan grup.

**Obez Melatonin (OMT) Grubu:** Hiçbir cerrahi işleme tabi tutulmayıp, i.p. melatonin uygulanan grup.

**Kontrol Melatonin Gap (KMTG) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben i.p. melatonin uygulanan grup.

**Obez Melatonin Gap (OMTG) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben i.p. melatonin uygulanan grup.

**Kontrol Leptin (KLT) Grubu:** Hiçbir cerrahi işleme tabi tutulmayıp, i.p. leptin uygulanan grup.

**Obez Leptin (OLT) Grubu:** Hiçbir cerrahi işleme tabi tutulmayıp, i.p. leptin uygulanan grup.

**Kontrol Leptin Gap (KLTG) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben i.p. leptin uygulanan grup.

**Obez Leptin Gap (OLTG) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben i.p. leptin uygulanan grup.

**Kontrol ALCAR (KAC) Grubu:** Hiçbir cerrahi işleme tabi tutulmayıp, i.p. ALCAR uygulanan grup.

**Obez ALCAR (OAC) Grubu:** Hiçbir cerrahi işleme tabi tutulmayıp, i.p. ALCAR uygulanan grup.

**Kontrol ALCAR Gap (KACG) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben i.p. ALCAR uygulanan grup.

**Obez ALCAR Gap (OACG) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben i.p. ALCAR uygulanan grup.

**Kontrol ABS (KABS) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben diseksiyon alanına direkt ABS uygulanan grup.

**Obez ABS (OABS) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben diseksiyon alanına direkt ABS uygulanan grup.

**Kontrol PZP (KPZP) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben diseksiyon alanına direkt PZP uygulanan grup.

**Obez PZP (OPZP) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben diseksiyon alanına direkt PZP uygulanan grup.

**Kontrol MC (KMC) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben diseksiyon alanına direkt MC uygulanan grup.

**Obez MC (OMC) Grubu:** Siyatik sinir diseksiyonunu takiben diseksiyon alanına direkt MC uygulanan grup.

Çalışma gruplarından;

Bir ml hacim içerisinde olmak üzere melatonin grubundaki deneklere 21 gün boyunca günlük 50 mg/kg i.p. melatonin (Sigma-Aldrich), leptin grubundaki deneklere 21 gün boyunca günlük 1 mg/kg i.p. leptin (Sigma-Aldrich), asetil –L-karnitin grubundaki deneklere 6 hafta boyunca günlük 50 mg/kg i.p. ALCAR (Sigma-Aldrich) verildi. ABS, PZP ve *Momordica charantia* grubundaki deneklere ise cerrahi işlem sonrasında kollajen tüp içerisine bir ml sırasıyla ABS (Ankaferd İlaç Kozmetik A.Ş.), PZP ve *Momordica charantia* özütü enjekte edildi.

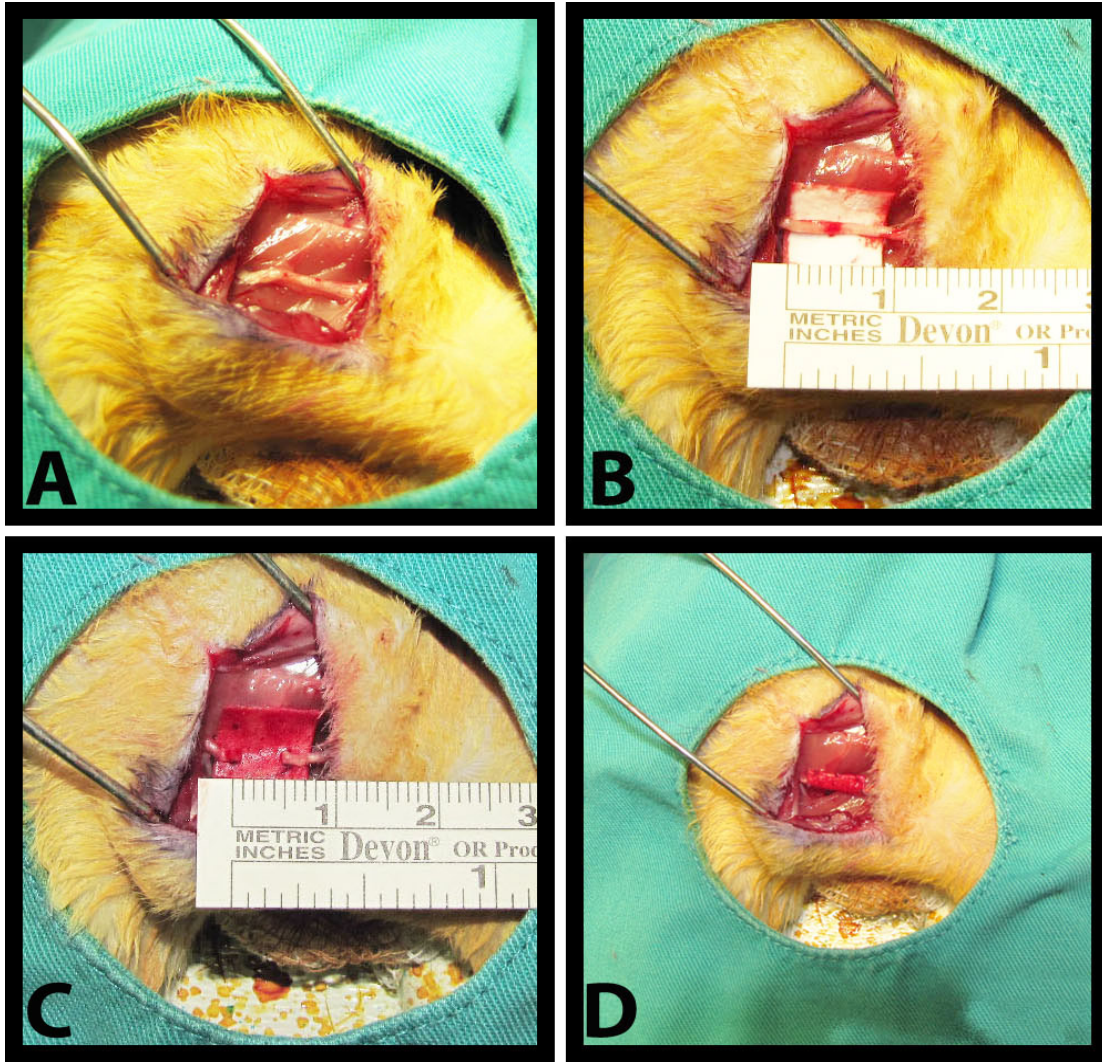
*Momordica charantia* özütü için, olgun *Momordica charantia* meyveleri Samsun ili Çarşamba ilçesinde bir meyve bahçesinden 2010 yılı Temmuz ayında satın alınarak meyve türü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Botanik Enstitüsü'ne tanımlattırıldı. 500 g *Momordica charantia* meyvesi 500 g zeytinyağına eklendi ve 30 gün beklendi. 30 günün sonunda *Momordica charantia* meyvelerinin zeytinyağı içinde tam olarak çözüldüğü görüldü. Elde edilen solüsyon ince elekten süzülerek santrifüj edildi. Santrifüj sonrası yağ kısmı ayrılarak kullanıma kadar -80 C<sup>0</sup>'de saklandı.

### 3. 2. Cerrahi İşlemler

Çalışmadaki tüm cerrahi işlemler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Gap grubuna ait denekler ketamin – ksilazin karşımı ile anestezi altına alınarak operasyon

masasına sabitlendi. Sonrasında sağ bacakları tıraş edilerek gluteal bölgeden ince bir insizyonla cilt açıldı. Biceps femoris kası disseke edilerek siyatik sinire ulaşıldı. Sinirin dallanma bölgesinden 10 mm yukarısına siniri arkadan saracak şekilde sığır kaynaklı kollajen membran (Epiguide, Riemser Inc., Almanya) yerleştirildi ve 9.0 prolen iplikle membranın her iki ucu epinöryuma dikildi. Kollajen membranın sinire sabitlenmesi tamamlandıktan sonra sinir kesisi ile 5mm'lik gap oluşturuldu. Devamında serbest sinir uçları da epinöryumdan membrana dikilerek sabitlendi. Bu sayede her denekte standart uzunlukta gap oluşumu sağlandı. Son olarak tüp şeklinde katlanan kollajen membranın uçları da dikilerek gap bölgesi kapatıldı (Şekil 13). Operasyonu takip eden 90. günde sıçanlar sakrifiye edilerek sinir rejenerasyonunun histolojik, stereolojik, elektron mikroskopik ve elektrofizyolojik değerlendirmeleri yapıldı.



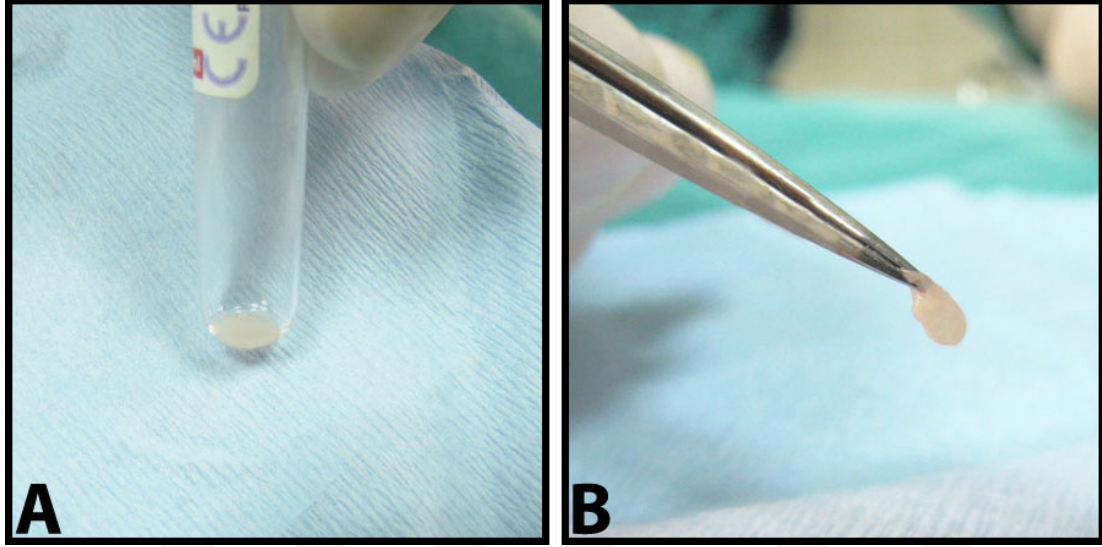


**Şekil 13:** Siyatik sinire uygulanan cerrahi işlemler. Sinirin görünür hale getirilmesini (A) takiben membranın sinirin arkasına yerleştirilerek sinire sabitlenmesi (B). 5 mm gap oluşturulmuş sinirin etrafına kollajen membranın tüp şeklinde dikilmesi (C ve D).

### 3. 3. PZP'nin Hazırlanması

CBC ölçümlerine göre sıçanlarda periferik kanda ortalama 500.000 ile 700.000 arasında platelet bulunmaktadır (Piskin ve ark., 2009). PZP grubuna ait deneklerden anestezi altında 2 ml intrakardiyak kan alınarak EDTA' lı tüplere aktarıldı. Devamında tüpler yedi dakika boyunca 1100 rpm'de ALC-PK 130 (PK 130, Monzeerre, Italy) cihazıyla santrifüj edildi. 600-700 µl'lik trombosit zengin üst kısım ayrıştırılarak başka bir tüpe aktarıldı ve trombosit ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçümlerde plazmanın trombosit yoğunluğunun 1.100.000 – 1.300.000 trombosit/mm<sup>3</sup> olduğu görüldü. Plazma tekrar altı dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüj edilerek

trombositlerin dibine çökmesi sağlandı. Trombosit içeriği düşük olan üst sarı plazma kısmı uzaklaştırılarak yaklaşık 200 µl'lik trombosit elde edilmiş oldu. Tekrar yapılan CBC ölçümlerinde elde edilen plazmanın trombosit yoğunluğunun 2.500.000 - 3.000.000 trombosit/mm<sup>3</sup> olduğu görüldü. Son olarak plazmaya 20 µl kalsiyum glibiyonat eklenerek 3-6 dakika beklendi ve PZP'nin jel hale dönüşümü sağlandı (Şekil 14).



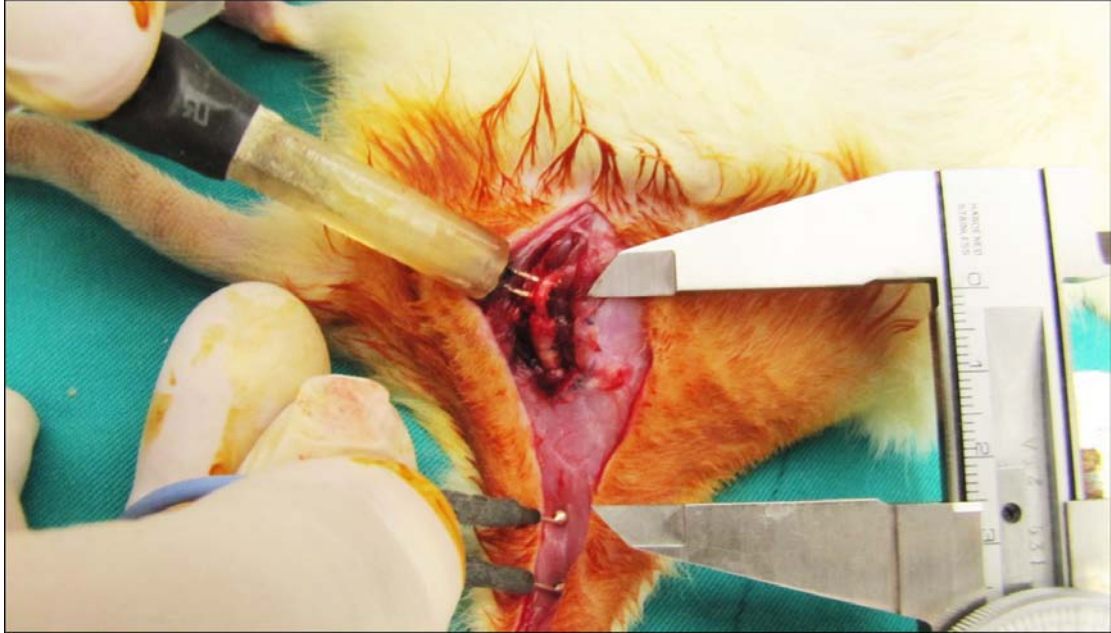
**Şekil 14:** PZP'nin hazırlanışı. Santrifüj sonrası tüp içerisinde bulunan PZP'nin (A) kalsiyum glibiyonat eklenerek jel formuna dönüştürülmesi (B).

### 3. 4. Elektrofizyolojik Analizler

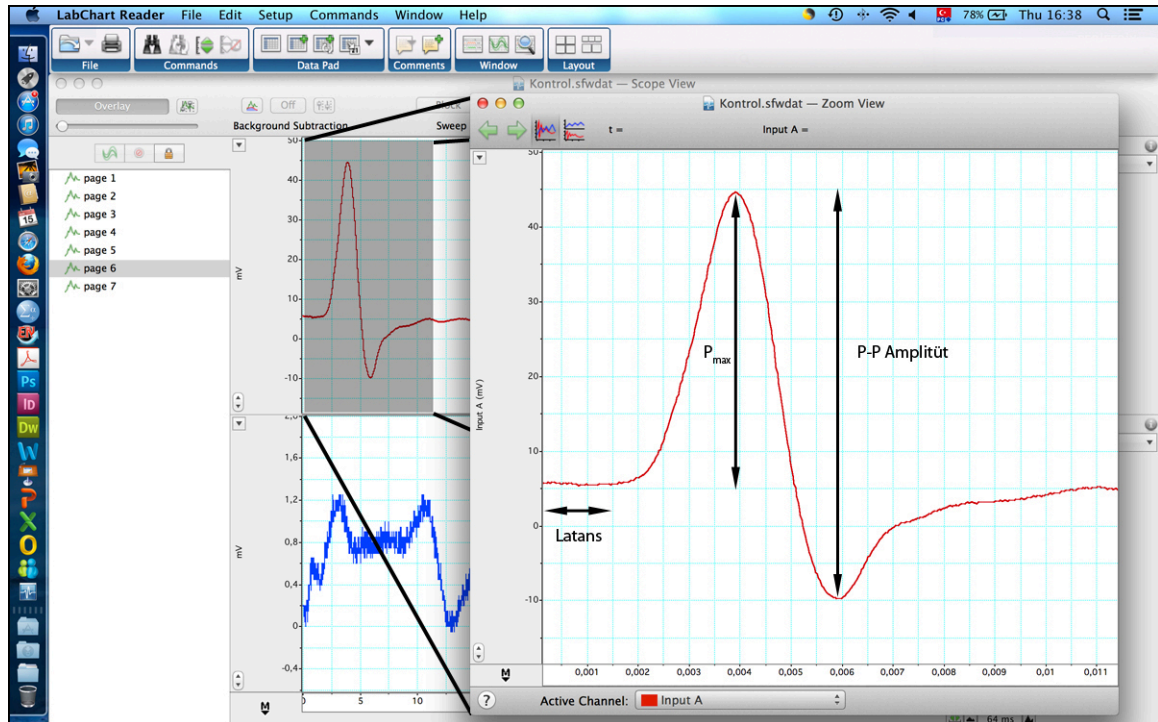
Elektrofizyolojik analizler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizioloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Elektromiyografi (EMG) testleri için PowerLab 4SP (AD Instruments, Sydney, Australia) cihazı ve Scope (ver. 3.7.2, AD Instruments) programı kullanıldı.

Operasyonu takip eden 90. günde tüm gruplara ait sıçanların, sakrifiye edilmeden önce elektrofizyolojik analizleri yapıldı. Bu amaçla intraperitoneal anestezi altında siyatik sinirler siyatik çentikten popliteal fossya kadar diseke edilerek görünür hale getirildi ve çevre bağ dokudan serbestlendi. Uyarı veren kanca elektrot siyatik çentikten yaklaşık 10 mm distale yerleştirildi. Toprak elektrotlar ise uyarı elektrotuna 2,5 cm mesafede gastrokinemus kası yüzeyine aralarında bir cm mesafe olacak şekilde yerleştirildi (Şekil 15). 0,01 mV ile 10 mV arasında uyarı voltajı uygulanarak gastroknemius kası birleşik kas aksiyon potansiyelleri ölçüldü. Aksiyon potansiyeli

eğrilerinde uyarıdan defleksiyonun başladığı zamana kadar geçen süre (latans) ile oluşan potansiyelin tepe-tepe amplitütü (p-p amplitüt) ölçüldü. Her bir denek için üçer adet aksiyon potansiyeli eğrisi çizdirilerek ortalaması alındı ve bu değerler istatistiksel olarak birbirleri ile karşılaştırıldı (Şekil 16).



Şekil 15: Siyatik sinir ve kasta elektrofizyolojik kayıtların alınması.



Şekil 16: EMG kayıtlarında değerlendirilen parametreler görülmektedir.

### 3. 5. Histolojik İşlemler

Elektrofizyolojik ölçümlerin ardından sakrifiye edilen deneklerden elde edilen siyatik sinir dokularının elektron mikroskobik takipleri yapıldı.

#### 3. 5. 1. Elektron Mikroskobik Takip İşlemi

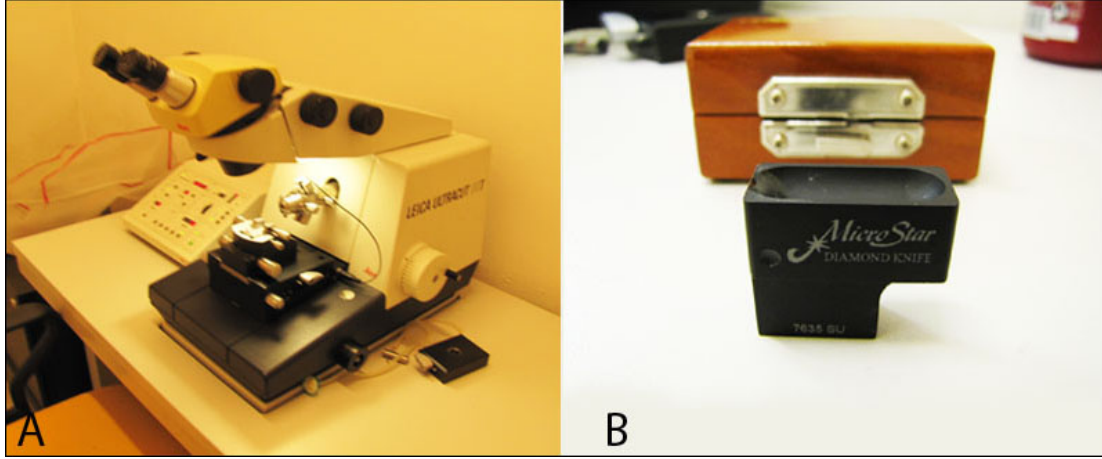
Denekler anestezi altında iken açılan siyatik sinir üzerine %5'lik gluteraldehit damlatıldı ve ardından sinir dokuları çıkarıldı. Daha sonra;

- %5'lik Gluteraldehit solüsyonu içerisinde 1 saat bekletildi.
- Süre sonunda 4x15 dakika Milloning tamponuyla yıkandı.
- Tamponla yıkamanın ardından %1 'lik osmium tetraoksit içerisinde 1,5 saat karanlık ortamda bekletildi.
- 4x15 dakika Milloning tamponuyla tekrar yıkandı ve dehidratasyon işlemine geçildi.

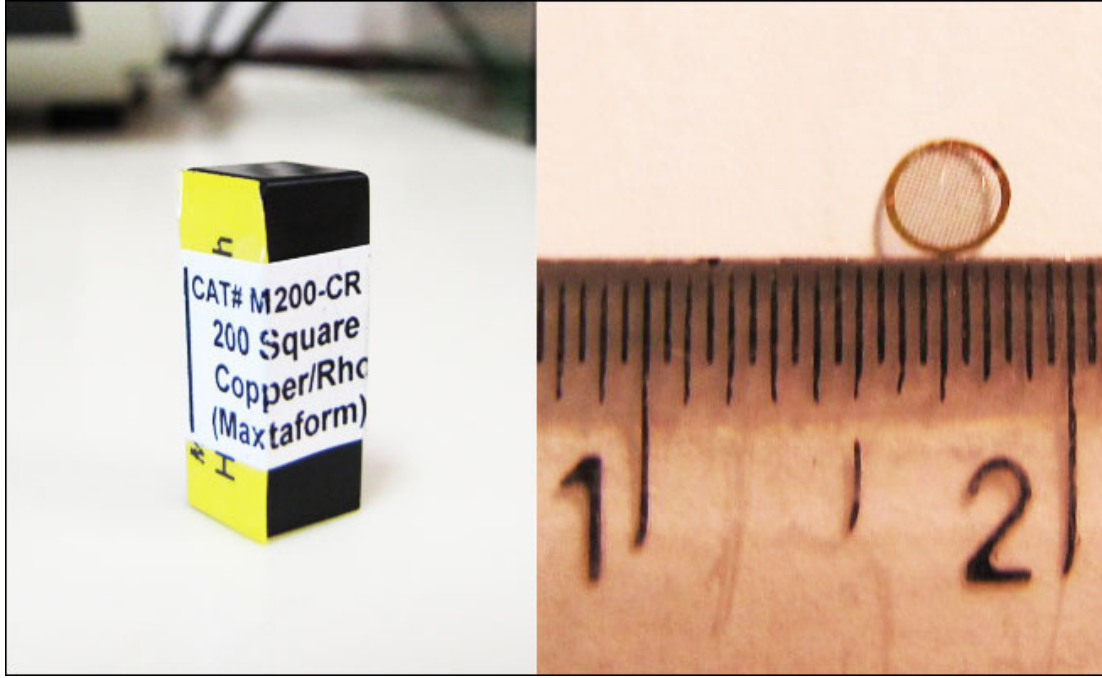
Dehidratasyon için;

- %50'lik asetonda 15 dakika,
- %75'lik asetonda 15 dakika,
- %95'lik asetonda 15 dakika,
- %100'lük asetonda 20 dakika,
- %100'lük asetonda 20 dakika bekletildi. Devamında;
- Propilen oksitte 20 dakika,
- Propilen oksitte 20 dakika,
- %50 Propilen oksit + %50 Araldit karışımında 1 saat,
- %100 Aralditte 1 saat boyunca infiltrasyon işlemine tabi tutuldu.

Bu süre sonunda silikon gömme kalıbı içerisinde bloklanan dokular 45 °C'deki etüve yerleştirildi ve her 30 dakikada bir 5 °C'lik ısı artışı yapılarak 62 °C'ye ulaşıldı. 62 °C'de 48 saat bekletilerek polimerizasyonu sağlanan plastik bloklardan elmas bıçakla ultramikrotom (Leica Ultracut UCT, Leica Microsystems GmbH, Almanya) yardımı ile 70 nm ve 500 nm kalınlığında kesitler alındı (Şekil 17). 70 nm kalınlığındaki kesitler 200 mesh bakır grid üzerine alınarak elektron mikroskobik analiz için uranil asetat – kurşun sitrat ile boyandı (Şekil 18). 500 nm kalınlığındaki kesitler ise cam lam üzerine alınarak %1'lik toluidin mavisi ile boyandı. Boyanan ince ve yarı ince kesitlerde sırasıyla elektron mikroskobunda miyelinsiz akson sayısı ışık mikroskobunda ise miyelinli akson sayısı, akson alanı ve miyelin kılıf kalınlığı ölçümleri stereolojik metotlar kullanılarak yapıldı.



**Şekil 17:** Plastik kesitlerden ince ve yarı ince kesitlerin alınmasında kullanılan ultramikrotom (A) ve elmas bıçak (B) görülmekte.



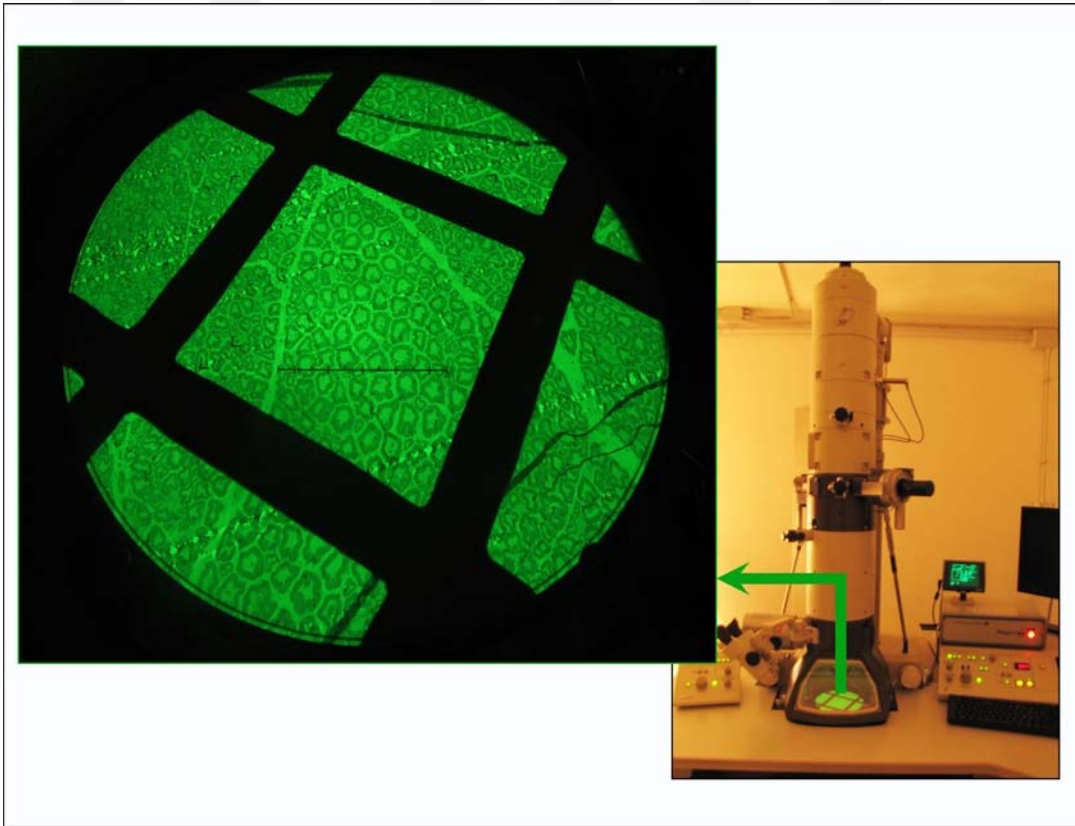
**Şekil 18:** İnce kesitlerin elektron mikroskobik analizlerinde kullanılan 200 mesh bakır grid.

### 3. 5. 2. Stereolojik Analizler

İnce kesitlerin elektron mikroskobundaki analizleri İtalya Torino Üniversitesi Cavalieri Sinirbilimleri Enstitüsü laboratuvarlarında bulunan dijital transmisyon elektron mikroskobunda (JEM-1010, JEOL, Tokyo, Japan) yapıldı. Analiz için stereolojik metotlardan parçalama metodu kullanıldı. Bu amaçla uranil asetat-kurşun sitrat ile boyanan gridler elektron mikroskobuna yerleştirildi. Grid meshlerinden sinir

doku içerenler 400'lük büyütmede sayıldı. Bir sinir doku kesitinin ortalama 18 – 26 meshlik alanla kesiştiği görüldü. Pilot çalışmaya göre istatistiksel olarak kabul edilebilir bir hata katsayısı hassasiyetine ulaşabilmek için her meshten iki farklı alan örneklenmesi gerektiği tespit edildi. Her bir alandaki miyelinsiz aksonlar 8.000'lik büyütmede tarafsız sayım çerçevesi kullanılarak sayıldı. Belirlenen bu tarafsız stereolojik yaklaşım tüm gruplara ait sinir doku örneklerine uygulandı (Şekil 19). Sayım işlemi tamamlandıktan sonra sinir fasikülündeki toplam akson sayısı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

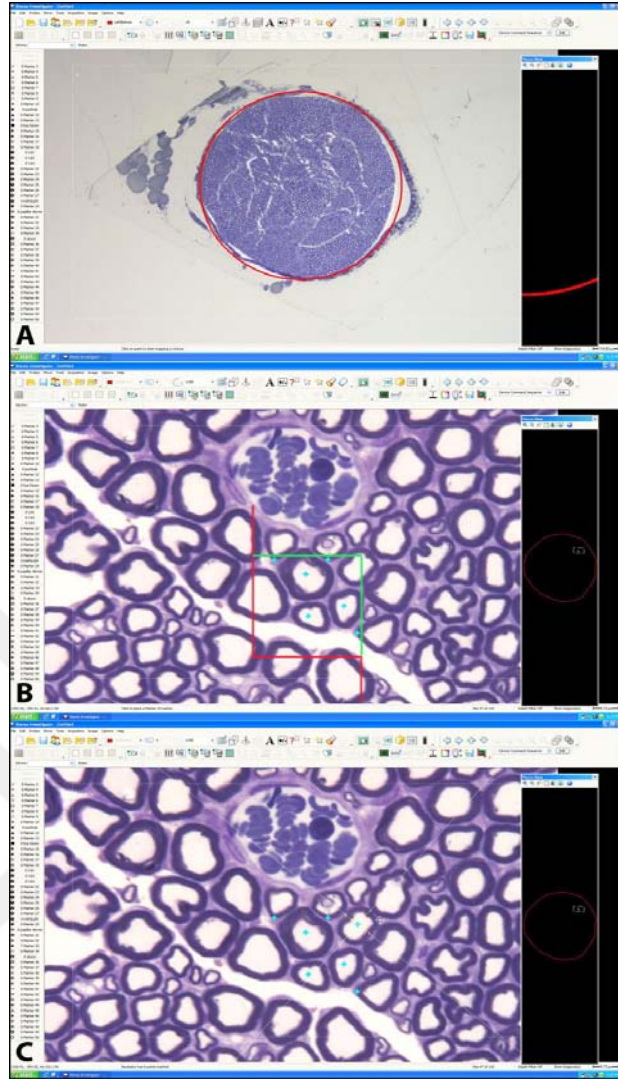
$$\sum \text{Sayı}_{\text{Hesaplanan}} = \frac{\text{Alan}_{\text{Mesh}}}{2 \times \text{Alan}_{\text{S,Çerçevesi}}} \times \text{Sayı}_{\text{Örneklenen Mesh}} \times \text{Alan}_{\text{Fasikül}} \times \sum \text{Akson sayısı}_{\text{Sayılan}}$$



**Şekil 19:** Elektron mikroskobunda sayım işlemi. 400'lük büyütmede mikroskop ekranında kare şeklindeki bir mesh ve içerisindeki miyelinli aksonlar görülmekte. Öncelikle ilgili mesh içerisinde örneklenecek alan belirlenir. Devamında büyütme artırılarak miyelinsiz aksonlar görünür hale getirildikten sonra bilgisayar ekranındaki sayım çerçevesi kullanılarak sayımları yapılır.

Yarı ince kesitlerin ışık mikroskopik analizleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında bulunan bilgisayar destekli stereoloji çalışma istasyonunda (Stereoinvestigator 9.0. MicroBrieldField; Colchester; USA) gerçekleştirildi. Adı geçen çalışma istasyonu kamera, bilgisayar, mikroskop ve yazılımdan oluşmaktadır. Miyelinli akson sayımı için yine parçalama metodu kullanılırken akson alanı ve miyelin kılıf kalınlığı ölçümleri için nükleatör metodu kullanıldı. Bu amaçla toluidin mavisi ile boyanmış yarı ince kesitler mikroskoba yerleştirildi. Stereoinvestigator yazılımı kullanılarak bilgisayar yardımıyla 4'lük büyütmede sinir fasikülünün etrafı çevrelendi. Daha sonra 63'lük büyütmede pilot çalışmaya göre belirlenmiş parametrelere göre alan örnekleme yapılarak her bir örneklenmiş alanda tarafsız sayım çerçevesiyle miyelinli aksonlar sayıldı. Bunun için 60 µm x 60 µm adım aralığı ve 25 µm x 25 µm tarafsız sayım çerçevesi ölçüleri kullanıldı. Dolayısıyla parçalama metodu gereğince her 3600 µm<sup>2</sup>'lik alandan 625 µm<sup>2</sup>'lik bir alan örneklenmiş oldu. Kabul edilebilir hata katsayısı sınırlarına ulaşmak için bu parametrelerin yeterli olduğu gözlemlendi. Ayrıca sayım yapılan her adımda tarafsız sayım çerçevesinin sağ üst köşesine değen en büyük çaplı aksonda nükleatör metoduyla akson alanı ve miyelin kılıf kalınlığı ölçümü yapıldı (Şekil 20). Miyelinli akson sayımlarından elde edilen değerler aşağıdaki formülde yerine koyularak bir sinirdeki toplam miyelinli akson sayısı hesaplandı.

$$\text{Toplam miyelinli akson sayısı} = \frac{3600}{625} \times \text{Sayı}^{\text{örneklenen Alan}} \times \text{Alan}_{\text{Fasikül}} \times \sum \text{Tanecik}_{\text{Sayılan}}$$



**Şekil 20:** Işık mikroskobunda Stereoinvestigator yazılımı kullanılarak sayım işlemi. Sayım için 4'lük büyütmede sinir fasikülünün etrafının çevrenmesi (A). Örneklenen bir alanda 63'lük büyütmede sayım çerçevesi kullanılarak miyelinli akson sayımının yapılması (B). Aynı alanda nükleatör metodu ile bir aksonda akson alanı ve miyelin kılıf kalınlığı ölçümü (C).

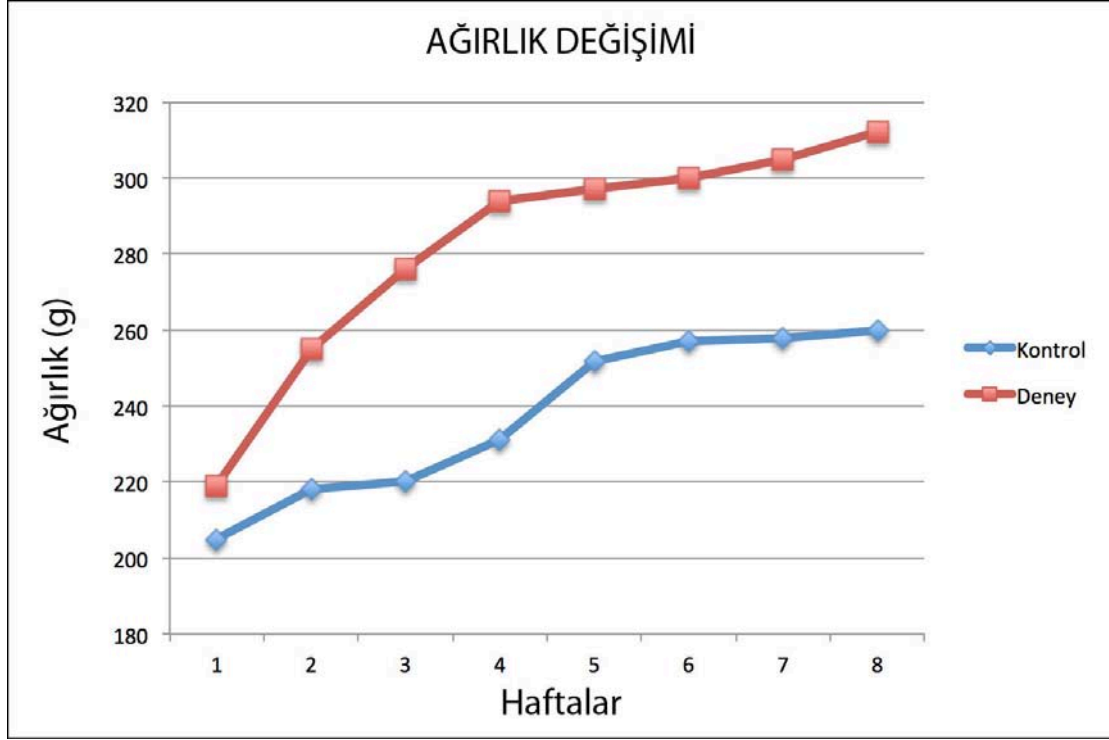
### 3. 6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 21.0 for Mac (IBM Corporation) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında One Way ANOVA (Tukey Post-Hoc Test) testi kullanıldı ve 0.05 anlamlılık derecesi (p) baz alındı.



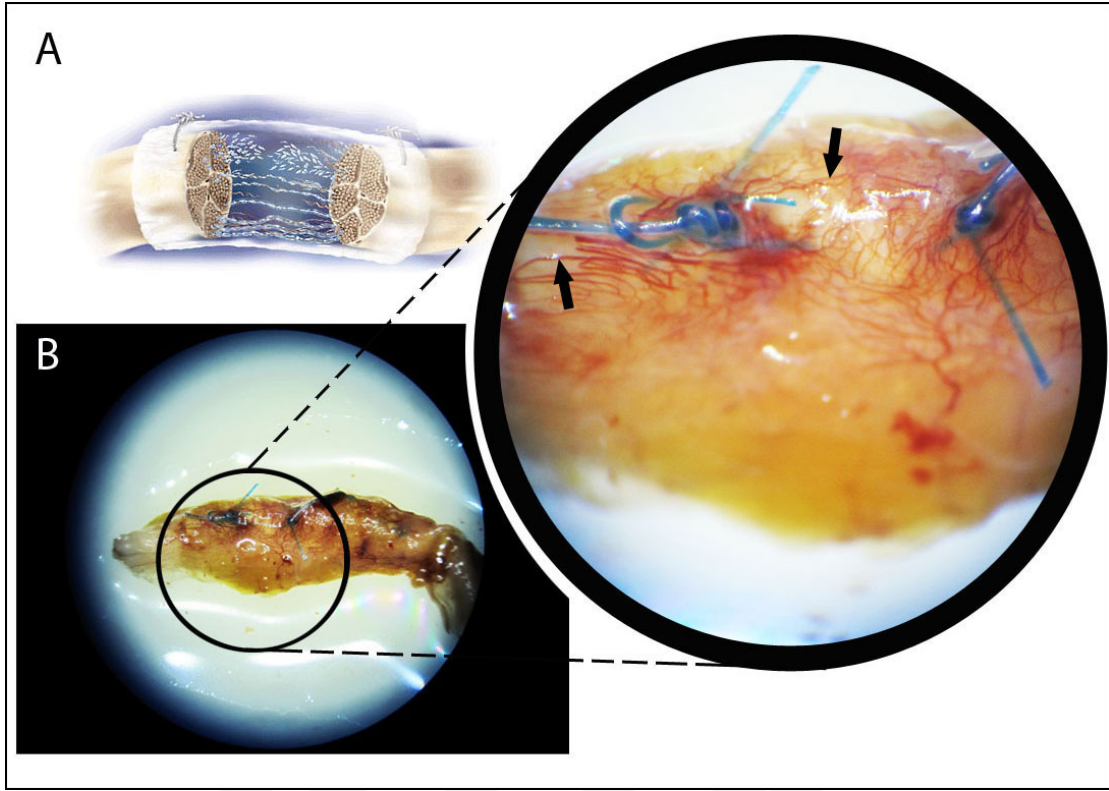
#### 4. BULGULAR

Deney ve kontrol grubuna ait deneklerin sekiz hafta boyunca kilo alımları izlendi. YYD ile beslenen deney grubuna ait deneklerin kontrol grubu deneklerine göre daha hızlı kilo aldıkları gözlemlendi (Şekil 21). Sekiz hafta sonunda her bir denneğin BKİ hesaplaması yapıldı ve deney grubuna ait sıçanlarda deneysel obezite modelinin oluştuğu gözlemlendi.



Şekil 21: Kontrol ve deney grubu deneklerine ait ağırlık artış grafiği.

Deney süresi sonunda deneklerden çıkarılan sinir örneklerinden gap oluşturulan gruplara ait örneklerde stereo mikroskopla yapılan makroskopik incelemede, gap etrafına dikilen kollajen membran içinde yoğun damarlanma dikkat çekti (Şekil 22). Bu durum kollajen membranın rejenere olan bir sinirde akson filizlerine öncülük yapacak tüp şeklinde bir mikro çevre oluşturmanın yanında bağ doku infiltrasyonuna imkan sağlayacak ve damarlanmaya iskelet oluşturacak bir durum sergilemesi açısından da diğer sentetik silikon tüplere olan üstünlüğüne işaret etmektedir.

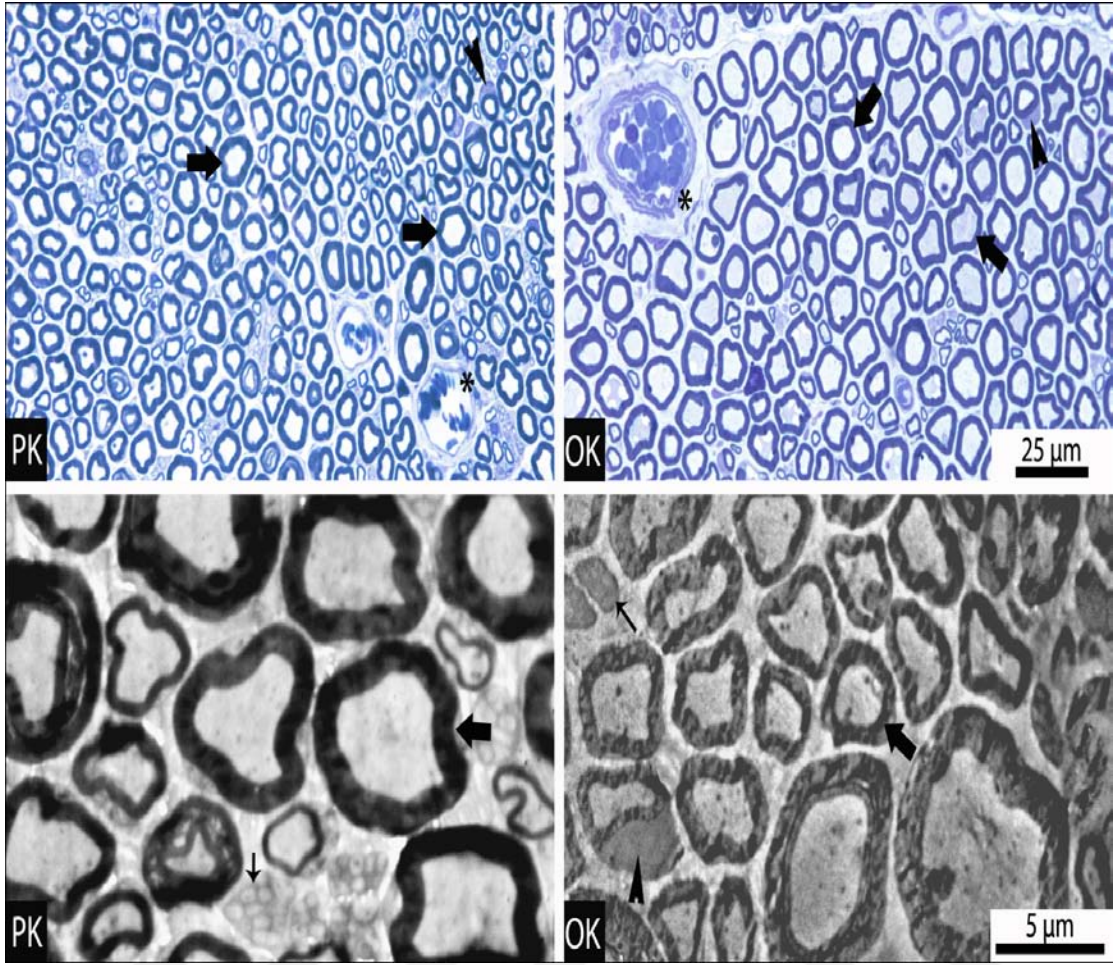


**Şekil 22:** Gap oluşturulan sinir bölgesinin etrafına kollajen membran dikilmesinin şematize edilmiş görüntüsü (A) ile postoperatif 90. günde denekten çıkartılmış şeklinin stereo mikroskopta görünümü (B). Daha büyük büyütmede kollajen membran içine penetre olmuş yoğun damarlanmalar izlenmekte (Okular).

#### 4. 1. Obezite Bulguları

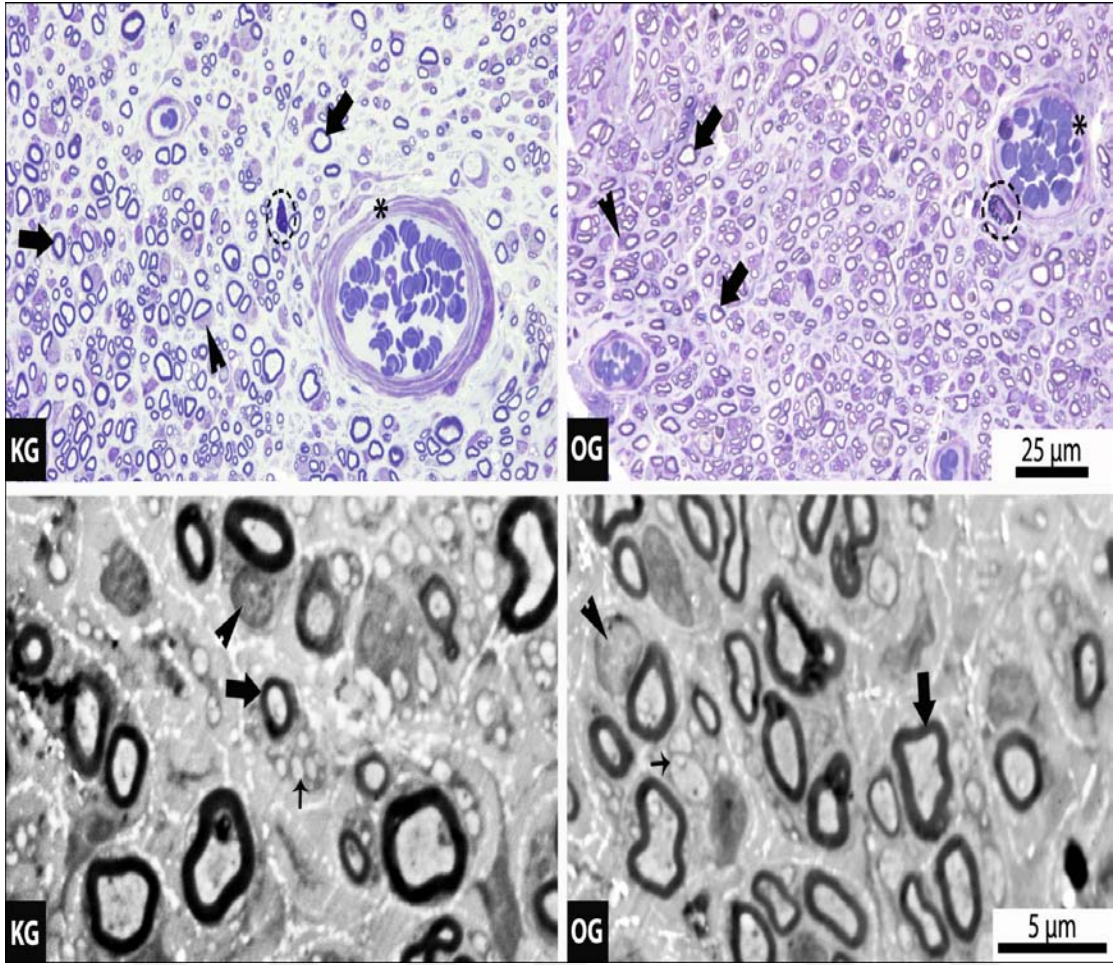
Kontrol ve obez grubu deneklerine ait örnekler üzerinde yapılan analizlerden elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir.

Kontrol ve obez grubu deneklerine ait sinir doku örneklerinin resin bloklarından elde edilen ince ve yarı ince kesitlerde elektron mikroskobu ve ışık mikroskobunda sinir kesitlerinin monofasiküler yapıda olması ilk dikkat çeken özellikler arasındaydı. Sinire ait bağ doku yapılanması düzgün ve sağlıklı bir görünüm sergilemekteydi. Genel olarak miyelinli aksonlar çoğunlukta olup miyelin kılıfların sınırları düzenliydi. Miyelinli aksonlar arasında yerleşik miyelinsiz akson kümeleri de belirgin sitoplazmik sınırları ve mitokondri içerikleriyle düzenli görünümdeydi. Yine Schwann hücreleri aksonların etrafında belirgin sitoplazmik sınırları ve ökromatik çekirdekleriyle sağlıklı görünümleriyle izlendi. Ayrıca sinir doku içerisindeki bağ dokuda yerleşik damarlanmalar da oldukça belirgin olarak göze çarpmaktaydı (Şekil 23).



**Şekil 23:** Kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskobik görüntümler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince ok miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldızlar ise bağ dokuda yerleşik kan damarlarını göstermektedir).

Gap oluşturulan gruplardan hem kontrol hem de obez grubuna ait deneklerin sinir doku örneklerinde çok sayıda küçük çaplı miyelinli aksonun varlığı dikkat çekiciydi. Özellikle obez gruba ait örneklerde bu küçük çaplı miyelinli akson sayısındaki artış çok belirgindi. Miyelinli aksonların arasında yerleşik miyelinsiz aksonların gap oluşturulmayan gruplara kıyasla daha seyrek yerleşimli ve daha az kümelenmiş durumları göze çarpıyordu. Yine gap oluşturulmayan gruplara kıyasla sinire ait bağ dokuda yerleşik daha fazla sayıda ve daha geniş çaplı damarlar ile aktif makrofajlar gözlemlendi. Schwann hücreleri ise normal görünümdeydi (Şekil 24).



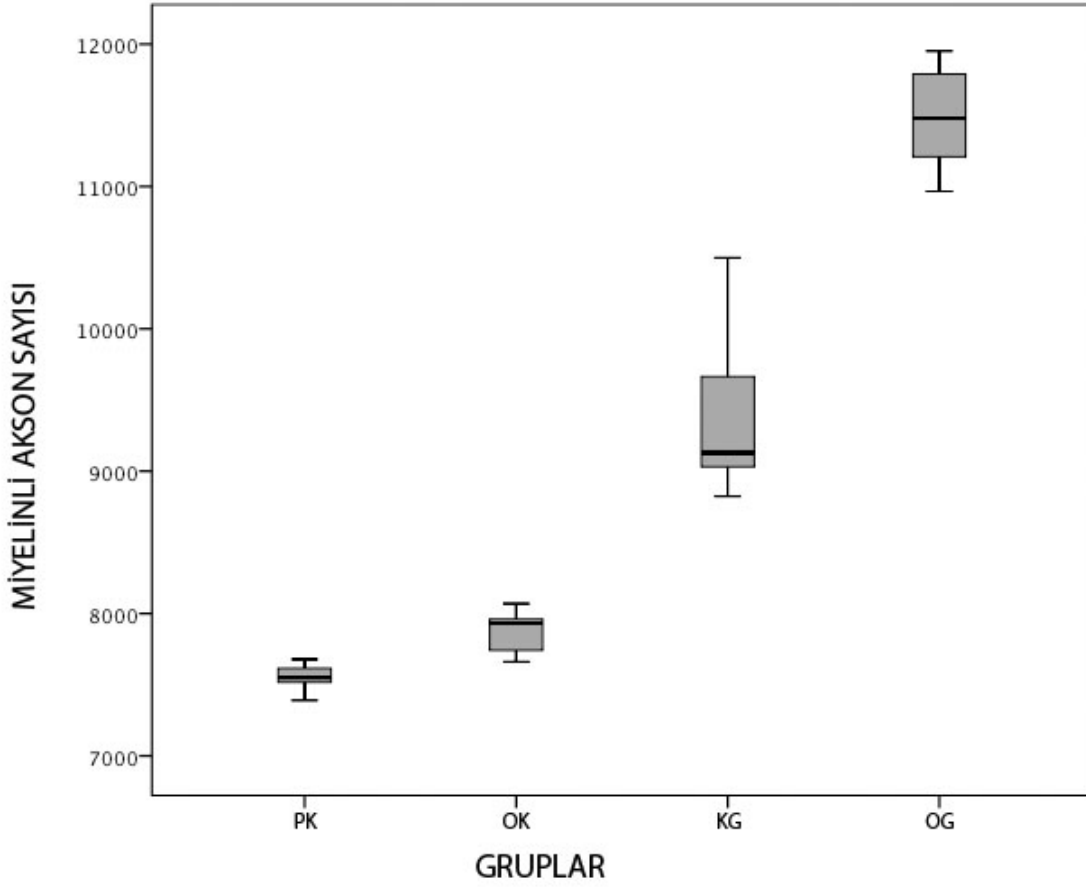
**Şekil 24:** Gap oluşturulan kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskobik görüntümler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince oklar miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldızlar bağ dokuda yerleşik kan damarlarını, kesik çizgili daire ise mast hücrelerini göstermektedir).

#### 4. 1. 1. Miyelinli Akson Sayısı

Miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile OK grubu arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). PK ile KG ve PK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KG ve OK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ) (Şekil 25).

**Tablo 2:** Kontrol ve obez gruplarına ait miyelinli akson sayıları (OSH: Ortalama Standart Hata).

	<b>MİYELİNLİ AKSON SAYISI (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	7549,83 ± 48,61	0,01
<b>OK</b>	7872,76 ± 74,86	0,01
<b>KG</b>	9430,10 ± 301,26	0,06
<b>OG</b>	11479,69 ± 181,09	0,03



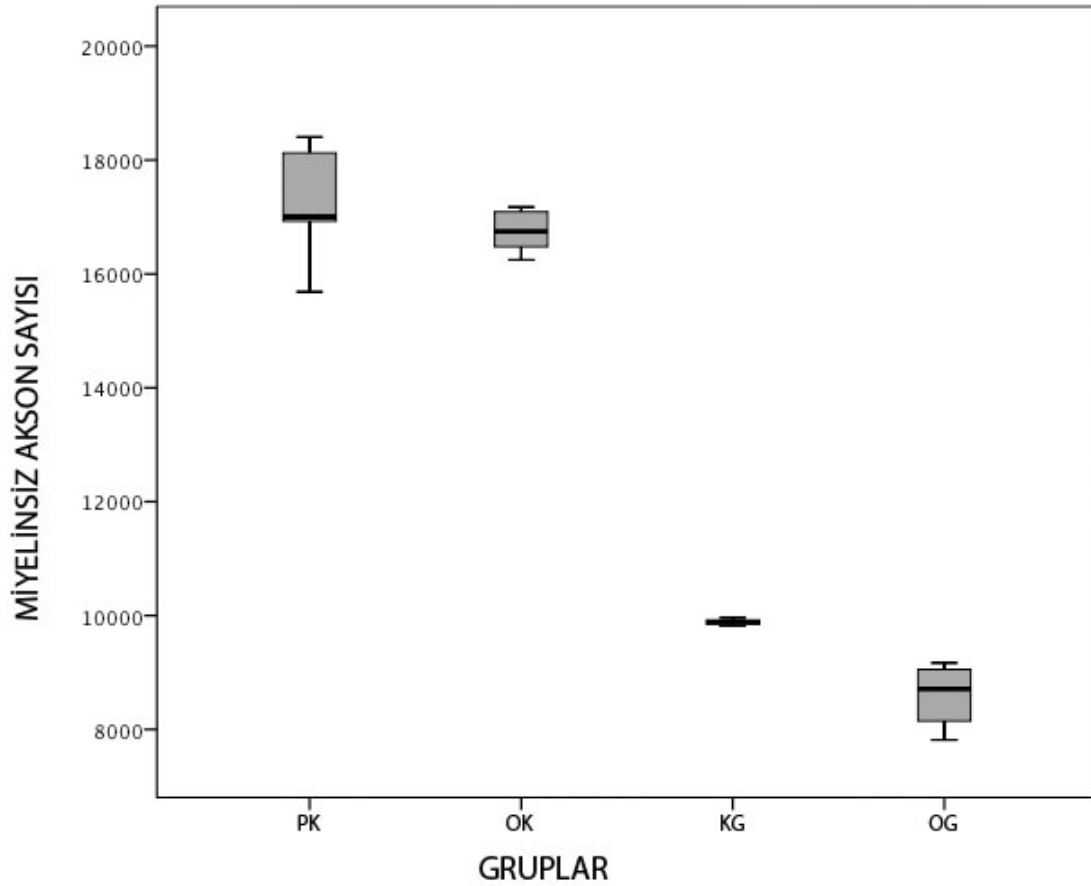
**Şekil 25:** Kontrol ve obez gruplarına ait miyelinli akson sayıları.

#### 4. 1. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı

Miyelinsiz akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile OK grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). PK ile KG ve PK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). OK ile KG ve OK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile OG grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 26).

**Tablo 3:** Kontrol ve obez gruplarına ait miyelinsiz akson sayıları.

	<b>MİYELİNSİZ AKSON SAYISI (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	17228,49 ± 485,43	0,05
<b>OK</b>	16748,49 ± 176,25	0,01
<b>KG</b>	9886,03 ± 29,77	0,04
<b>OG</b>	8600,47 ± 298,11	0,05



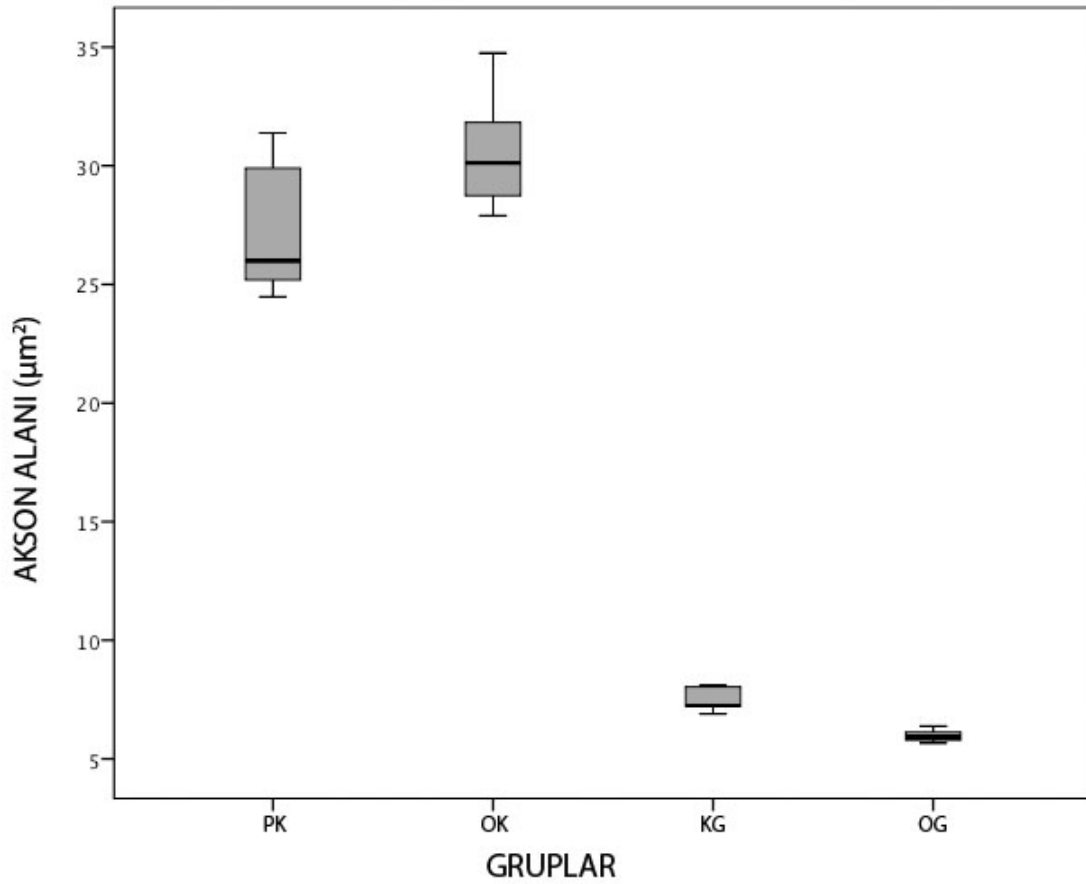
**Şekil 26:** Kontrol ve obez gruplarına ait miyelinsiz akson sayıları.

#### **4. 1. 3. Akson Alanı**

Miyelinli akson alanı bakımından istatistiksel olarak; PK ile OK grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KG ve PK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). OK ile KG ve OK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile OG grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Şekil 27).

**Tablo 4:** Kontrol ve obez gruplarına ait miyelinsiz akson alanları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON ALANI (<math>\mu\text{m}^2</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	27,39 $\pm$ 1,36	0,09
<b>OK</b>	30,57 $\pm$ 1,040	0,07
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 0,23	0,06
<b>OG</b>	5,97 $\pm$ 0,12	0,04



**Şekil 27:** Kontrol ve obez gruplarına ait miyelinsiz akson alanları.

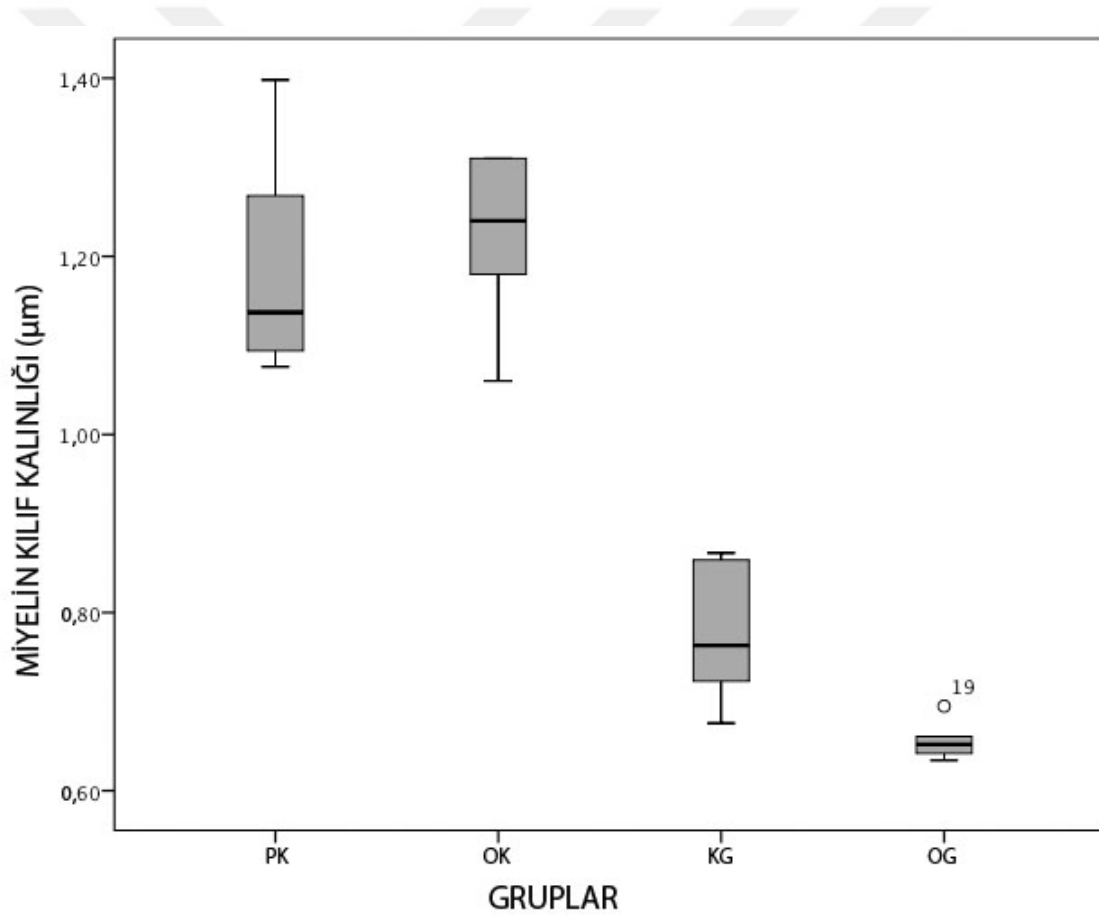
#### **4. 1. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı**

Miyelin kılıf kalınlığı bakımından istatistiksel olarak; PK ile OK grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KG ve PK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). OK ile KG ve OK ile OG

grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KG ile OG grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Şekil 28).

**Tablo 5:** Kontrol ve obez gruplarına ait miyelin kılıf kalınlıkları.

	<b>MİYELİN KILIF KALINLIĞI (<math>\mu\text{m}</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,19 $\pm$ 0,06	0,10
<b>OK</b>	1,22 $\pm$ 0,03	0,07
<b>KG</b>	0,77 $\pm$ 0,03	0,09
<b>OG</b>	0,65 $\pm$ 0,01	0,03



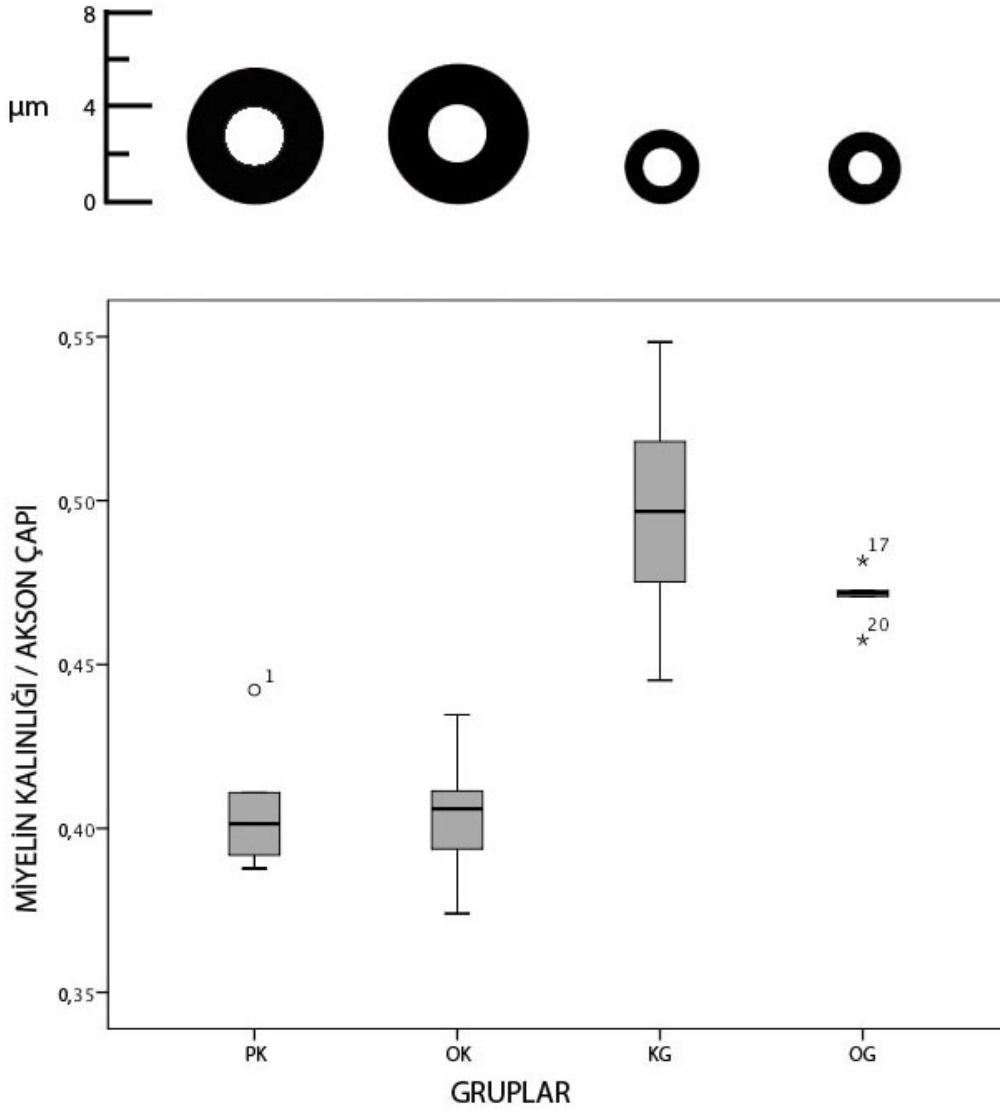
**Şekil 28:** Kontrol ve obez gruplarına ait miyelin kılıf kalınlıkları.

#### 4. 1. 5. Miyelin Kalınlığı / Akson Çapı Oranı

Miyelin kalınlığı/Akson çapı oranları bakımından istatistiksel olarak; PK ile OK grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). PK ile KG ve PK ile OG



grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). OK ile KG ve OK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KG ile OG grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Şekil 29).



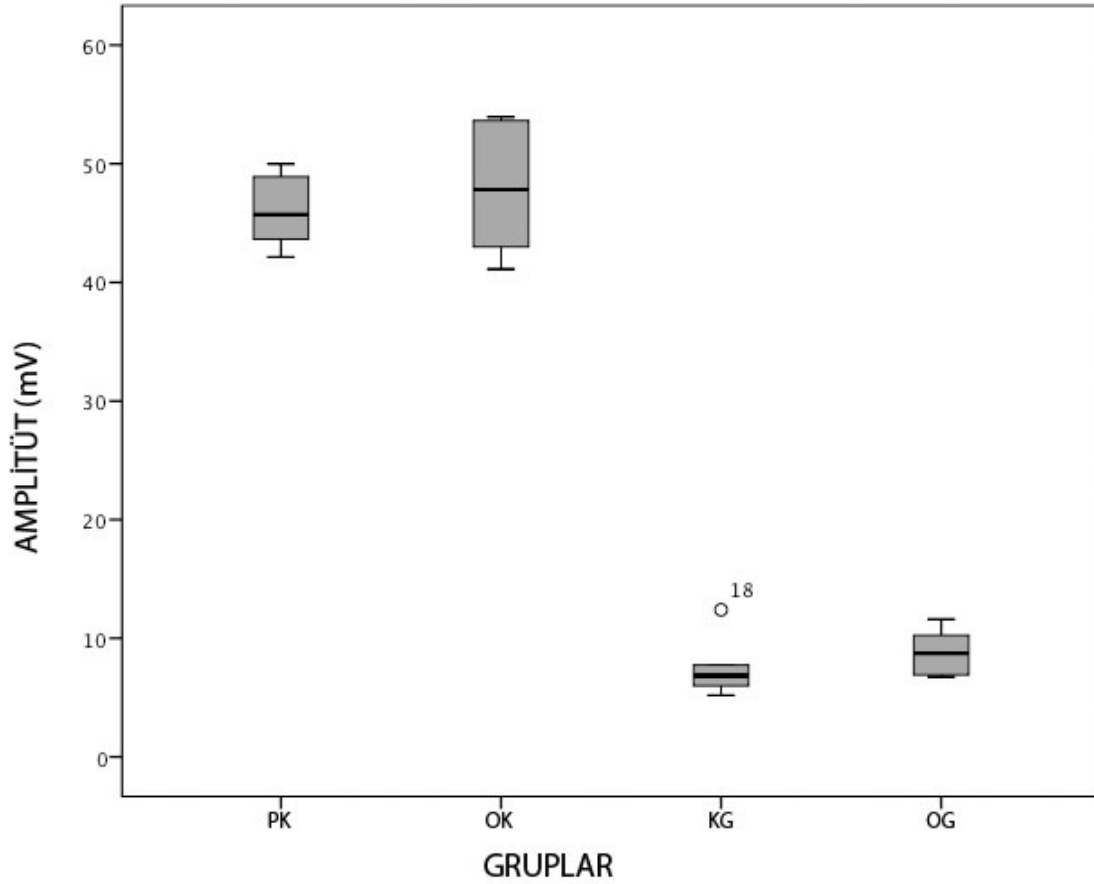
Şekil 29: Kontrol ve obez gruplarına ait miyelin kalınlığı/akson çapı oranları.

#### 4. 1. 6. Amplitüt

Amplitüt değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile OK grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). PK ile KG ve PK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). OK ile KG ve OK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KG ile OG grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Şekil 30).

**Tablo 6:** Kontrol ve obez gruplarına ait Amplitüt değerleri.

	<b>AMPLİTÜT (mV) (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	46,02 ± 1,22	0,04
<b>OK</b>	47,89 ± 2,41	0,06
<b>KG</b>	7,50 ± 1,05	0,04
<b>OG</b>	8,82 ± 0,80	0,05



**Şekil 30:** Kontrol ve obez gruplarına ait Amplitüt değerleri.

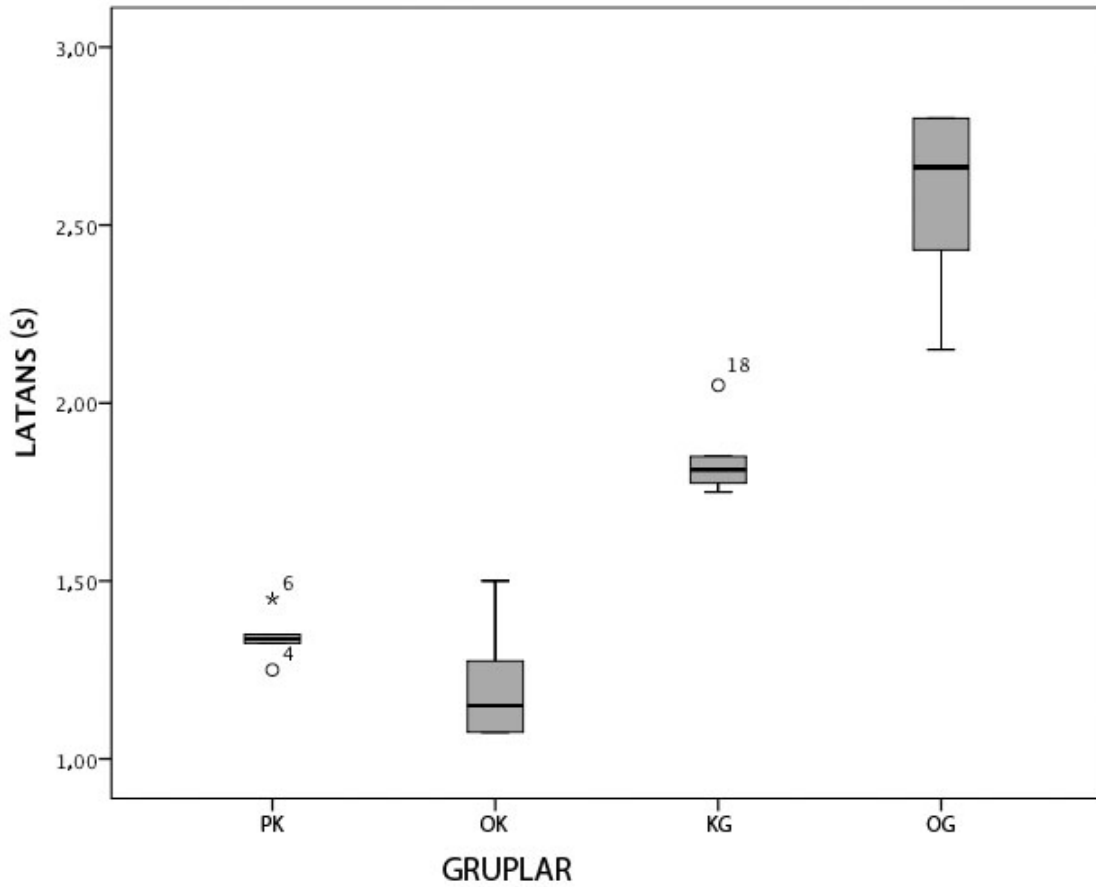
#### 4. 1. 7. Latans

Latans değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile OK grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KG ve PK ile OG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). OK ile KG ve OK ile OG grupları arasında

ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KG ile OG grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Şekil 31).

**Tablo 7:** Kontrol ve obez gruplarına ait latans değerleri.

	LATANS (s) (ORTALAMA $\pm$ OSH)	DEĞİŞİM KATSAYISI
<b>PK</b>	1,34 $\pm$ 0,02	0,01
<b>OK</b>	1,20 $\pm$ 0,06	0,01
<b>KG</b>	1,84 $\pm$ 0,04	0,03
<b>OG</b>	2,58 $\pm$ 0,10	0,07

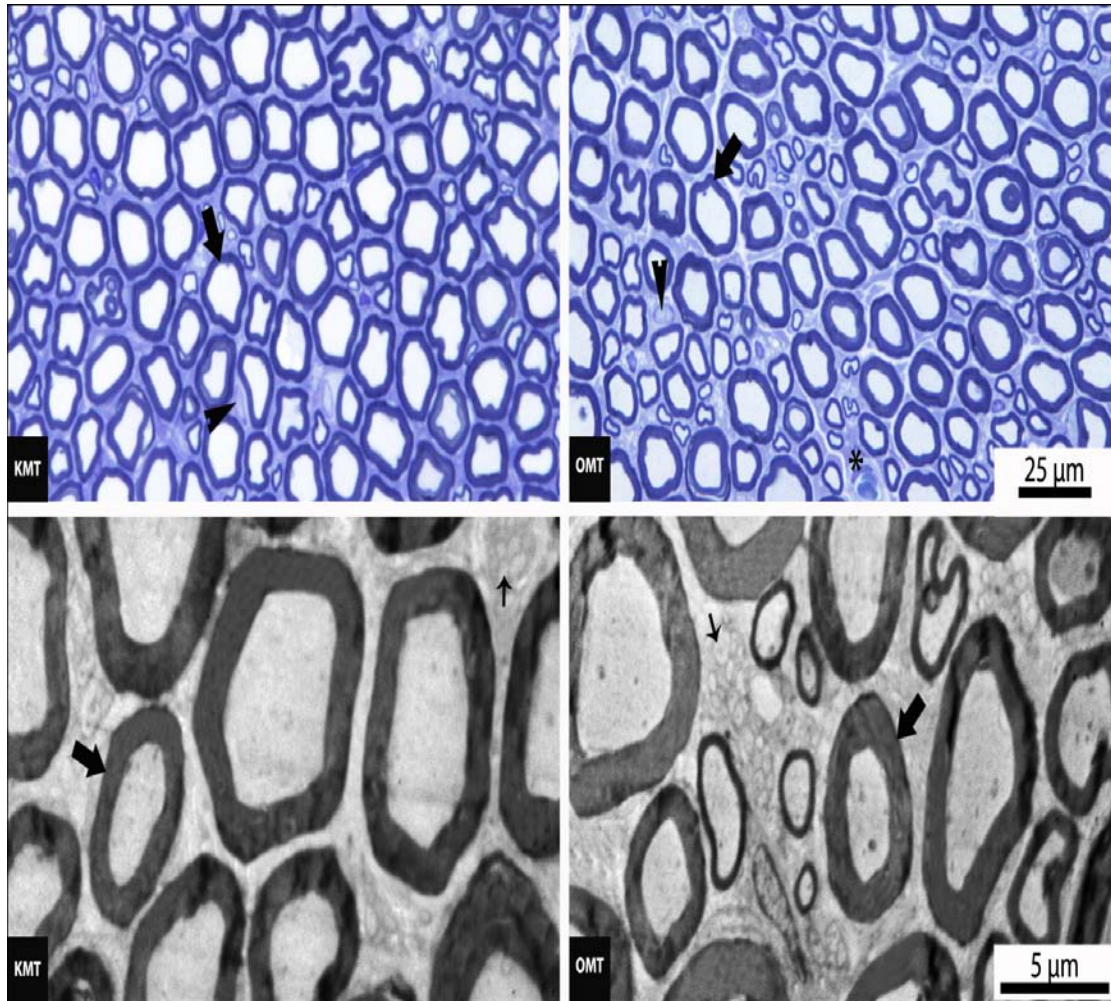


**Şekil 31:** Kontrol ve obez gruplarına ait latans değerleri.

#### 4. 2. MT Grubu

MT grubu deneklerine ait örneklerde yapılan analizlerden elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir.

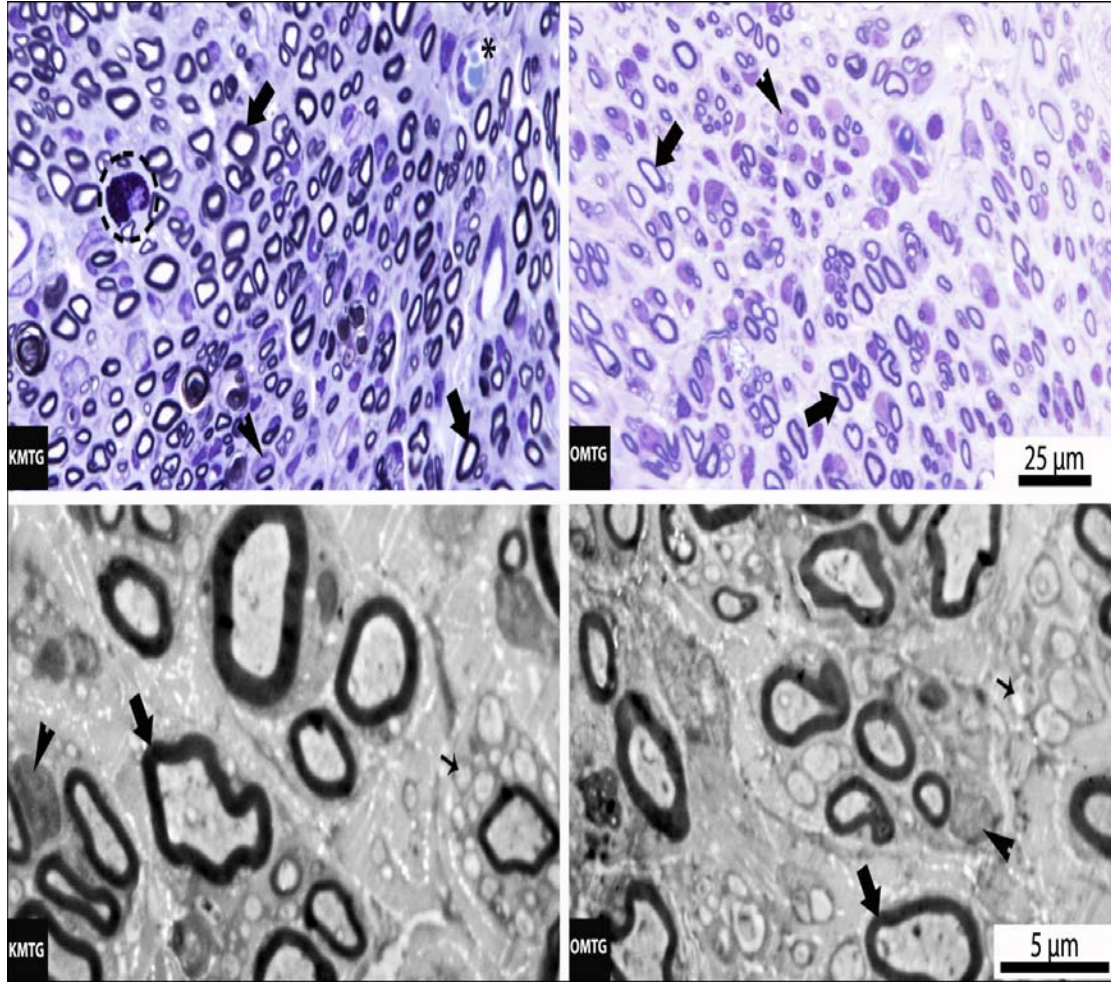
Kontrol ve obez grubu deneklerine ait sinir doku örneklerinin ince ve yarı ince kesitlerinde elektron mikroskobu ve ışık mikroskobu düzeyinde sinire ait bağ doku yapılanması düzgün ve normal bir görünümdeydi. Genel olarak miyelinli aksonlar çoğunlukta olup miyelin kılıfların sınırları düzenliydi. Miyelinli aksonlar arasında yerleşik miyelinsiz akson kümeleri de belirgin sitoplazmik sınırları ve mitokondri içerikleriyle düzenli görünümdeydi. Schwann hücrelerinin, aksonların etrafında belirgin sitoplazmik sınırları ve ökromatik çekirdekleriyle sağlıklı görünümde oldukları izlendi. Ayrıca yer yer sinir doku içerisindeki bağ dokuda yerleşik damarlanmalar da göze çarpmaktaydı (Şekil 32).



**Şekil 32:** Kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskobik görünümler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince oklar miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldız ise bağ dokuda yerleşik kan damarlarını göstermektedir).

Gap oluşturulan gruplardan hem kontrol hem de obez grubuna ait deneklerin sinir doku örneklerinde çok sayıda küçük çaplı miyelinli aksonun varlığı dikkat

çekiciydi. Miyelinli aksonların arasında yerleşik miyelinsiz aksonların gap oluşturulmayan gruplara kıyasla daha seyrek yerleşimli ve daha az kümelenmiş durumları göze çarpmaktaydı. Yine gap oluşturulmayan gruplara kıyasla sinire ait bağ dokuda yerleşik daha fazla sayıda damarlanmalar ile aktif makrofajlar gözlemlendi. Schwann hücreleri ise normal görünümdeydi (Şekil 33).



**Şekil 33:** Gap oluşturulan kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskobik görüntümler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince oklar miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldız bağ dokuda yerleşik kan damarını, kesik çizgili daire ise mast hücrelerini göstermektedir).

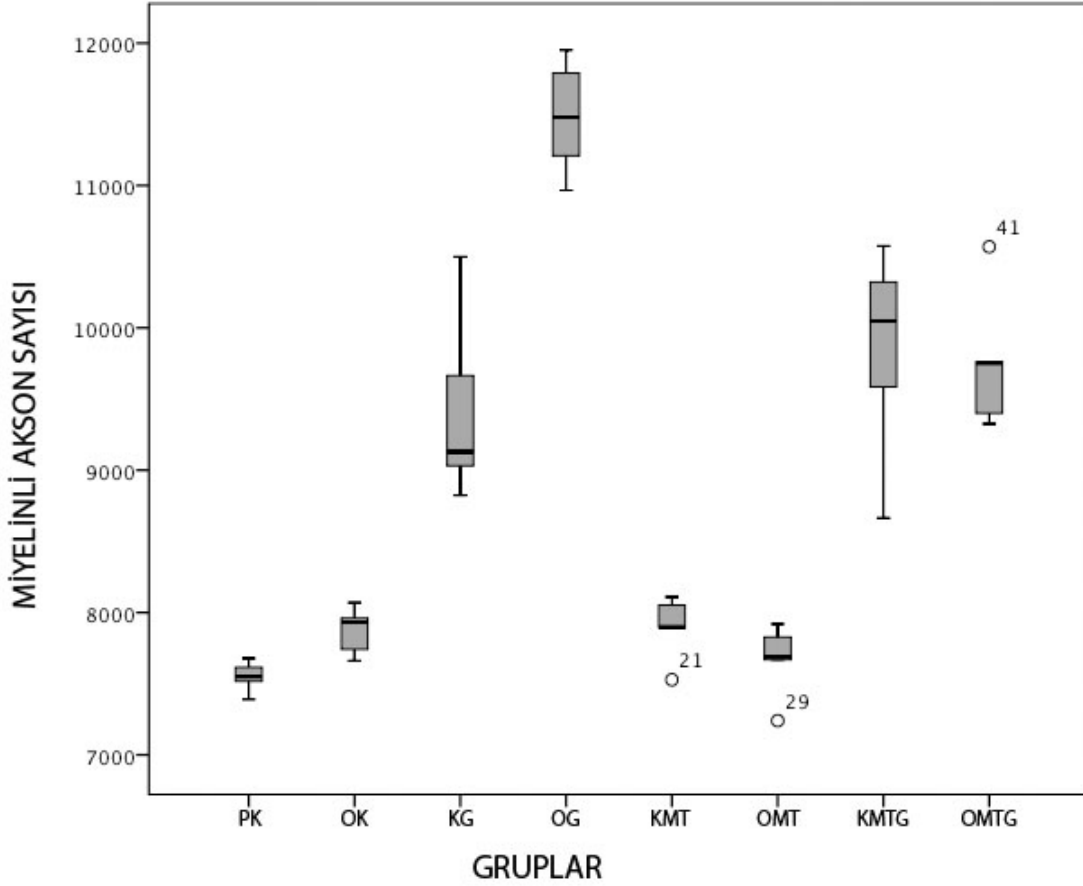
#### 4. 2. 1. Miyelinli Akson Sayısı

Miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMT ve PK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KMTG ve PK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). OK ile KMT ve OK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OK ile KMTG ve

OK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KMT ve KG ile OMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KG ile KMTG ve KG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). OG ile KMT, OG ile OMT, OG ile KMTG ve OG ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KMT ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). KMT ile KMTG ve KMT ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OMT ile KMTG ve OMT ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KMTG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 34).

**Tablo 8:** MT grubuna ait miyelinli akson sayıları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON SAYISI (ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	7549,83 $\pm$ 48,61	0,01
<b>OK</b>	7872,76 $\pm$ 74,86	0,01
<b>KG</b>	9430,10 $\pm$ 301,26	0,06
<b>OG</b>	11479,69 $\pm$ 181,09	0,03
<b>KMT</b>	7896,96 $\pm$ 82,76	0,02
<b>OMT</b>	7669,35 $\pm$ 116,70	0,03
<b>KMTG</b>	9873,78 $\pm$ 280,75	0,06
<b>OMTG</b>	9762,12 $\pm$ 220,55	0,04



Şekil 34: MT grubuna ait miyelinli aksone sayıları.

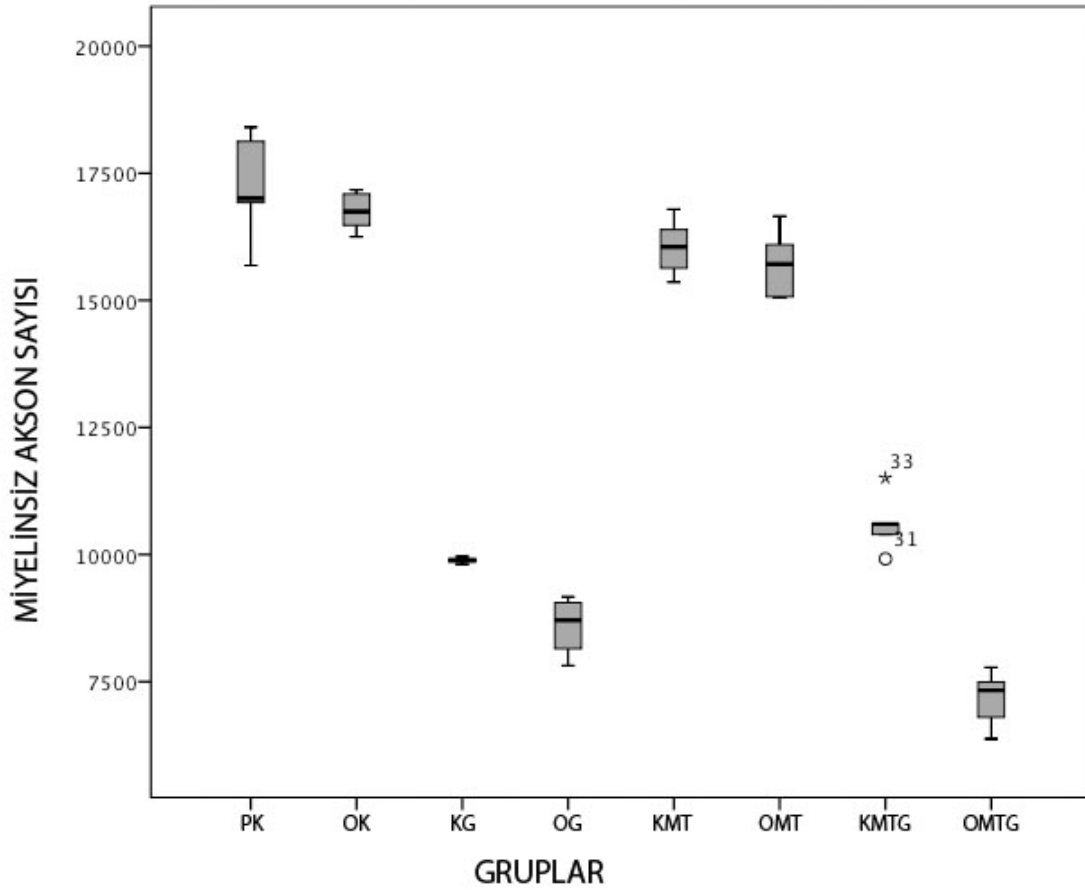
#### 4. 2. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı

Miyelinsiz akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile OMT grupları arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). PK ile KMTG ve PK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). OK ile KMT ve OK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OK ile KMTG ve OK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,01$ ). KG ile KMT ve KG ile OMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KMTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). KG ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). OG ile KMT, OG ile OMT, OG ile KMTG ve OG ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KMT ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). KMT ile KMTG ve KMT ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OMT ile KMTG ve OMT ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu

( $p < 0,01$ ). KMTG ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ) (Şekil 35).

**Tablo 9:** MT grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

	<b>MİYELİNSİZ AKSON SAYISI (ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	17228,49 $\pm$ 485,43	0,05
<b>OK</b>	16748,49 $\pm$ 176,25	0,01
<b>KG</b>	9886,03 $\pm$ 29,77	0,04
<b>OG</b>	8600,47 $\pm$ 298,11	0,05
<b>KMT</b>	16045,74 $\pm$ 256,61	0,03
<b>OMT</b>	15717,46 $\pm$ 306,62	0,03
<b>KMTG</b>	10604,22 $\pm$ 258,45	0,04
<b>OMTG</b>	7154,59 $\pm$ 252,22	0,07



**Şekil 35:** MT grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

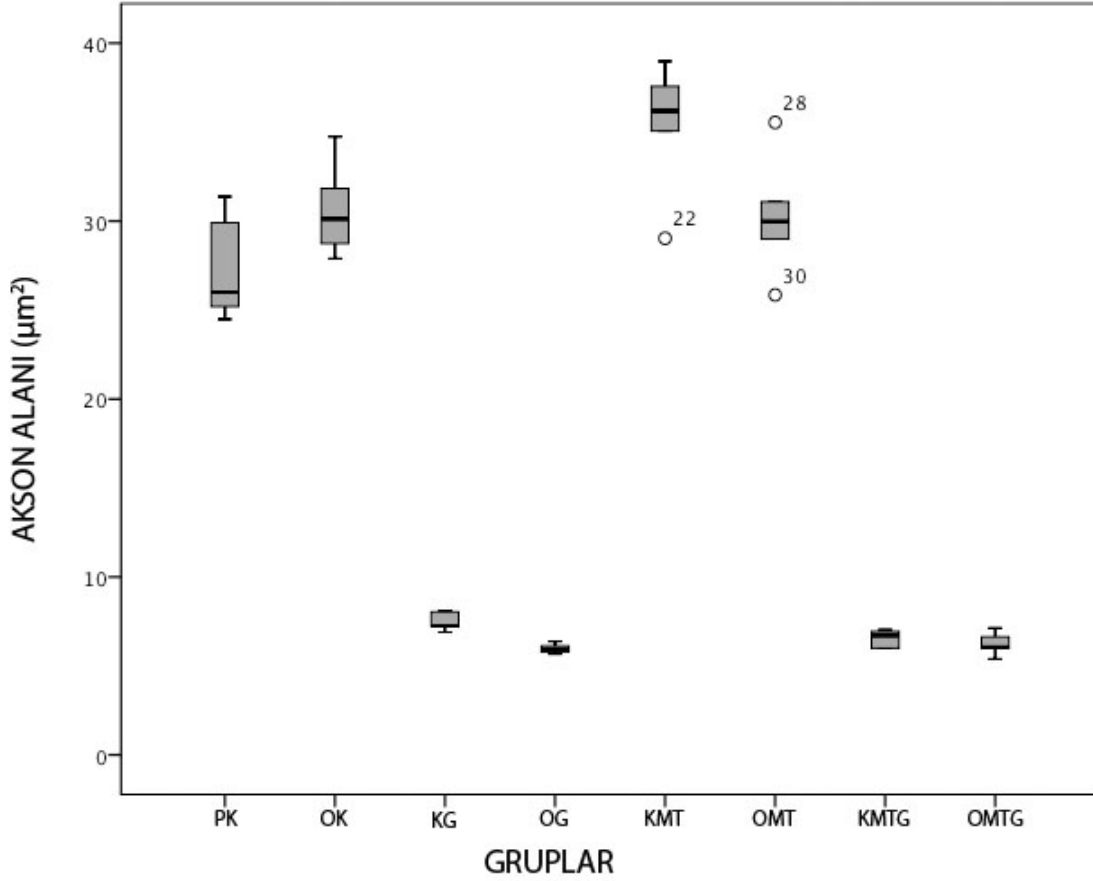


### 4. 2. 3. Akson Alanı

Miyelinli akson alanı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). PK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). PK ile KMTG ve PK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). OK ile KMT grupları arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ). OK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). OK ile KMTG ve OK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). KG ile KMT ve KG ile OMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KMTG ve KG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). OG ile KMT, OG ile OMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,01$ ). OG ile KMTG ve OG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). KMT ile OMT grupları arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ). KMT ile KMTG ve KMT ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OMT ile KMTG ve OMT ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KMTG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Şekil 36).

**Tablo 10:** MT grubuna ait miyelinli akson alanları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON ALANI (<math>\mu\text{m}^2</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	27,39 $\pm$ 1,36	0,09
<b>OK</b>	30,57 $\pm$ 1,040	0,07
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 0,23	0,06
<b>OG</b>	5,97 $\pm$ 0,12	0,04
<b>KMT</b>	35,50 $\pm$ 1,42	0,08
<b>OMT</b>	30,29 $\pm$ 1,57	0,10
<b>KMTG</b>	6,57 $\pm$ 0,19	0,06
<b>OMTG</b>	6,23 $\pm$ 0,29	0,09



Şekil 36: MT grubuna ait miyelinli akson alanları.

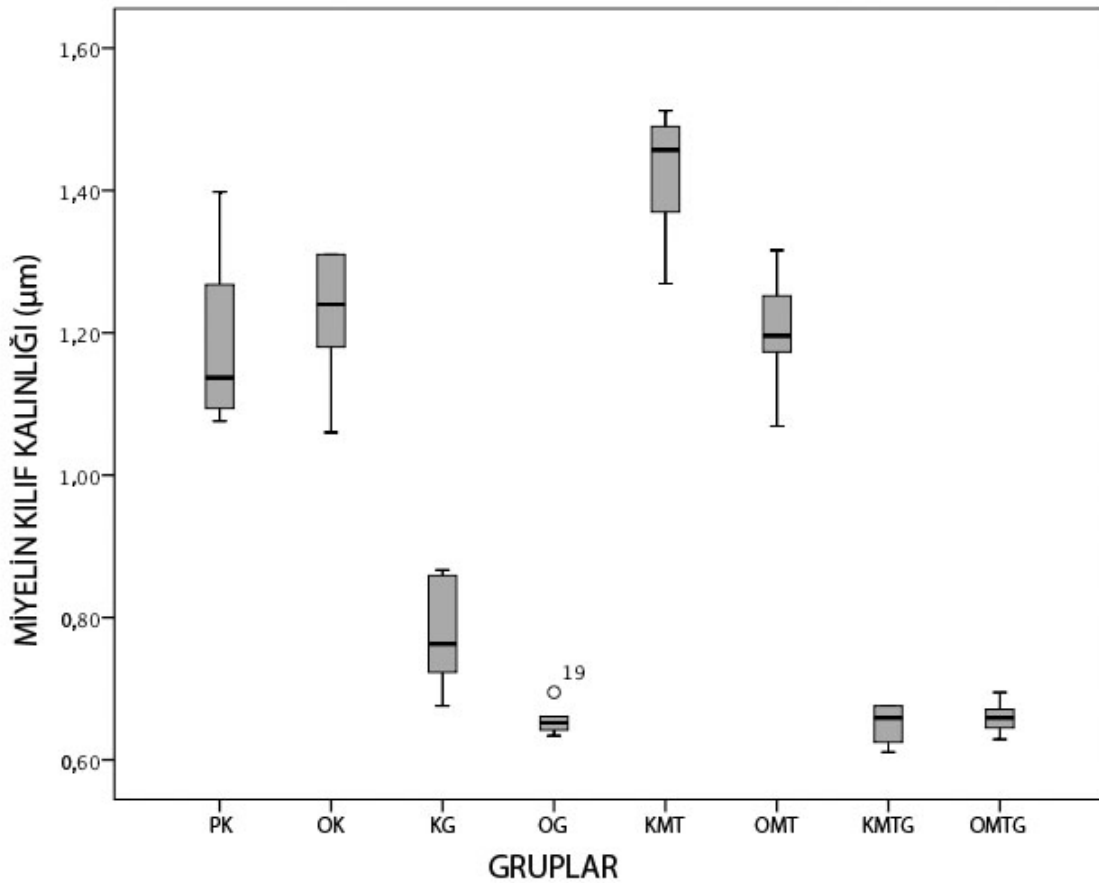
#### 4. 2. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı

Miyelin kılıf kalınlığı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). PK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). PK ile KMTG ve PK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). OK ile KMT grupları arasında anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). OK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OK ile KMTG ve OK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). KG ile KMT ve KG ile OMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,01$ ). KG ile KMTG ve KG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OG ile KMT, OG ile OMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). OG ile KMTG ve OG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ). KMT ile OMT grupları arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). KMT ile KMTG ve KMT ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). OMT ile KMTG ve OMT ile OMTG

grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KMTG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Şekil 37).

**Tablo 11:** MT grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

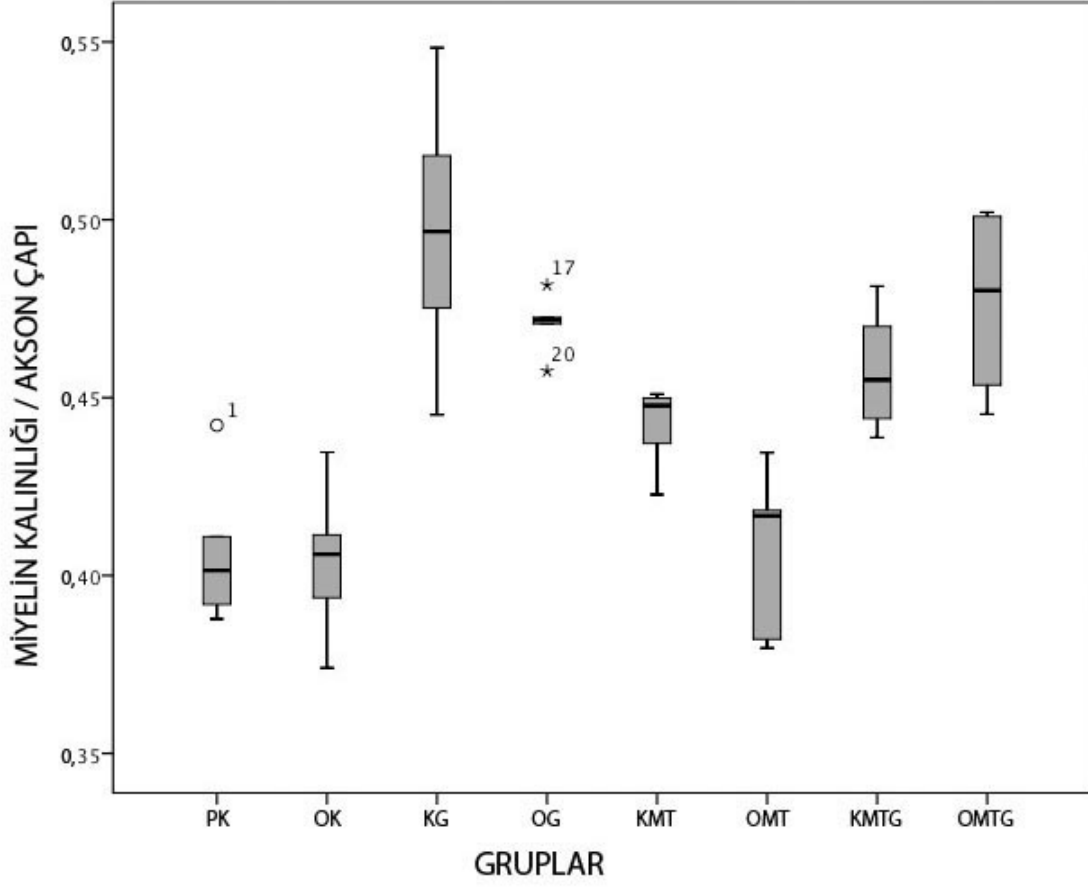
	<b>MİYELİN KILIF KALINLIĞI (<math>\mu\text{m}</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,19 $\pm$ 0,06	0,10
<b>OK</b>	1,22 $\pm$ 0,03	0,07
<b>KG</b>	0,77 $\pm$ 0,03	0,09
<b>OG</b>	0,65 $\pm$ 0,01	0,03
<b>KMT</b>	1,42 $\pm$ 0,03	0,01
<b>OMT</b>	1,20 $\pm$ 0,04	0,06
<b>KMTG</b>	0,65 $\pm$ 0,01	0,03
<b>OMTG</b>	0,65 $\pm$ 0,01	0,03



**Şekil 37:** MT grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

#### 4. 2. 5. Miyelin Kalınlığı / Akson apı Oranı

Miyelin kalınlığı/Akson apı oranları bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). PK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KMTG ve PK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OK ile KMT ve OK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OK ile KMTG ve OK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KMT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). KG ile OMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KG ile KMTG ve KG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). OG ile KMT ve OG ile OMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OG ile KMTG ve OG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). KMT ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). KMT ile KMTG ve KMT ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). OMT ile KMTG ve OMT ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KMTG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 38).



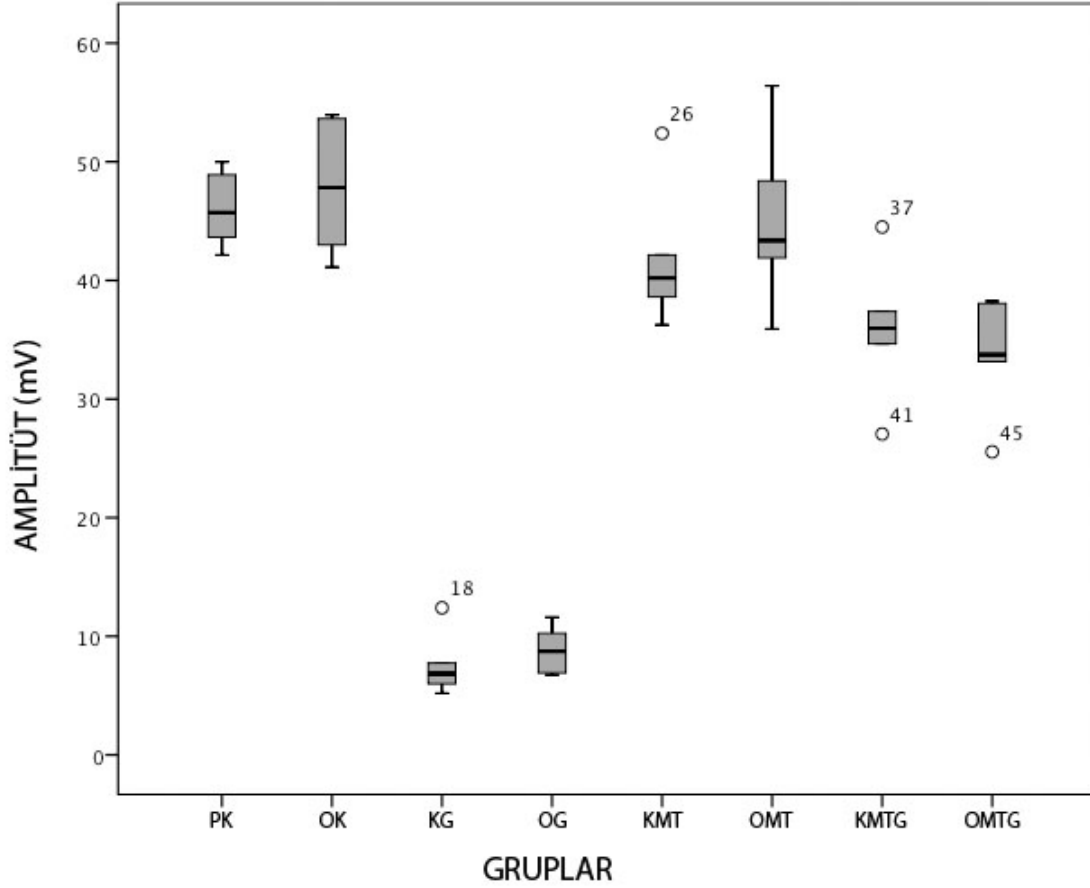
Şekil 38: MT grubuna ait miyelin kalınlığı/akson alanı oranı.

#### 4. 2. 6. Amplitüt

MT grubu amplitüt değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMT ve PK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KMTG ve PK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KMT ve OK ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OK ile KMTG ve OK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KMT, KG ile OMT, KG ile KMTG ve KG ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). OG ile KMT, OG ile OMT, OG ile KMTG ve OG ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,01$ ). KMT ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). KMT ile KMTG ve KMT ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). OMT ile KMTG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p>0,05$ ). OMT ile OMTG grupları arasında anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). KMTG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 39).

**Tablo 12:** MT grubuna ait amplitüt değerleri.

	<b>AMPLİTÜT (mV)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	46,02 $\pm$ 1,22	0,04
<b>OK</b>	47,89 $\pm$ 2,41	0,06
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 1,05	0,04
<b>OG</b>	8,82 $\pm$ 0,80	0,05
<b>KMT</b>	41,63 $\pm$ 2,30	0,04
<b>OMT</b>	45,19 $\pm$ 3,43	0,01
<b>KMTG</b>	35,92 $\pm$ 2,29	0,05
<b>OMTG</b>	33,75 $\pm$ 2,30	0,06



Şekil 39: MT grubuna ait amplitüt değerleri.

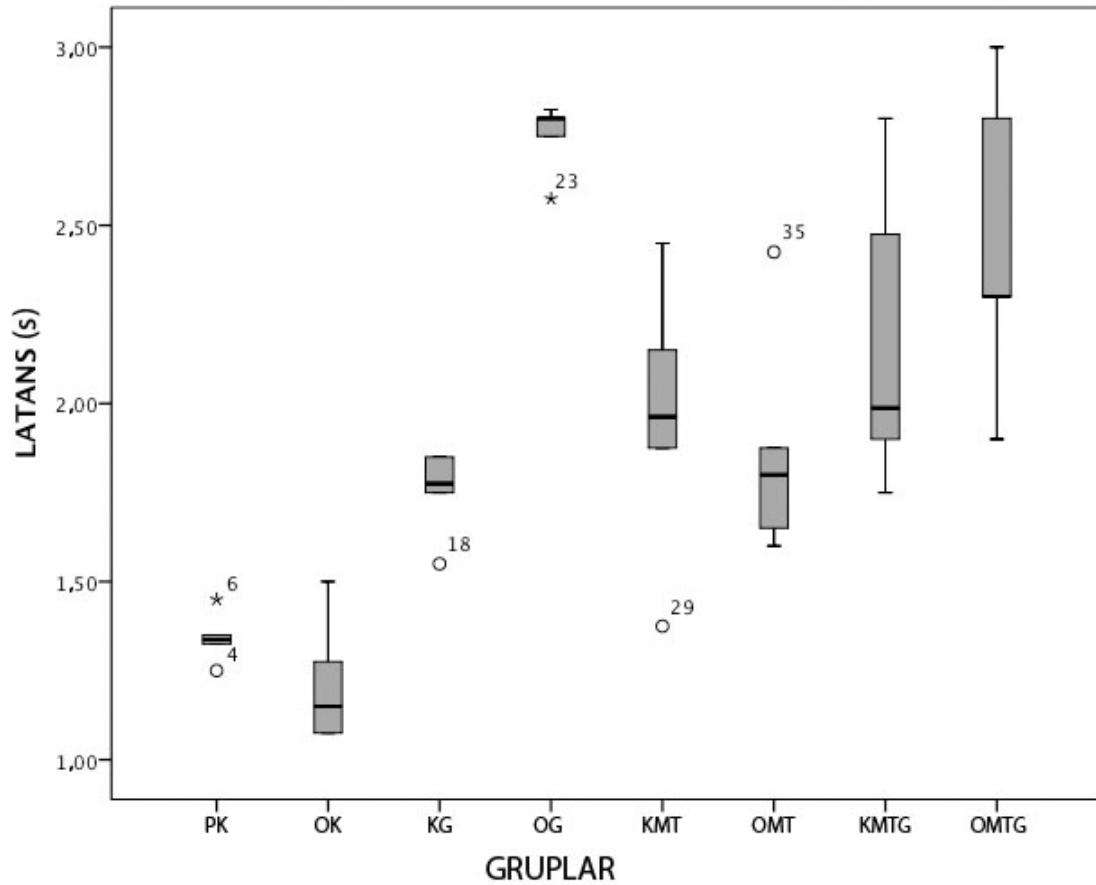
#### 4. 2. 7. Latans

MT grubu latans değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMT, PK ile OMT, PK ile KMTG ve PK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KMT, OK ile OMT, OK ile KMTG ve OK ile OMTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KMT grupları arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ). KG ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). KG ile KMTG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ). KG ile OMTG grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,05$ ). OG ile KMT ve OG ile OMT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OG ile KMTG ve OG ile OMTG grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). KMT ile OMT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). KMT ile KMTG ve KMT ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ). OMT ile KMTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). OMT ile OMTG

grupları arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). KMTG ile OMTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 40).

**Tablo 13:** MT grubuna ait latans değerleri.

	<b>LATANS (s)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,34 $\pm$ 0,02	0,01
<b>OK</b>	1,20 $\pm$ 0,06	0,01
<b>KG</b>	1,84 $\pm$ 0,04	0,03
<b>OG</b>	2,58 $\pm$ 0,10	0,07
<b>KMT</b>	1,96 $\pm$ 0,14	0,03
<b>OMT</b>	1,87 $\pm$ 0,14	0,04
<b>KMTG</b>	2,15 $\pm$ 0,16	0,02
<b>OMTG</b>	2,46 $\pm$ 0,19	0,01



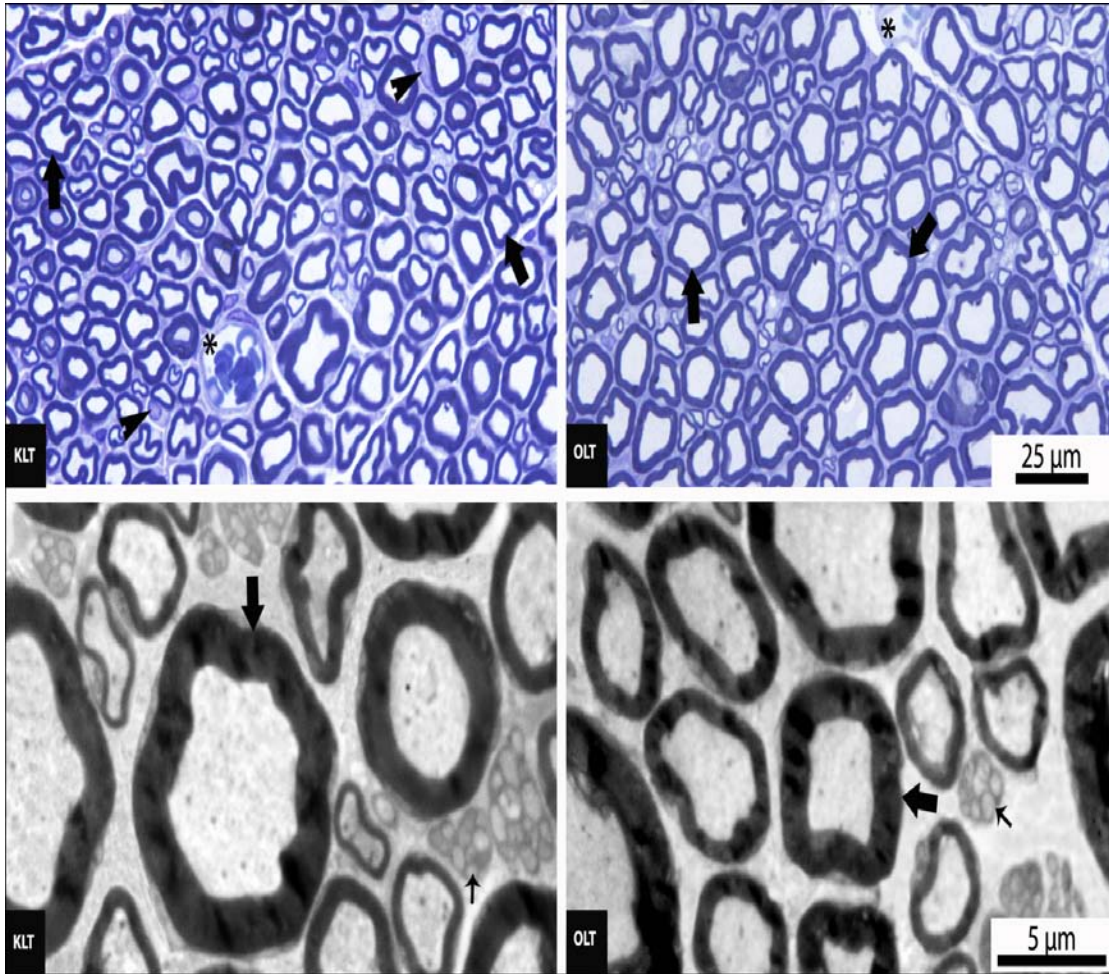
**Şekil 40:** MT grubuna ait latans değerleri.



### 4. 3. LT Grubu

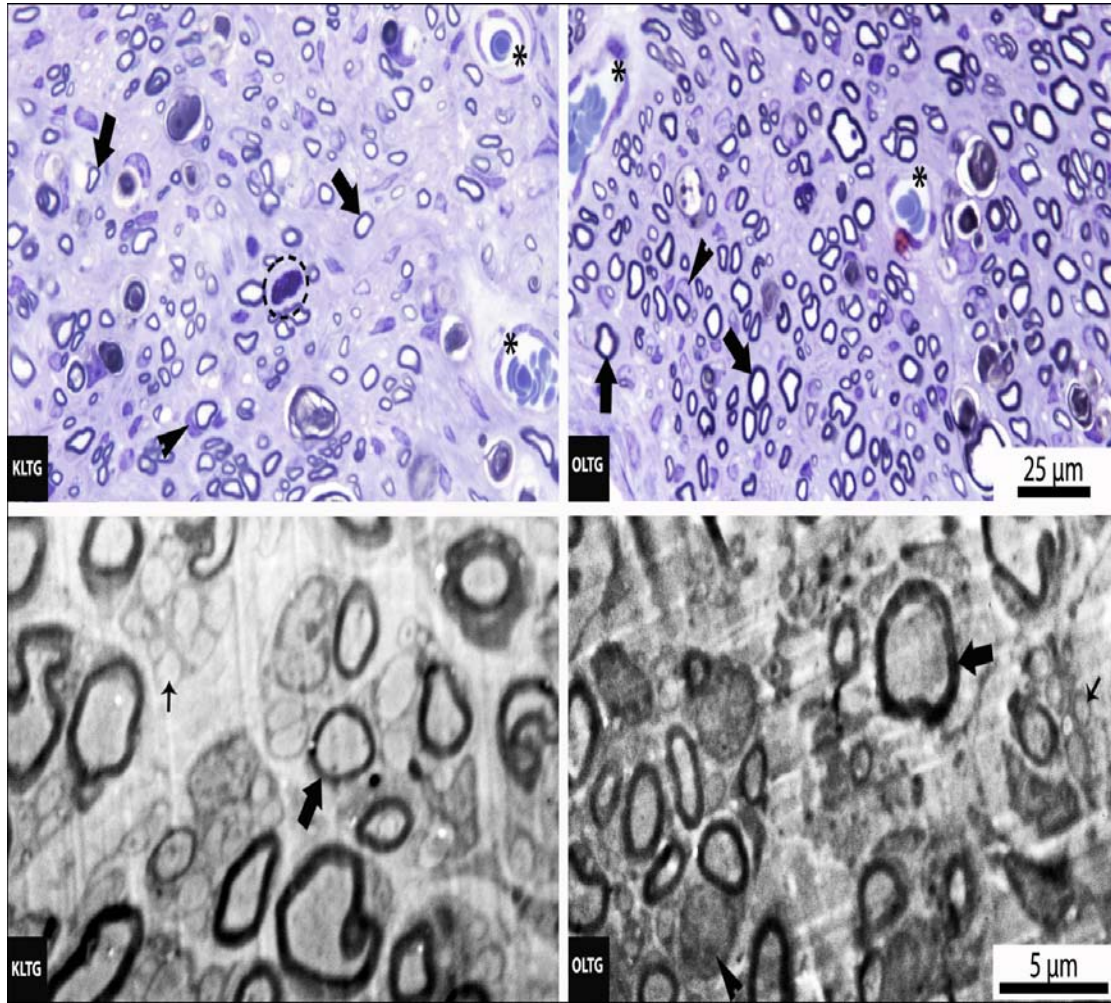
LT grubu deneklerine ait örneklerde yapılan analizlerden elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir.

Kontrol ve obez grubu deneklerine ait sinir doku örneklerinin ince ve yarı ince kesitlerinde elektron mikroskobu ve ışık mikroskobu düzeyinde sinire ait bağ doku yapılanması düzgün ve normal bir görünüm sergilemekteydi. Genel olarak miyelinli aksonları çoğunlukta olup miyelin kılıfların sınırları düzenliydi. Miyelinli aksonlar arasında yerleşik miyelinsiz akson kümeleri de belirgin sitoplazmik sınırları ve mitokondri içerikleriyle düzenli görünümdeydi. Schwann hücreleri, aksonların etrafında belirgin sitoplazmik sınırları ve ökromatik çekirdekleriyle normal görünümüyle izlendi. Yine endonöryumda yerleşik damarlanmalar da göze çarpılmaktaydı (Şekil 41).



**Şekil 41:** Kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskobik görüntümler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince oklar miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldızlar ise bağ dokuda yerleşik kan damarlarını göstermektedir).

Gap oluşturulan gruplardan hem kontrol hem de obez grubuna ait deneklerin sinir doku örneklerinde obez grupta daha belirgin olan çok sayıda küçük çaplı miyelinli aksonun varlığı dikkat çekiciydi. Miyelinli aksonların arasında yerleşik miyelinsiz aksonların gap oluşturulmayan gruplara kıyasla daha seyrek yerleşimli ve daha az kümelenmiş durumları göze çarpmaktaydı. Gap oluşturulmayan gruplara kıyasla endonöryumda daha fazla sayıda damarlanmalar ile yer yer makrofajlar gözlemlendi. Schwann hücreleri ise normal görünümdeydi (Şekil 41).



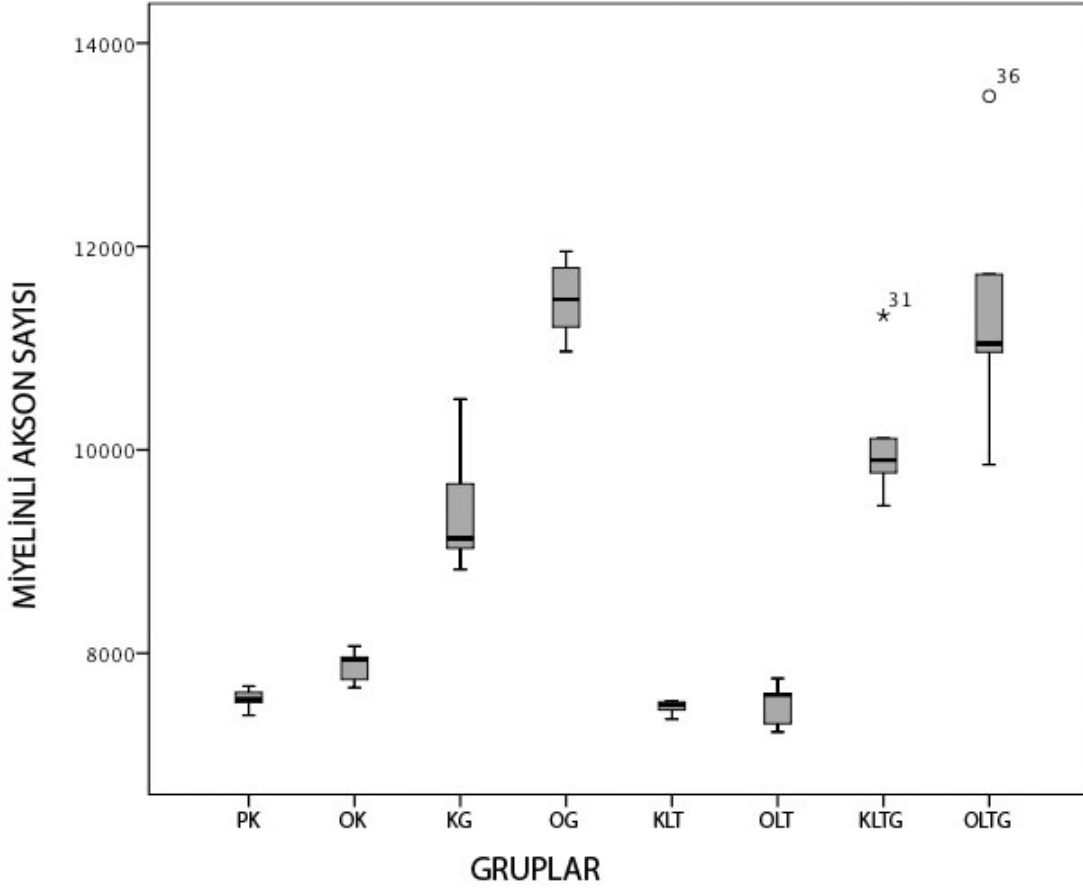
**Şekil 41:** Gap oluşturulan kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskobik görüntümler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince oklar miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldızlar bağ dokuda yerleşik kan damarlarını, kesik çizgili daire ise mast hücrelerini göstermektedir).

### 4. 3. 1. Miyelinli Akson Sayısı

Miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KLT ve PK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KLTG ve PK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KLT ve OK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OK ile KLTG ve OK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KLT ve KG ile OLT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KLTG grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). KG ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OG ile KLT ve OG ile OLT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,01$ ). OG ile KLTG grupları arasında anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,05$ ). OG ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p>0,05$ ). KLT ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). KLT ile KLTG ve KLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OLT ile KLTG ve OLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KLTG ile OLTG grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Şekil 42).

**Tablo 14:** LT grubuna ait miyelinli akson sayıları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON SAYISI (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	7549,83 ± 48,61	0,01
<b>OK</b>	7872,76 ± 74,86	0,01
<b>KG</b>	9430,10 ± 301,26	0,06
<b>OG</b>	11479,69 ± 181,09	0,03
<b>KLT</b>	7467,93 ± 32,97	0,01
<b>OLT</b>	7495,91 ± 98,59	0,02
<b>KLTG</b>	10111,72 ± 321,11	0,06
<b>OLTG</b>	9102,62 ± 275,61	0,10



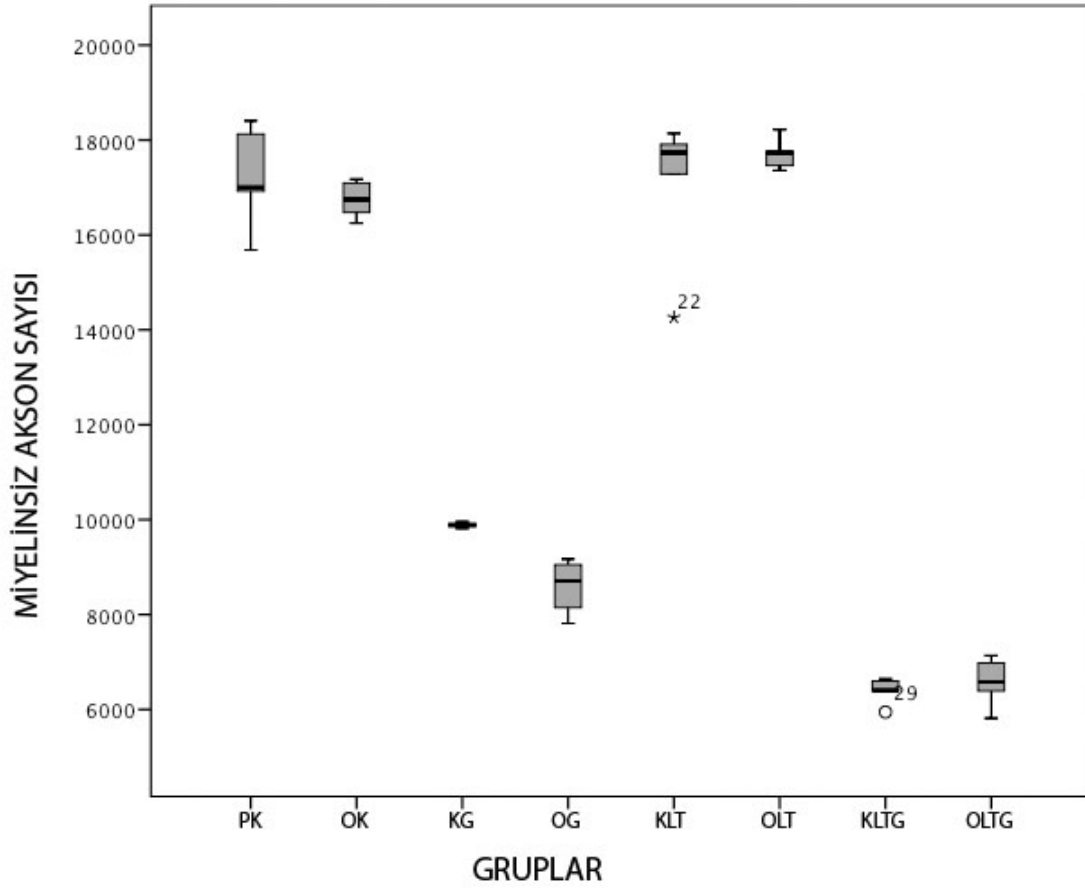
Şekil 42: LT grubuna ait miyelinli akson sayıları.

#### 4. 3. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı

Miyelinsiz akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KLT ve PK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KLTG ve PK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KLT ve OK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OK ile KLTG ve OK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KLT, KG ile OLT, KG ile KLTG ve KG ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlendi ( $p<0,01$ ). OG ile KLT, OG ile OLT, OG ile KLTG ve OG ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KLT ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). KLT ile KLTG ve KLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlendi ( $p<0,01$ ). OLT ile KLTG ve OLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). KLTG ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 43).

**Tablo 15:** LT grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

	<b>MİYELİNSİZ AKSON SAYISI (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	17228,49 ± 485,43	0,05
<b>OK</b>	16748,49 ± 176,25	0,01
<b>KG</b>	9886,03 ± 29,77	0,04
<b>OG</b>	8600,47 ± 298,11	0,05
<b>KLT</b>	17066,80 ± 715,05	0,08
<b>OLT</b>	17709,26 ± 149,39	0,01
<b>KLTG</b>	6398,71 ± 123,53	0,03
<b>OLTG</b>	6579,22 ± 233,21	0,07



**Şekil 43:** LT grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

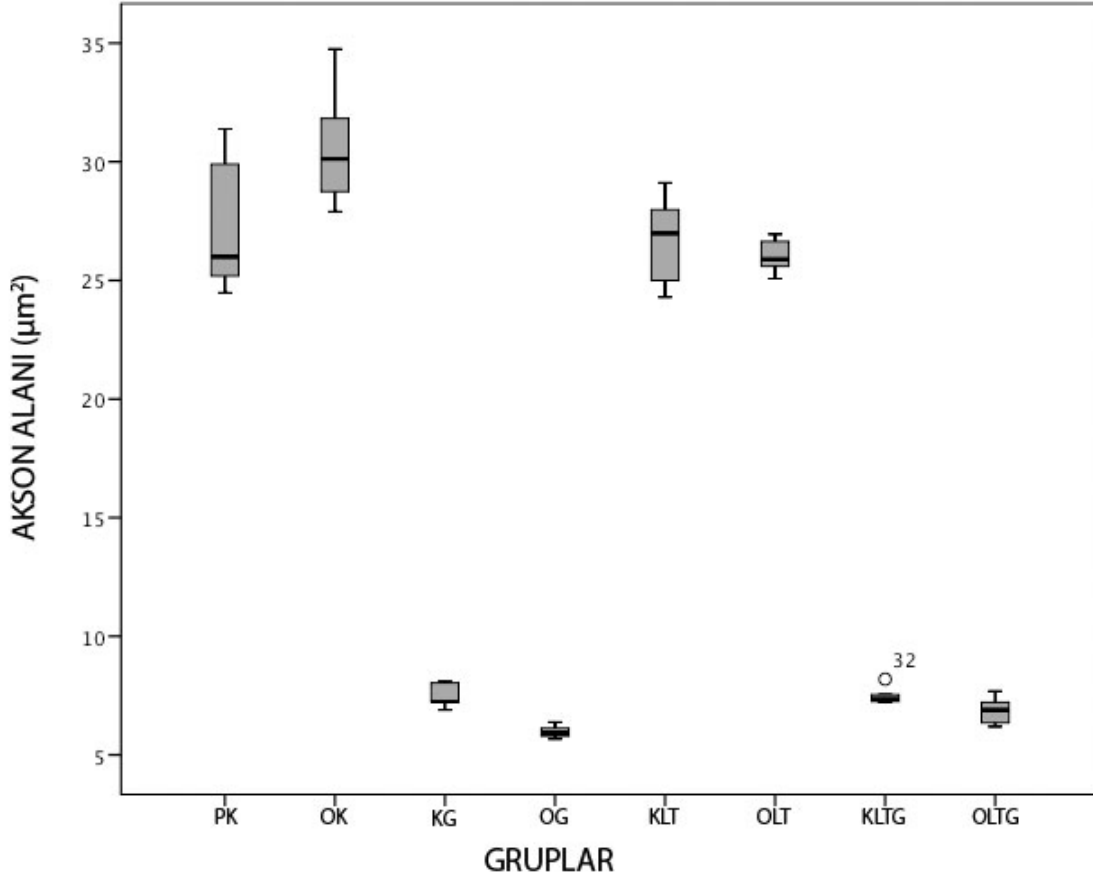
### 4. 3. 3. Akson Alanı

Miyelinli akson alanı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KLT ve PK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KLTG ve PK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KLT,

OK ile OLT, OK ile KLTG ve OK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KLT ve KG ile OLT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KG ile KLTG ve KG ile OLTG grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OG ile KLT ve OG ile OLT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OG ile KLTG ve OG ile OLTG grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). KLT ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ). KLT ile KLTG ve KLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,01$ ). OLT ile KLTG ve OLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ). KLTG ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Şekil 44).

**Tablo 16:** LT grubuna ait miyelinli akson alanları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON ALANI (<math>\mu\text{m}^2</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	27,39 $\pm$ 1,36	0,09
<b>OK</b>	30,57 $\pm$ 1,040	0,07
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 0,23	0,06
<b>OG</b>	5,97 $\pm$ 0,12	0,04
<b>KLT</b>	26,67 $\pm$ 0,90	0,06
<b>OLT</b>	26,02 $\pm$ 0,34	0,02
<b>KLTG</b>	7,51 $\pm$ 0,17	0,04
<b>OLTG</b>	6,86 $\pm$ 0,27	0,08



Şekil 44: LT grubuna ait miyelinli akson alanları.

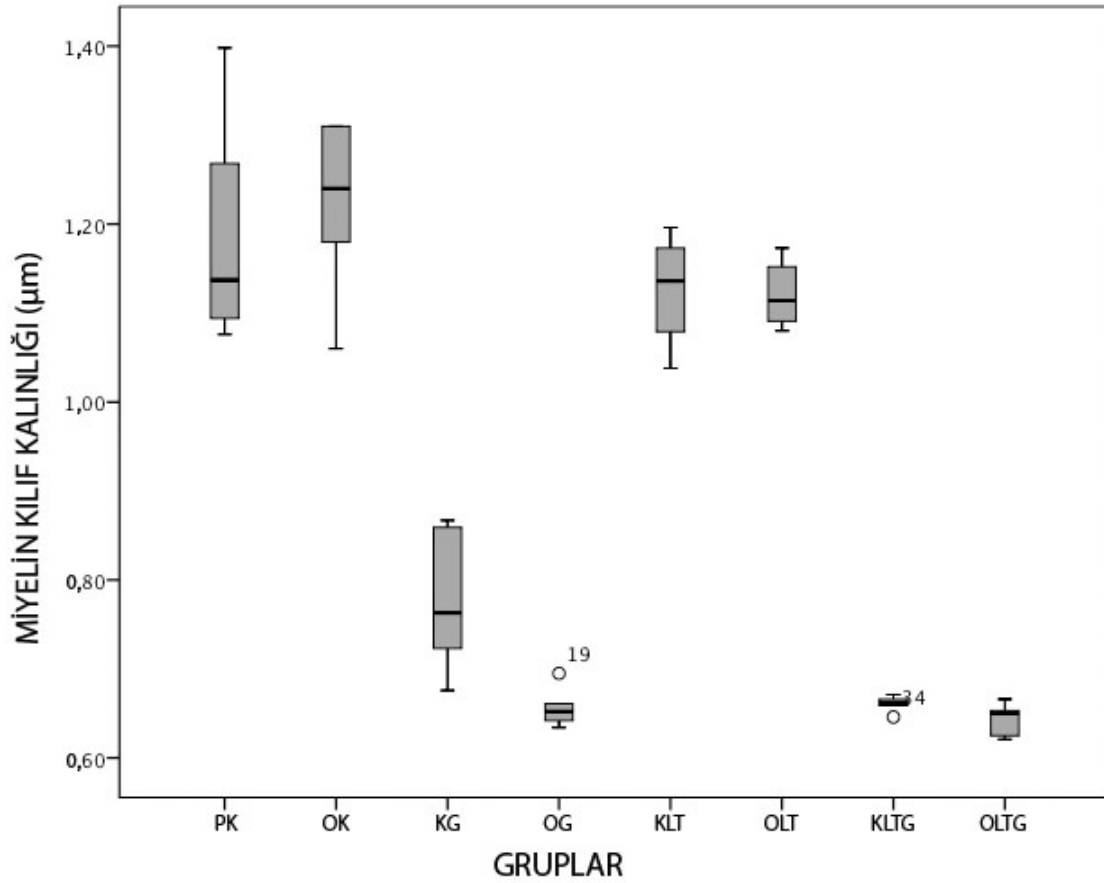
#### 4. 3. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı

Miyelin kılıf kalınlığı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KLT ve PK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KLTG ve PK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KLT ve OK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). OK ile KLTG ve OK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KLT ve KG ile OLT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KLTG ve KG ile OLTG grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). OG ile KLT ve OG ile OLT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,01$ ). OG ile KLTG ve OG ile OLTG grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). KLT ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). KLT ile KLTG ve KLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OLT ile KLTG ve OLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı

fark bulundu ( $p < 0,01$ ). KLTG ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 45).

**Tablo 17:** LT grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

	<b>MİYELİN KILIF KALINLIĞI (<math>\mu\text{m}</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,19 $\pm$ 0,06	0,10
<b>OK</b>	1,22 $\pm$ 0,03	0,07
<b>KG</b>	0,77 $\pm$ 0,03	0,09
<b>OG</b>	0,65 $\pm$ 0,01	0,03
<b>KLT</b>	1,12 $\pm$ 0,02	0,05
<b>OLT</b>	1,12 $\pm$ 0,01	0,03
<b>KLTG</b>	0,66 $\pm$ 0,00	0,01
<b>OLTG</b>	0,64 $\pm$ 0,00	0,02

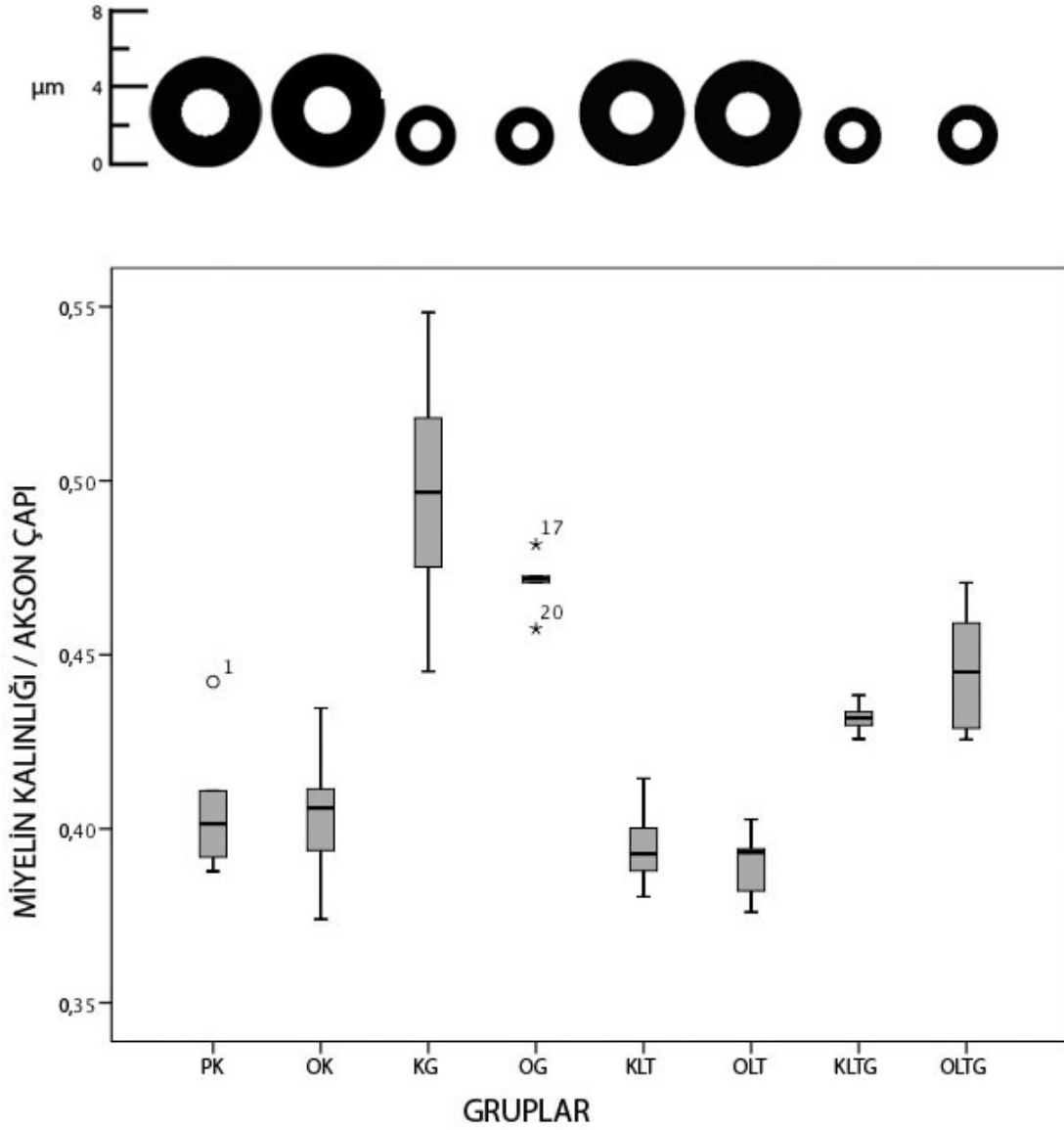


**Şekil 45:** LT grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.



#### 4. 3. 5. Miyelin Kalınlığı/Akson apı Oranı

Miyelin kalınlığı/akson çapı oranları bakımından istatistiksel olarak; PK ile KLT ve PK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KLTG ve PK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KLT, OK ile OLT, OK ile KLTG ve OK ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). KG ile KLT ve KG ile OLT grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KLTG grupları arasında anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,05$ ). KG ile OLTG grupları arasında anlamlı fark gözlemlenmedi ( $p>0,05$ ). OG ile KLT, OG ile OLT ve OG ile KLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). OG ile OLTG grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). KLT ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). KLT ile KLTG ve KLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OLT ile KLTG ve OLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,01$ ). KLTG ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 46).



Şekil 46: LT grubuna ait miyelin kalınlığı/akson alanı oranları.

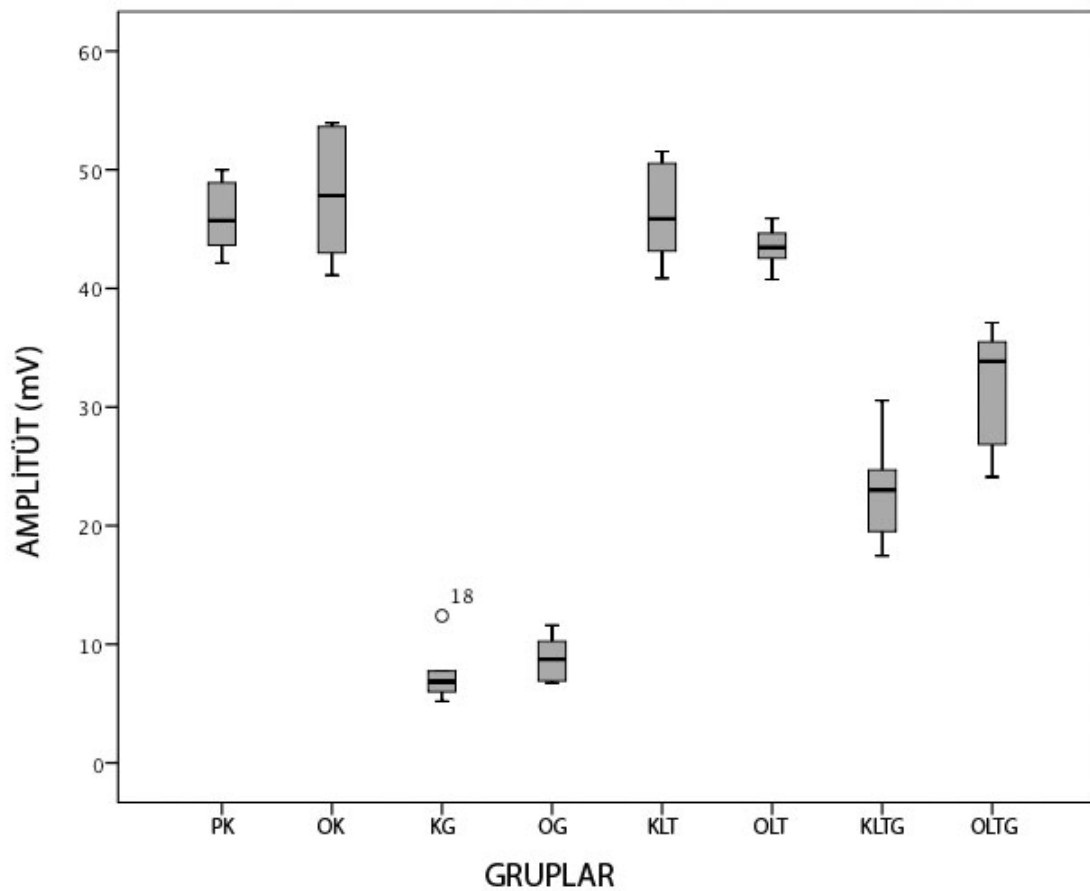
#### 4. 3. 6. Amplitüt

LT grubu amplitüt değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KLT ve PK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). PK ile KLTG ve PK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). OK ile KLT ve OK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). OK ile KLTG ve OK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KG ile KLT, KG ile OLT, KG ile KLTG ve KG ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ). OG ile KLT, OG ile OLT, OG ile KLTG ve OG ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). KLT ile

OLT grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). KLT ile KLTG ve KLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OLT ile KLTG ve OLT ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KLTG ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 47).

**Tablo 18:** LT grubuna ait amplitüt değerleri.

	<b>AMPLİTÜT (mV)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	46,02 $\pm$ 1,22	0,04
<b>OK</b>	47,89 $\pm$ 2,41	0,06
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 1,05	0,04
<b>OG</b>	8,82 $\pm$ 0,80	0,05
<b>KLT</b>	46,30 $\pm$ 1,72	0,01
<b>OLT</b>	43,45 $\pm$ 0,74	0,01
<b>KLTG</b>	23,03 $\pm$ 1,85	0,03
<b>OLTG</b>	31,48 $\pm$ 2,54	0,05



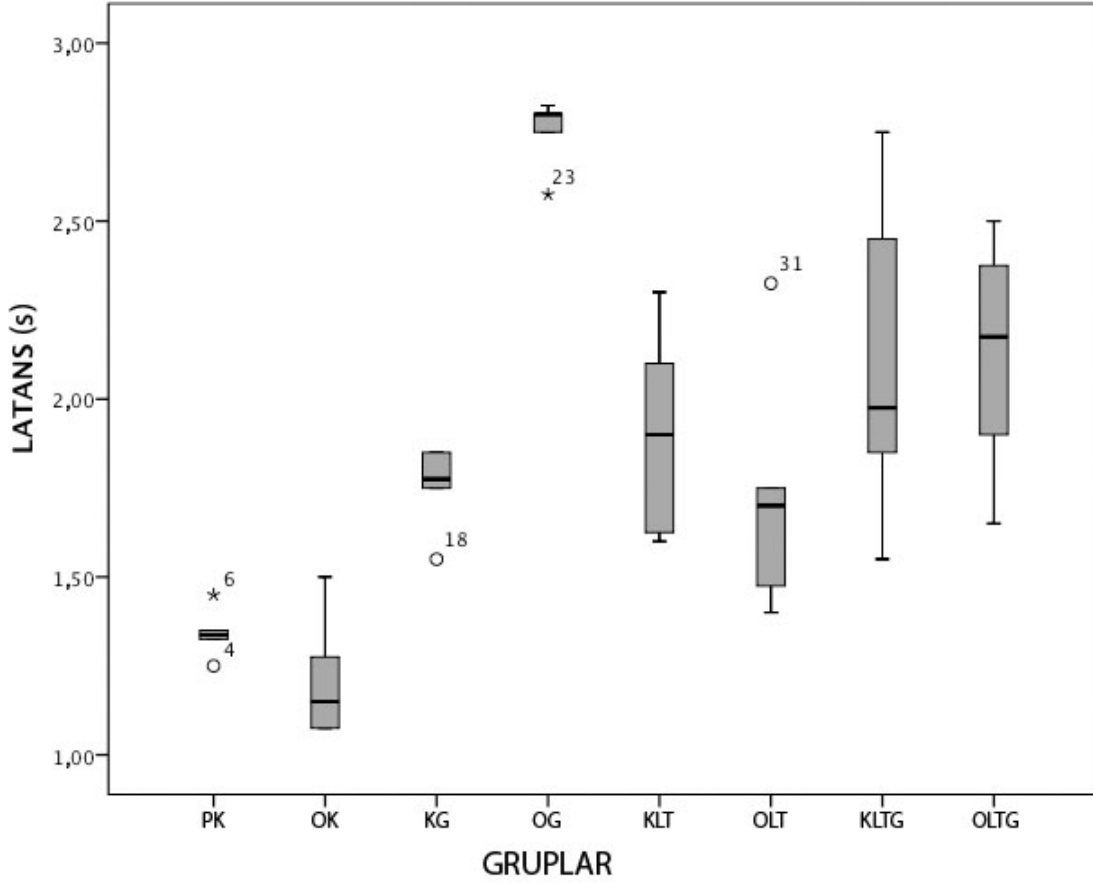
**Şekil 47:** LT grubuna ait amplitüt değerleri.

#### 4. 3. 7. Latans

LT grubu latans değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KLT, PK ile OLT, PK ile KLTG ve PK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,01$ ). OK ile KLT, OK ile KLTG ve OK ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). OK ile OLT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). KG ile KLT, KG ile OLT, KG ile KLTG ve KG ile OLTG grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). OG ile KLT, OG ile OLT, OG ile KLTG ve OG ile OLTG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KLT ile OLT, KLT ile KLTG ve KLT ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). OLT ile KLTG ve OLT ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ). KLTG ile OLTG grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 48).

**Tablo 19:** LT grubuna ait latans değerleri.

	<b>LATANS (s)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEğİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,34 $\pm$ 0,02	0,01
<b>OK</b>	1,20 $\pm$ 0,06	0,01
<b>KG</b>	1,84 $\pm$ 0,04	0,03
<b>OG</b>	2,58 $\pm$ 0,10	0,07
<b>KLT</b>	1,90 $\pm$ 0,11	0,06
<b>OLT</b>	1,72 $\pm$ 0,13	0,08
<b>KLTG</b>	2,09 $\pm$ 0,17	0,05
<b>OLTG</b>	2,12 $\pm$ 0,15	0,03

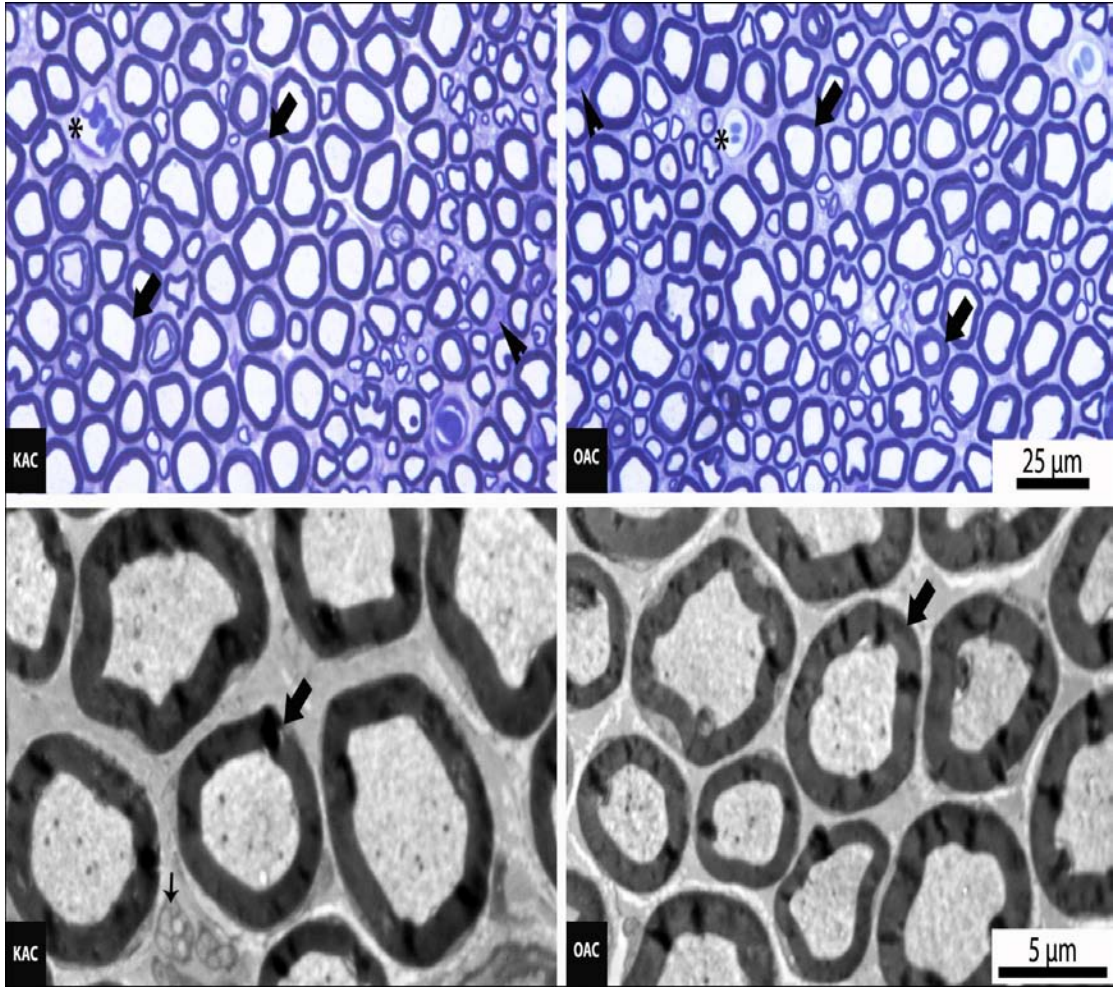


Şekil 48: LT grubuna ait latans değerleri.

#### 4. 4. AC Grubu

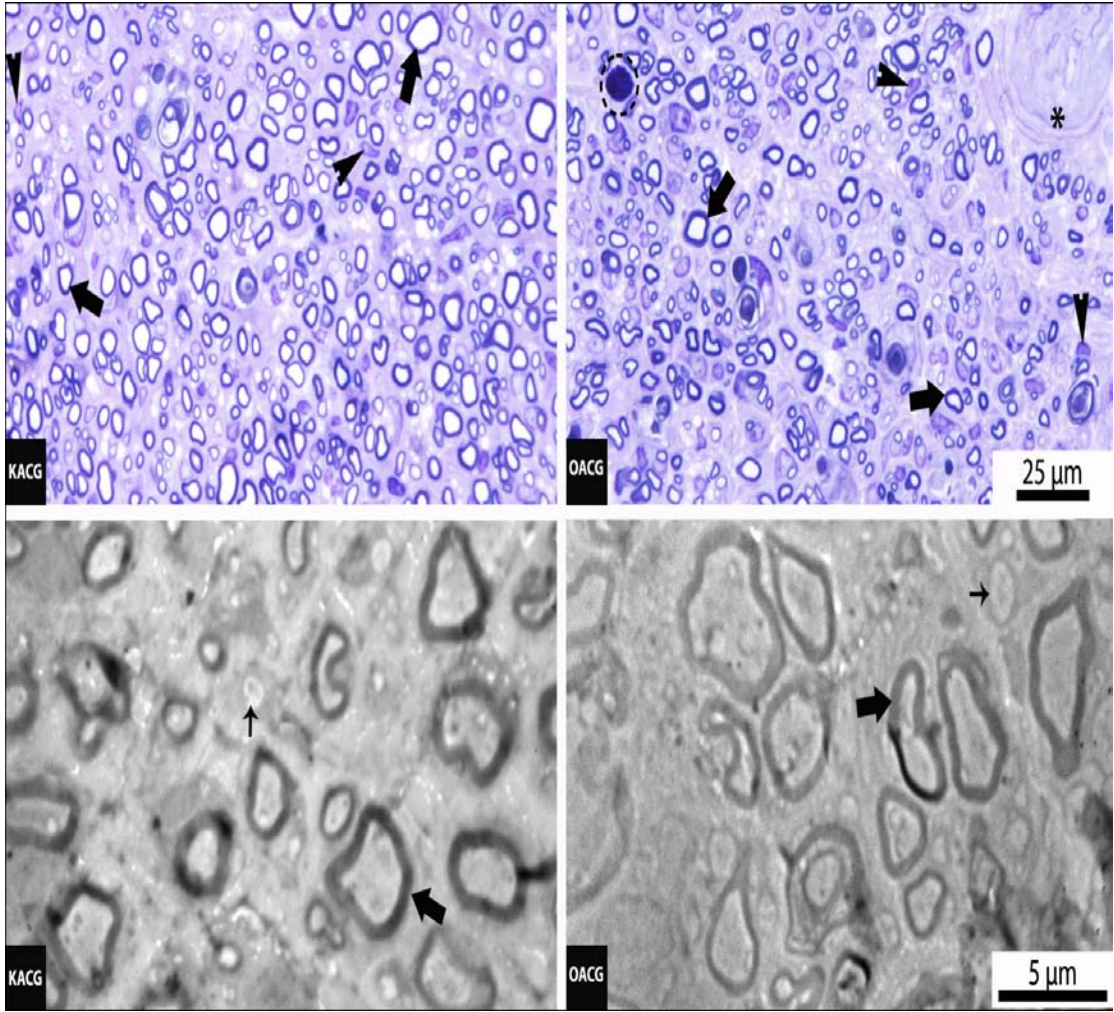
AC grubu deneklerine ait örneklerde yapılan analizlerden elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir.

Kontrol ve obez grubu deneklerine ait sinir doku örneklerinin ince ve yarı ince kesitlerinde elektron mikroskobu ve ışık mikroskobu düzeyinde sinire ait bağ doku yapılanması düzgün ve normal bir görünüm sergilemekteydi. Genel olarak miyelinli aksonlar ve miyelin kılıflar düzenli bir görünüme sahipti. Miyelinli aksonlar arasında yerleşik miyelinsiz akson kümeleri de belirgin sitoplazmik sınırları ve mitokondri içerikleriyle düzenli görünümdeydi. Schwann hücreleri, aksonların etrafında belirgin sitoplazmik sınırları ve ökromatik çekirdekleriyle normal görünümüyle izlendi. Yine endonöryumda yerleşik damarlanmalar da göze çarpmaktaydı (Şekil 49).



**Şekil 49:** Kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskobik görüntümler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince ok miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldızlar ise bağ dokuda yerleşik kan damarlarını göstermektedir).

Gap oluşturulan gruplardan hem kontrol hem de obez grubuna ait deneklerin sinir doku örneklerinde kontrol grubunda daha belirgin olmak üzere çok sayıda küçük çaplı miyelinli aksonun varlığı dikkat çekiciydi. Miyelinli aksonların arasında yerleşik miyelinsiz aksonların gap oluşturulmayan gruplara kıyasla daha seyrek yerleşimli ve genelde tekli yerleşimleri göze çarpıyordu. Gap oluşturulmayan gruplara kıyasla endonöryumda daha fazla sayıda ve geniş çaplı damarlanmalar ile makrofajlar gözlemlendi. Schwann hücreleri ise normal görünümdeydi (Şekil 50).



**Şekil 50:** Gap oluşturulan kontrol ve obez gruplara ait ışık ve elektron mikroskopik görünüm (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince oklar miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldızlar bağ dokuda yerleşik kan damarlarını, kesik çizgili daire ise mast hücrelerini göstermektedir).

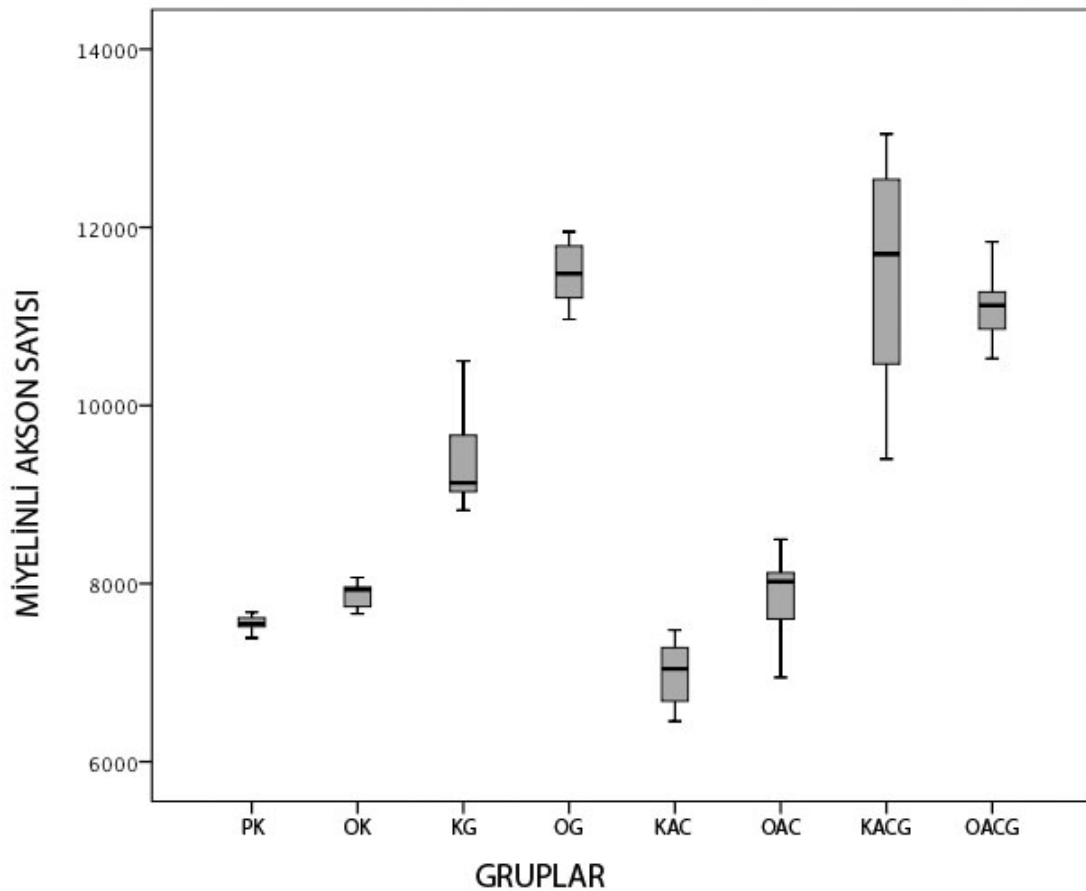
#### 4. 4. 1. Miyelinli Akson Sayısı

Miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KAC ve PK ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KACG ve PK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlenmedi ( $p<0,01$ ). OK ile KAC ve OK ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). OK ile KACG ve OK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KAC, KG ile OAC, KG ile KACG ve KG ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). OG ile KAC ve OG ile OAC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,01$ ). OG ile KACG ve OG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). KAC ile OAC grupları

arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). KAC ile KACG ve KAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OAC ile KACG ve OAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KACG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 51).

**Tablo 20:** AC grubuna ait miyelinli akson sayıları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON SAYISI (ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	7549,83 $\pm$ 48,61	0,01
<b>OK</b>	7872,76 $\pm$ 74,86	0,01
<b>KG</b>	9430,10 $\pm$ 301,26	0,06
<b>OG</b>	11479,69 $\pm$ 181,09	0,03
<b>KAC</b>	6996,18 $\pm$ 154,52	0,04
<b>OAC</b>	7838,02 $\pm$ 264,34	0,06
<b>KACG</b>	11430,10 $\pm$ 669,97	0,11
<b>OACG</b>	11124,03 $\pm$ 218,69	0,03



**Şekil 51:** AC grubuna ait miyelinli akson sayıları.

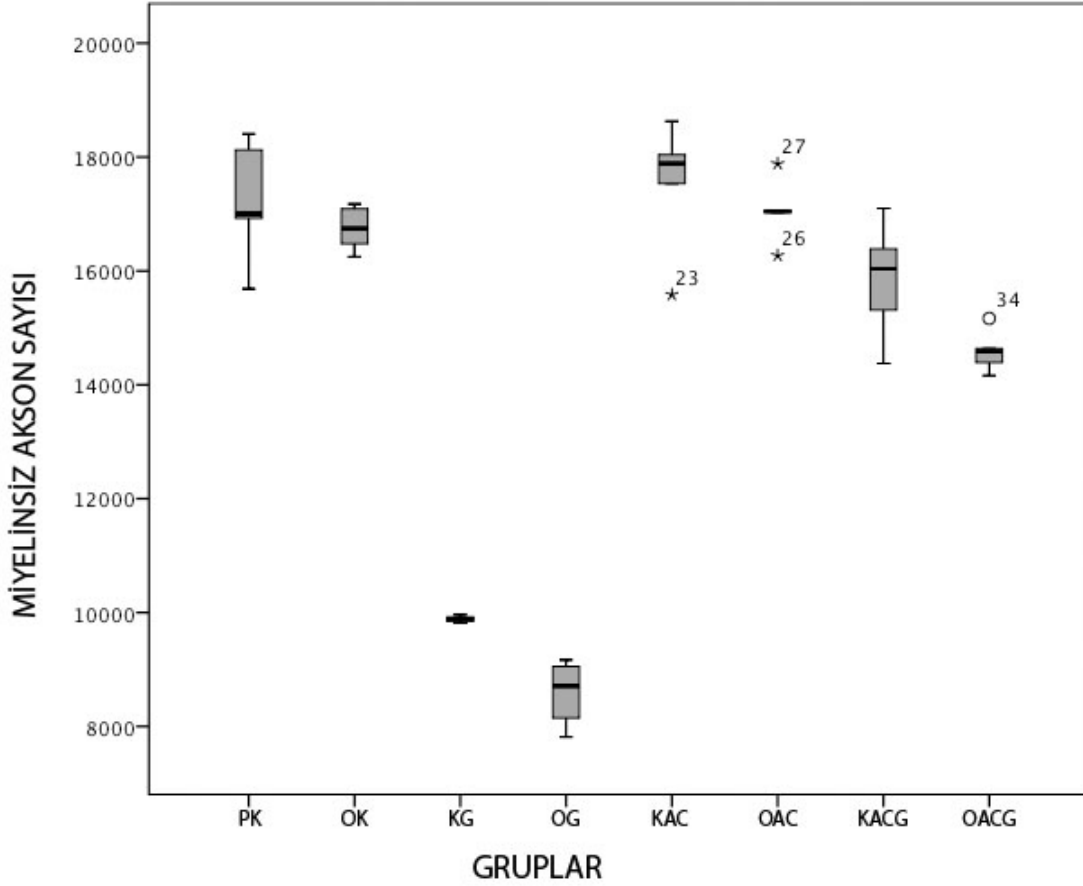


#### 4. 4. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı

Miyelinsiz akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KAC, PK ile OAC ve PK ile KACG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KAC, OK ile OAC ve OK ile KACG grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). OK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KAC, KG ile OAC, KG ile KACG ve KG ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OG ile KAC, OG ile OAC, OG ile KACG ve OG ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). KAC ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). KAC ile KACG ve KAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlendi ( $p<0,01$ ). OAC ile KACG grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). OAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KACG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 52).

**Tablo 21:** AC grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

	<b>MİYELİNSİZ AKSON SAYISI (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	17228,49 ± 485,43	0,05
<b>OK</b>	16748,49 ± 176,25	0,01
<b>KG</b>	9886,03 ± 29,77	0,04
<b>OG</b>	8600,47 ± 298,11	0,05
<b>KAC</b>	17535,31 ± 518,73	0,05
<b>OAC</b>	17055,71 ± 255,25	0,02
<b>KACG</b>	15842,07 ± 465,65	0,05
<b>OACG</b>	14589,19 ± 166,67	0,02



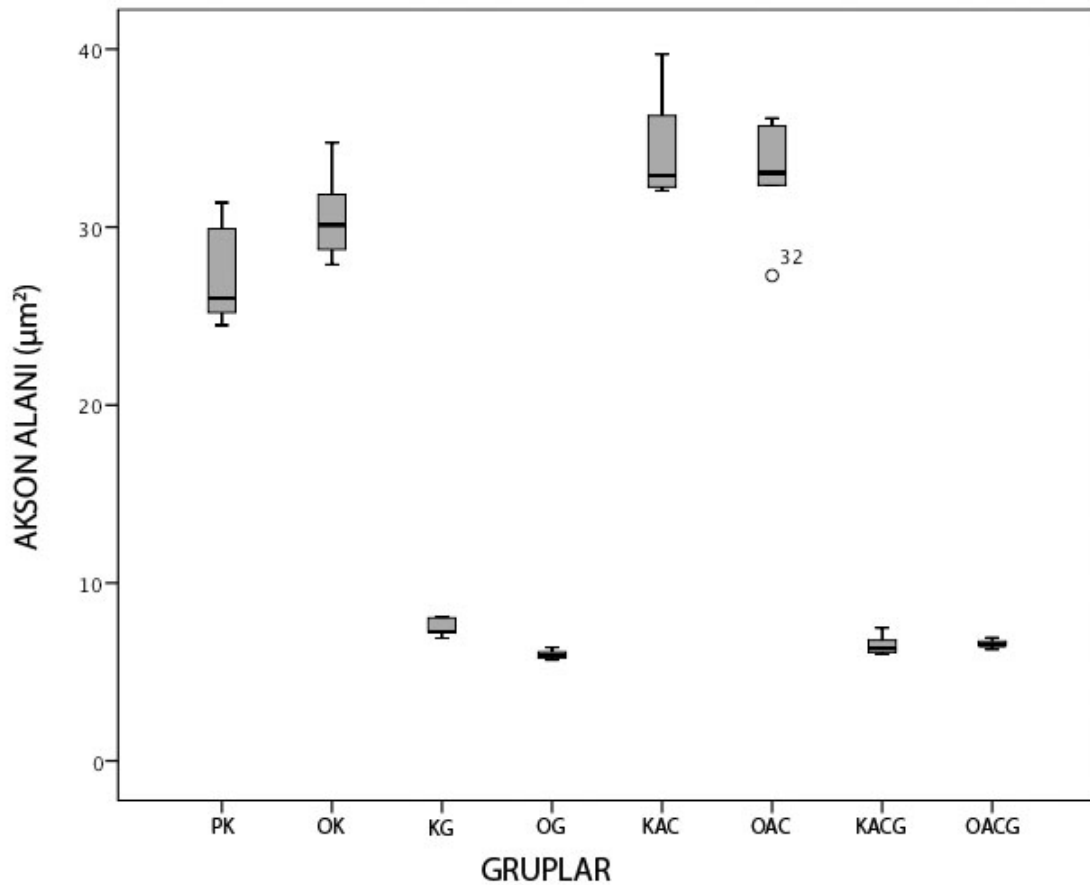
Şekil 52: AC grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

#### 4. 4. 3. Akson Alanı

Miyelinli akson alanları bakımından istatistiksel olarak; PK ile KAC, PK ile OAC, PK ile KACG ve PK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KAC ve OK ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). OK ile KACG ve OK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). KG ile KAC ve KG ile OAC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KACG ve KG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OG ile KAC ve OG ile OAC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ). OG ile KACG ve OG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). KAC ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). KAC ile KACG ve KAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,01$ ). OAC ile KACG ve OAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KACG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Şekil 53).

**Tablo 22:** AC grubuna ait miyelinli akson alanları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON ALANI (<math>\mu\text{m}^2</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	27,39 $\pm$ 1,36	0,09
<b>OK</b>	30,57 $\pm$ 1,040	0,07
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 0,23	0,06
<b>OG</b>	5,97 $\pm$ 0,12	0,04
<b>KAC</b>	34,34 $\pm$ 1,24	0,08
<b>OAC</b>	32,89 $\pm$ 1,58	0,09
<b>KACG</b>	6,50 $\pm$ 0,23	0,07
<b>OACG</b>	6,58 $\pm$ 0,11	0,03



**Şekil 53:** AC grubuna ait miyelinli akson alanları.

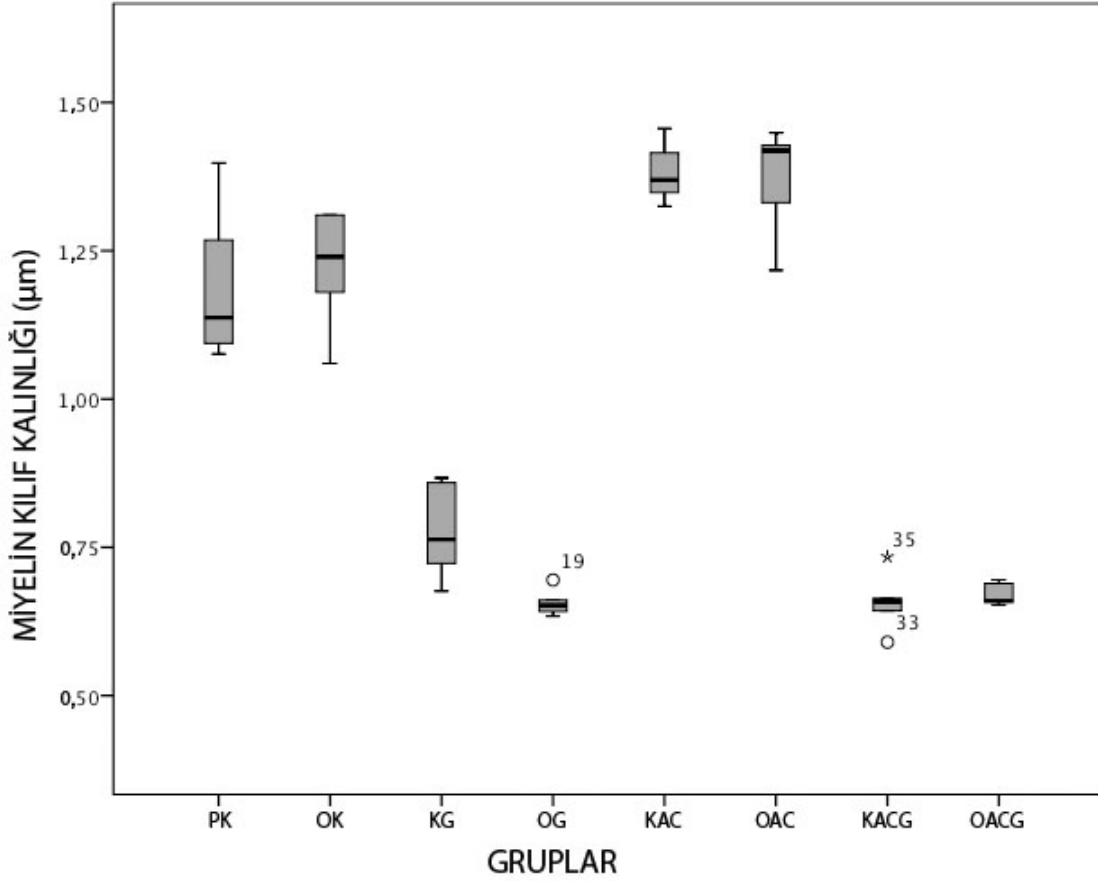
#### 4. 4. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı

Miyelin kılıf kalınlığı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KAC ve PK ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KACG ve PK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KAC ve

OK ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). OK ile KACG ve OK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KAC ve KG ile OAC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KACG ve KG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OG ile KAC ve OG ile OAC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OG ile KACG ve OG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). KAC ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). KAC ile KACG ve KAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). OAC ile KACG ve OAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KACG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 54).

**Tablo 23:** AC grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

	<b>MİYELİN KILIF KALINLIĞI (<math>\mu\text{m}</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,19 $\pm$ 0,06	0,10
<b>OK</b>	1,22 $\pm$ 0,03	0,07
<b>KG</b>	0,77 $\pm$ 0,03	0,09
<b>OG</b>	0,65 $\pm$ 0,01	0,03
<b>KAC</b>	1,38 $\pm$ 0,01	0,03
<b>OAC</b>	1,36 $\pm$ 0,04	0,06
<b>KACG</b>	0,65 $\pm$ 0,01	0,06
<b>OACG</b>	0,67 $\pm$ 0,00	0,02

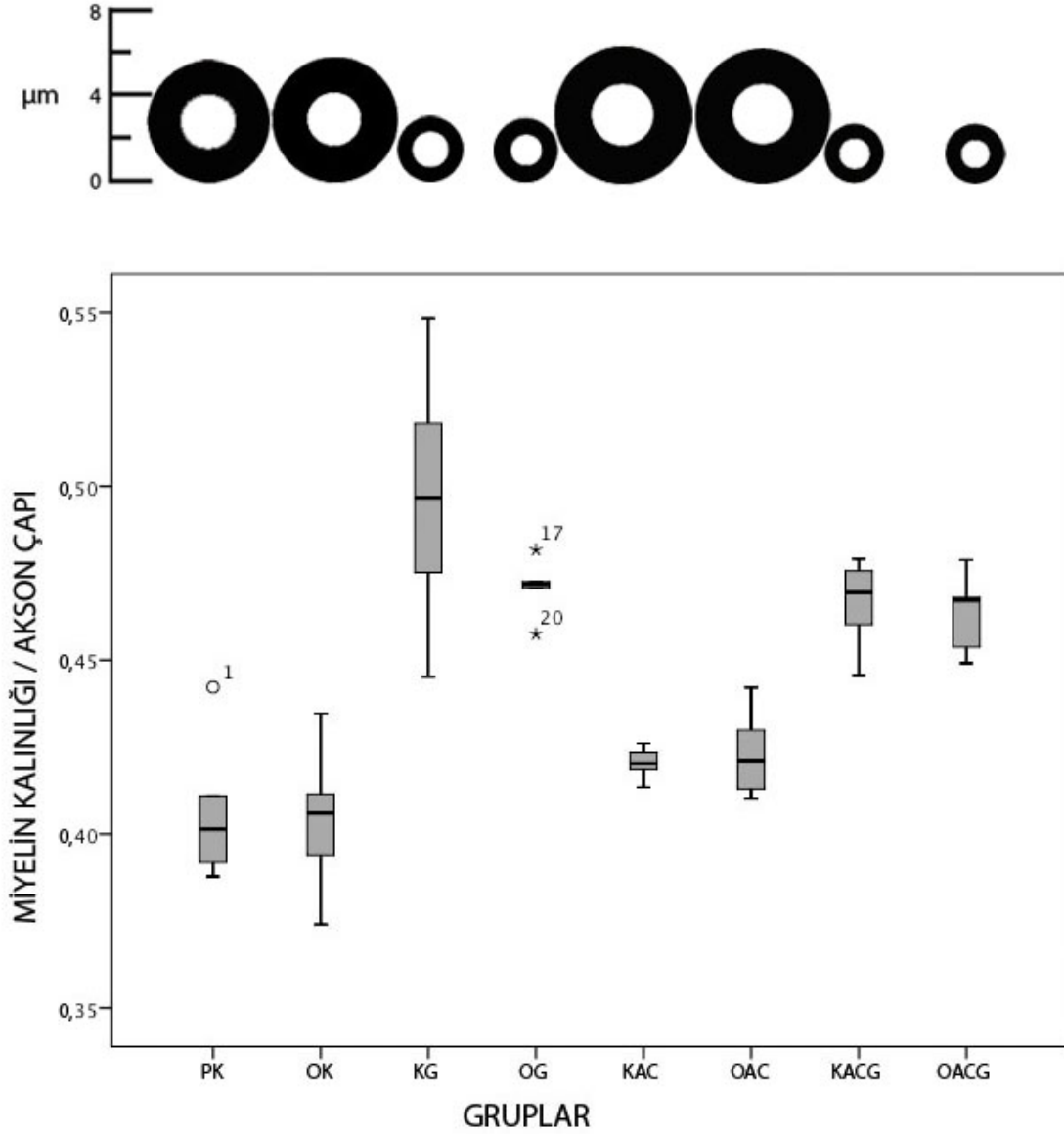


Şekil 54: AC grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

#### 4. 4. 5. Miyelin Kalınlığı/Akson Çapı Oranı

Miyelin kalınlığı/akson çapı oranları bakımından istatistiksel olarak; PK ile KAC ve PK ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile KACG ve PK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KAC ve OK ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). OK ile KACG ve OK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KAC ve KG ile OAC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KACG ve KG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OG ile KAC ve OG ile OAC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OG ile KACG ve OG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). KAC ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). KAC ile KACG ve KAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). OAC ile KACG ve OAC ile

OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KACG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 55).



Şekil 55: AC grubuna ait miyelin kalınlık/akson çapı oranları.

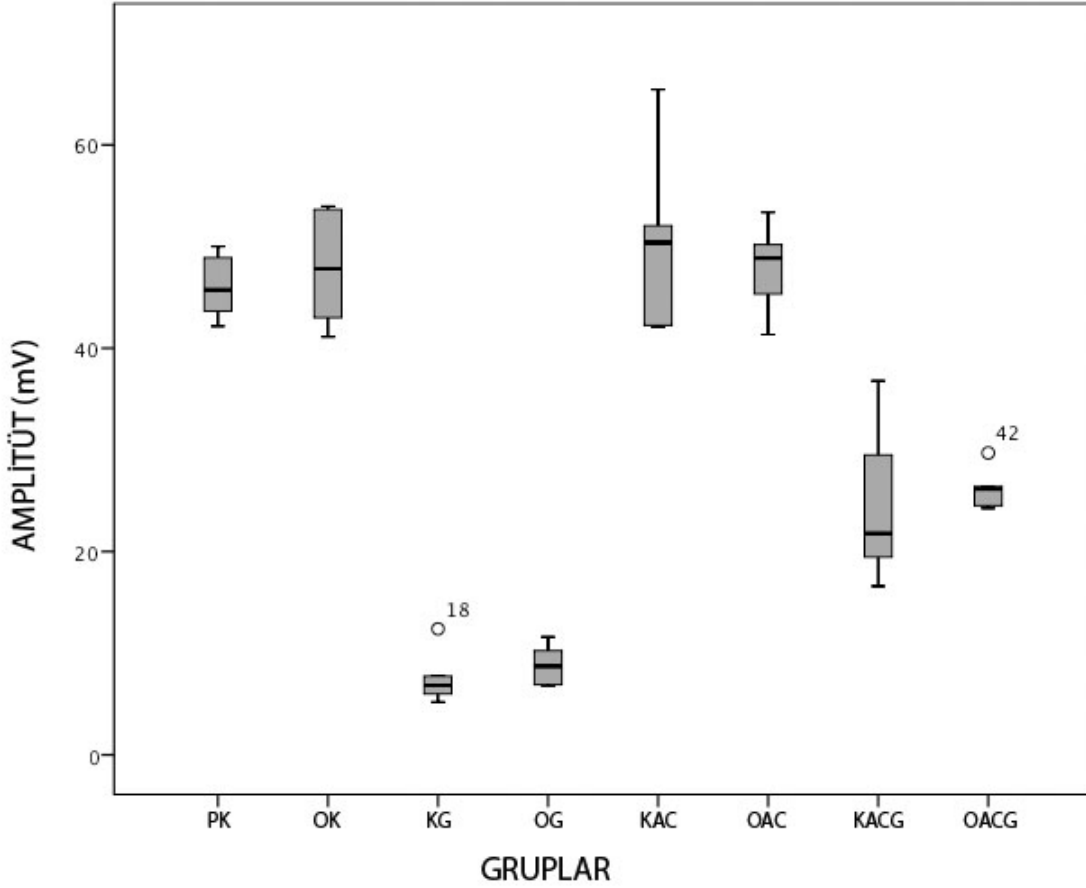
#### 4. 4. 6. Amplitüt

Amplitüt değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KAC ve PK ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). PK ile KACG ve PK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KAC ve OK ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OK ile KACG ve OK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KG ile KAC

ve KG ile OAC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KACG ve KG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p>0,05$ ). OG ile KAC ve OG ile OAC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). OG ile KACG ve OG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). KAC ile OAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). KAC ile KACG ve KAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OAC ile KACG ve OAC ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KACG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 56).

**Tablo 24:** AC grubuna ait amplitüt değerleri.

	<b>AMPLİTÜT (mV)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	46,02 $\pm$ 1,22	0,04
<b>OK</b>	47,89 $\pm$ 2,41	0,06
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 1,05	0,04
<b>OG</b>	8,82 $\pm$ 0,80	0,05
<b>KAC</b>	50,43 $\pm$ 3,49	0,05
<b>OAC</b>	47,81 $\pm$ 2,06	0,04
<b>KACG</b>	24,31 $\pm$ 3,05	0,08
<b>OACG</b>	26,20 $\pm$ 0,97	0,01



Şekil 56: AC grubuna ait amplitüt değerleri.

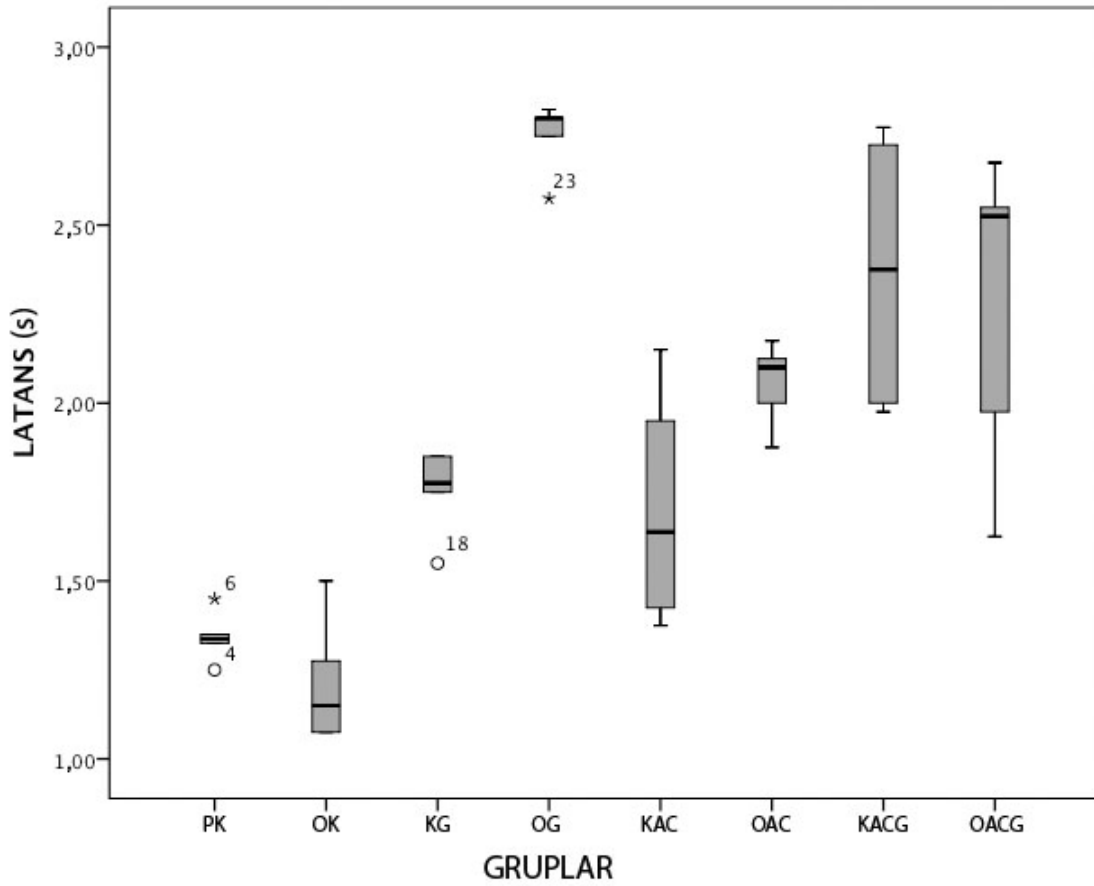
#### 4. 4. 7. Latans

Latans değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KAC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PK ile OAC, PK ile KACG ve PK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KAC grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OK ile OAC, OK ile KACG ve OK ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KAC, KG ile OAC ve KG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). KG ile KACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlendi ( $p<0,01$ ). OG ile KAC, OG ile OAC ve OG ile OACG grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). OG ile KACG ve grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). KAC ile OAC, KAC ile KACG ve KAC ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). OAC ile KACG ve OAC ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). KACG ile OACG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Şekil 57).



**Tablo 25:** AC grubuna ait latans değerleri.

	LATANS (s) (ORTALAMA $\pm$ OSH)	DEĞİŞİM KATSAYISI
<b>PK</b>	1,34 $\pm$ 0,02	0,01
<b>OK</b>	1,20 $\pm$ 0,06	0,01
<b>KG</b>	1,84 $\pm$ 0,04	0,03
<b>OG</b>	2,58 $\pm$ 0,10	0,07
<b>KAC</b>	1,69 $\pm$ 0,13	0,07
<b>OAC</b>	2,05 $\pm$ 0,05	0,02
<b>KACG</b>	2,37 $\pm$ 0,14	0,04
<b>OACG</b>	2,27 $\pm$ 0,20	0,03

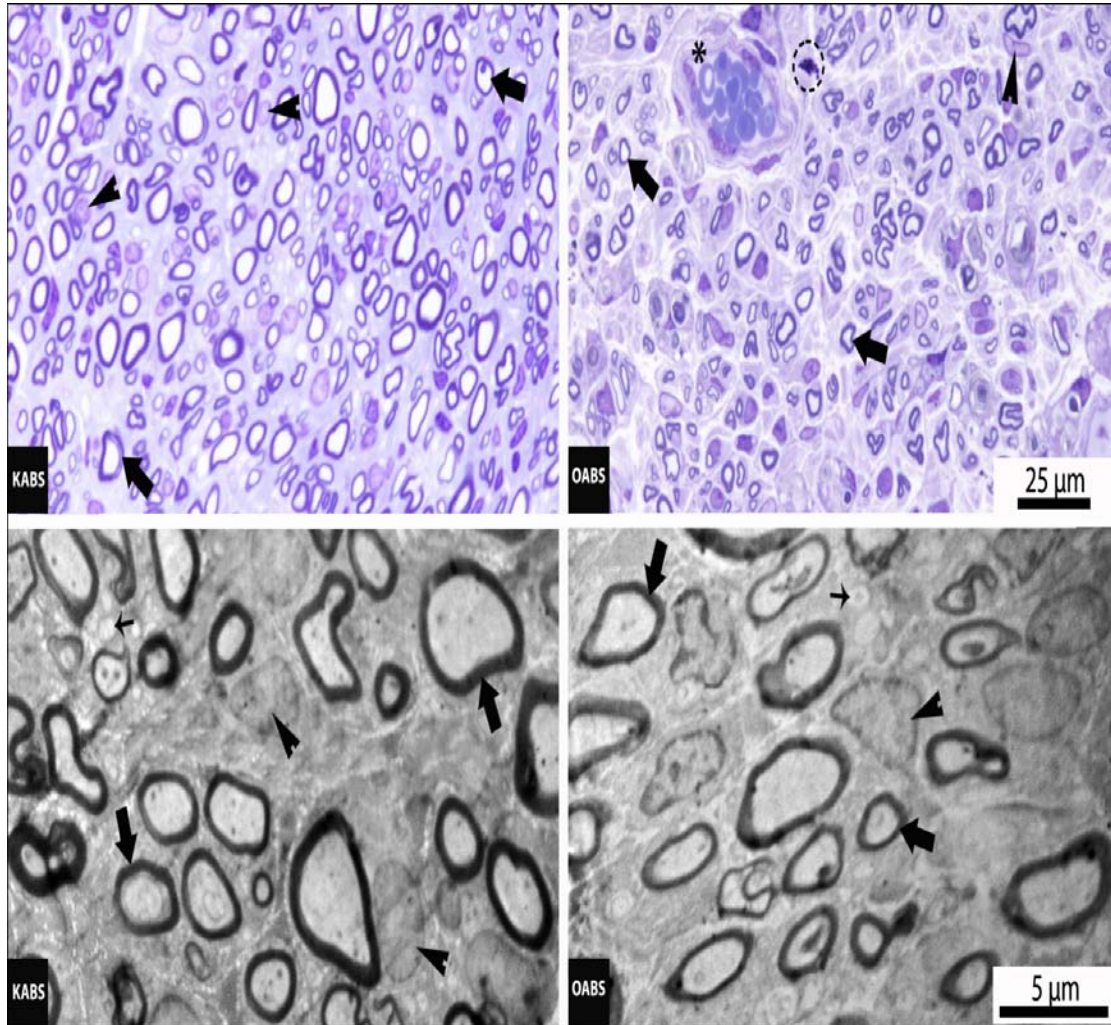


**Şekil 57:** AC grubuna ait latans değerleri.

#### 4. 5. ABS Grubu

ABS grubu deneklerine ait örneklere yapılan analizlerden elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir.

Kontrol ve obez gruplarına ait deneklerin sinir doku örneklerinde kontrol grubunda daha belirgin olmak üzere çok sayıda küçük çaplı miyelinli aksonun varlığı dikkat çekiciydi. Miyelinli aksonların arasında yerleşik miyelinsiz aksonların gap oluşturulmayan gruplara kıyasla daha seyrek yerleşimleri göze çarpmaktaydı. Gap oluşturulmayan gruplara kıyasla endonöryumda daha fazla sayıda ve daha geniş çaplı damarlanmalar ile makrofajlar gözlemlendi. Schwann hücreleri ise normal görünümdeydi (Şekil 58).



**Şekil 58:** Kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskopik görüntümler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince oklar miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldız bağ dokuda yerleşik kan damarını, kesik çizgili daire ise mast hücrelerini göstermektedir).

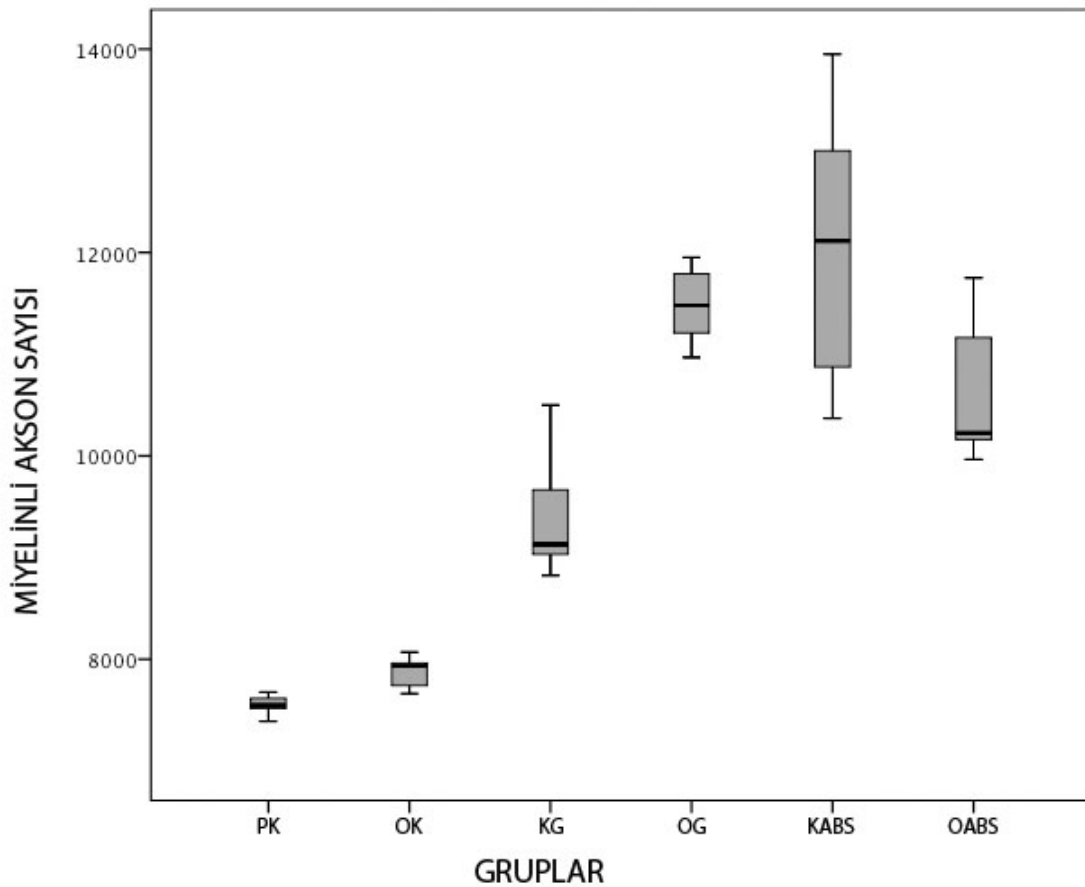
#### 4. 5. 1. Miyelinli Akson Sayısı

Miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KABS ve PK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile

KABS ve OK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KG ile KABS ve KG ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OG ile KABS ve OG ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). KABS ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 59).

**Tablo 26:** ABS grubuna ait miyelinli akson sayıları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON SAYISI (ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	7549,83 $\pm$ 48,61	0,01
<b>OK</b>	7872,76 $\pm$ 74,86	0,01
<b>KG</b>	9430,10 $\pm$ 301,26	0,06
<b>OG</b>	11479,69 $\pm$ 181,09	0,03
<b>KABS</b>	12069,88 $\pm$ 577,25	0,10
<b>OABS</b>	10652,54 $\pm$ 343,82	0,06



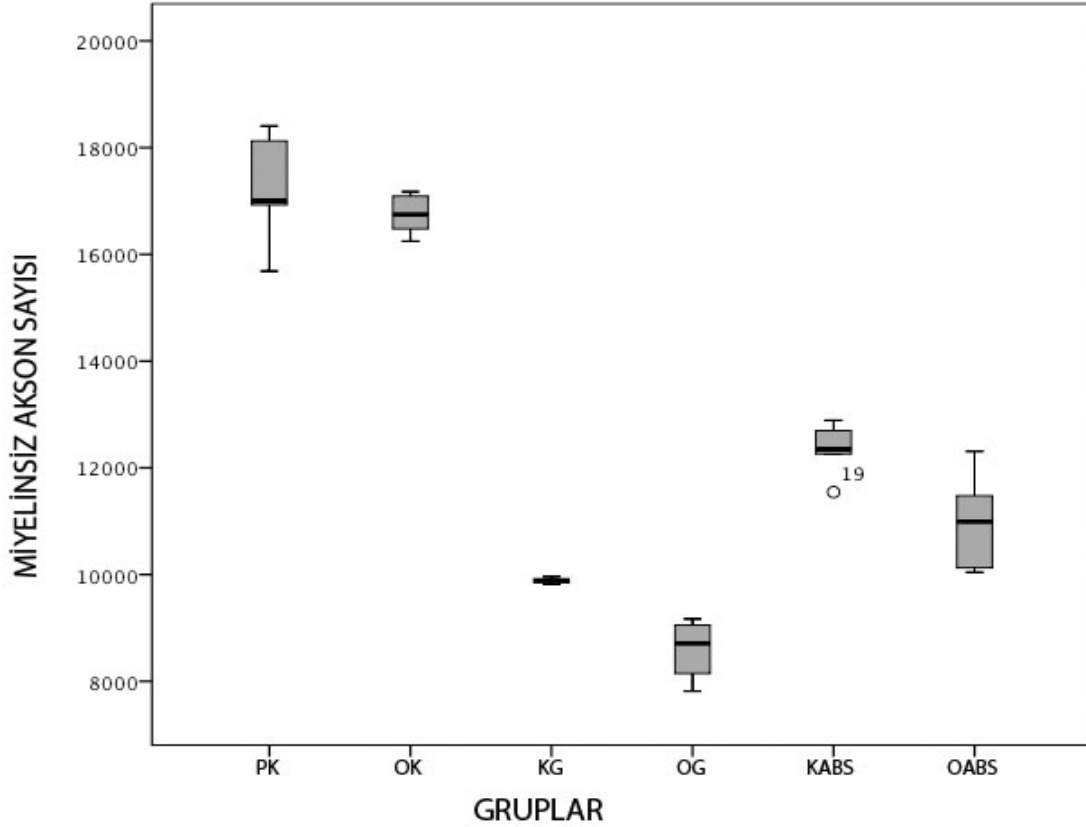
**Şekil 59:** ABS grubuna ait miyelinli akson sayıları.

#### 4. 5. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı

Miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KABS ve PK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KABS ve OK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KABS ve KG ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OG ile KABS ve OG ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). KABS ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Şekil 60).

**Tablo 27:** ABS grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

	<b>MİYELİNSİZ AKSON SAYISI (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	17228,49 ± 485,43	0,05
<b>OK</b>	16748,49 ± 176,25	0,01
<b>KG</b>	9886,03 ± 29,77	0,04
<b>OG</b>	8600,47 ± 298,11	0,05
<b>KABS</b>	12348,98 ± 231,15	0,03
<b>OABS</b>	10988,76 ± 425,17	0,07



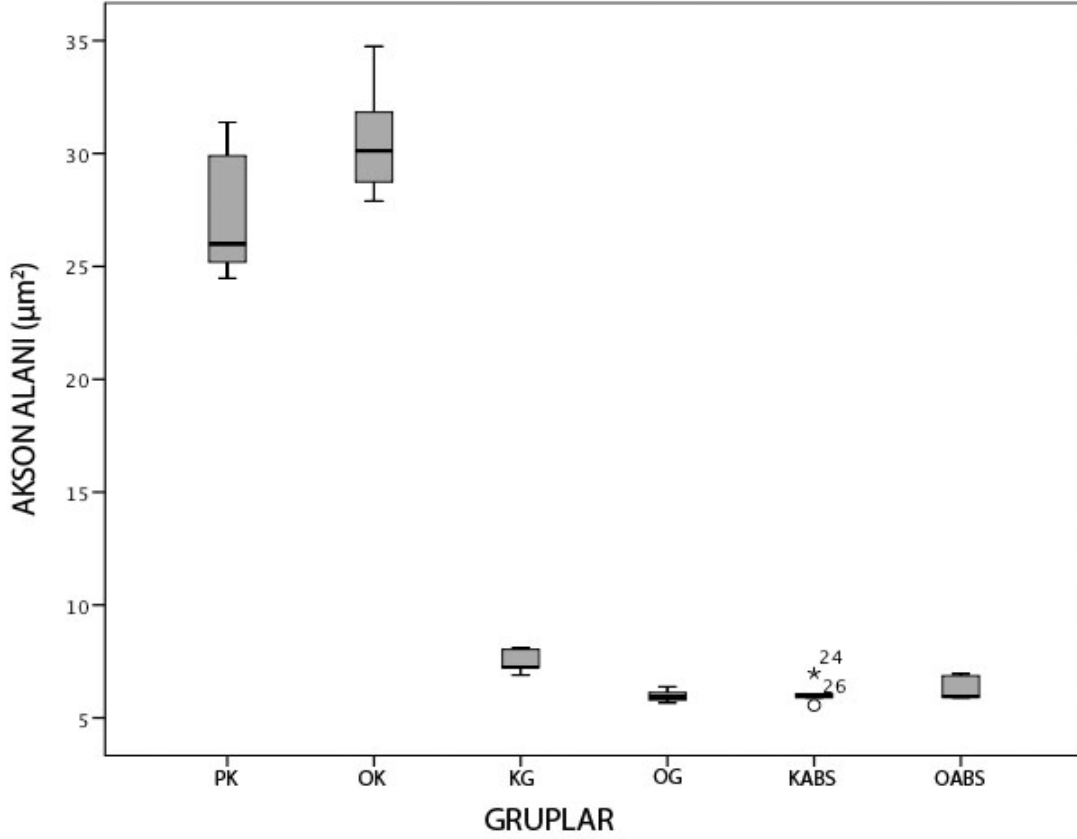
**Şekil 60:** ABS grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

### 4. 5. 3. Akson Alanı

Miyelinli akson alanı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KABS ve PK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). OK ile KABS ve OK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). KG ile KABS ve KG ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). OG ile KABS ve OG ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). KABS ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Şekil 61).

**Tablo 28:** ABS grubuna ait miyelinli akson alanları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON ALANI (<math>\mu\text{m}^2</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	27,39 $\pm$ 1,36	0,09
<b>OK</b>	30,57 $\pm$ 1,040	0,07
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 0,23	0,06
<b>OG</b>	5,97 $\pm$ 0,12	0,04
<b>KABS</b>	6,08 $\pm$ 0,19	0,07
<b>OABS</b>	6,31 $\pm$ 0,24	0,07



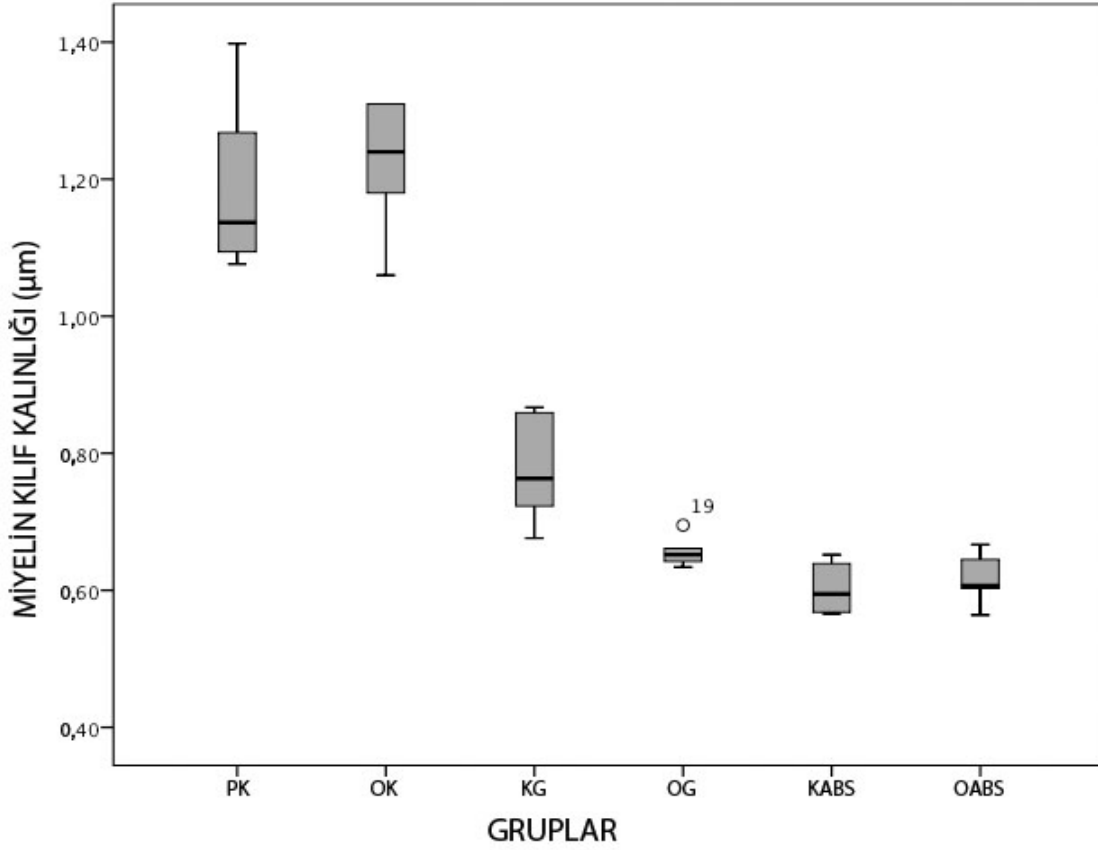
Şekil 61: ABS grubuna ait miyelinli akson alanları.

#### 4. 5. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı

Miyelin kılıf kalınlığı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KABS ve PK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KABS ve OK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KABS ve KG ile OABS grupları arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ). OG ile KABS ve OG ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). KABS ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Şekil 62).

Tablo 29: ABS grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

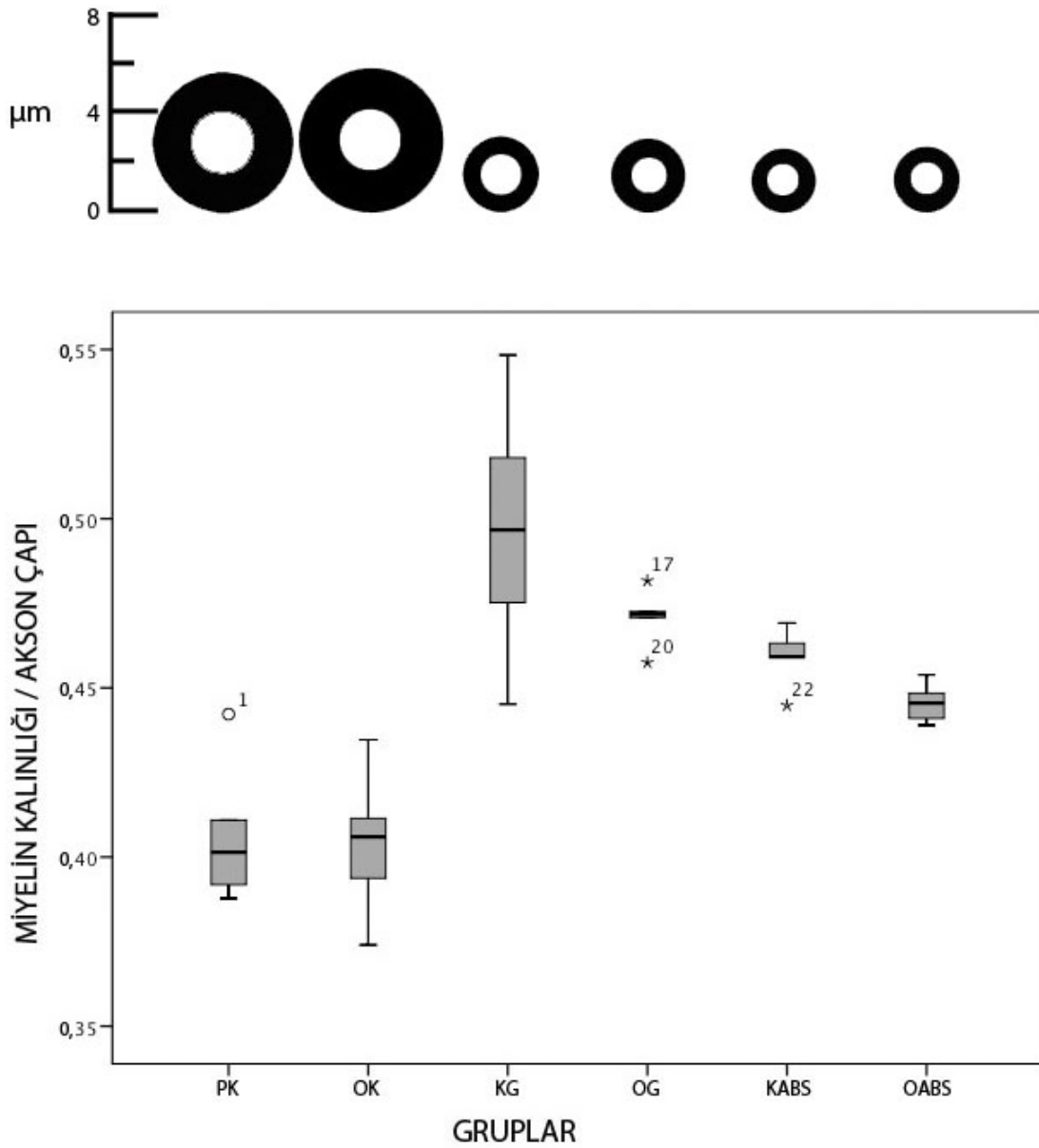
	MIYELİN KILIF KALINLIĞI ( $\mu\text{m}$ ) (ORTALAMA $\pm$ OSH)	DEĞİŞİM KATSAYISI
<b>PK</b>	1,19 $\pm$ 0,06	0,10
<b>OK</b>	1,22 $\pm$ 0,03	0,07
<b>KG</b>	0,77 $\pm$ 0,03	0,09
<b>OG</b>	0,65 $\pm$ 0,01	0,03
<b>KABS</b>	0,60 $\pm$ 0,01	0,05
<b>OABS</b>	0,61 $\pm$ 0,01	0,05



Şekil 62: ABS grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

#### 4. 5. 5. Miyelin Kalınlığı/Akson Çapı Oranı

Miyelin kalınlığı/akson çapı oranları bakımından istatistiksel olarak; PK ile KABS ve PK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KABS ve OK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KABS ve KG ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). OG ile KABS grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OG ile OABS grupları arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ). KABS ile OABS grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,05$ ) (Şekil 63).



Şekil 63: ABS grubuna ait miyelin kalınlık/akson çapı oranı.

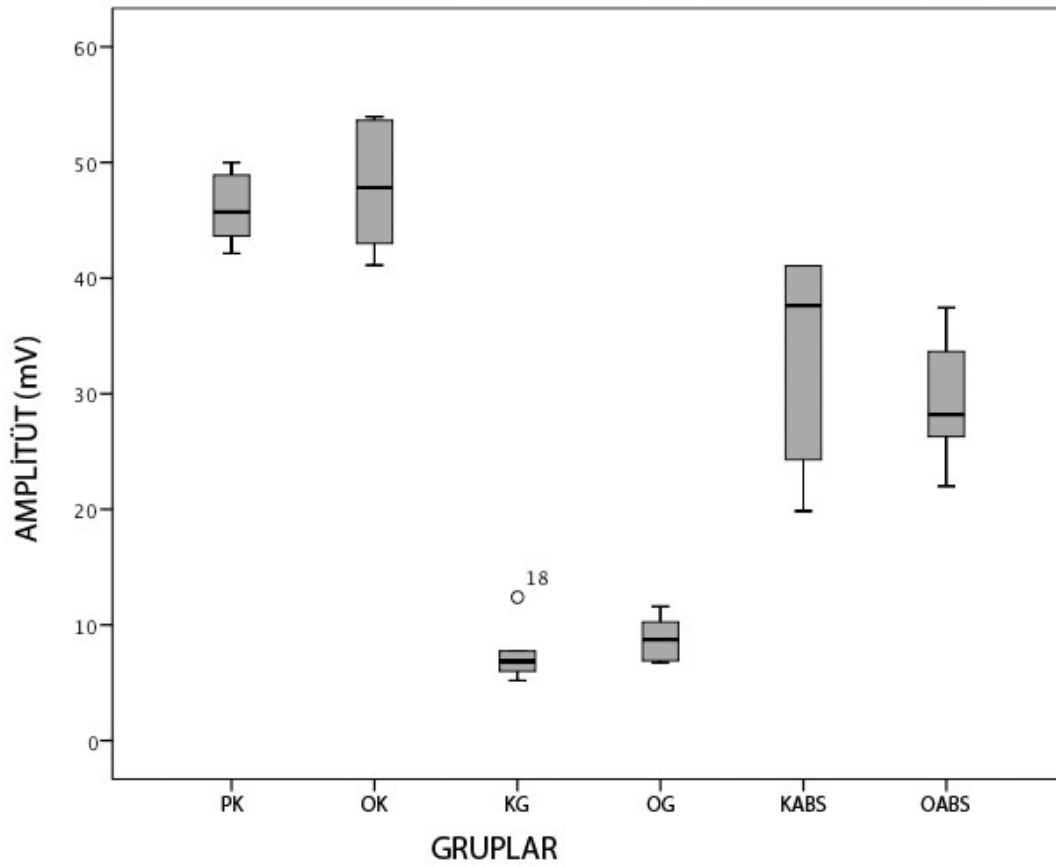
#### 4. 5. 6. Amplitüt

Amplitüt değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KABS ve PK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KABS ve OK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KABS ve KG ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). OG ile KABS ve OG ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ). KABS ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 64).



**Tablo 30:** ABS grubuna ait amplitüt değerleri.

	<b>AMPLİTÜT (mV) (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	46,02 ± 1,22	0,04
<b>OK</b>	47,89 ± 2,41	0,06
<b>KG</b>	7,50 ± 1,05	0,04
<b>OG</b>	8,82 ± 0,80	0,05
<b>KABS</b>	33,58 ± 3,73	0,03
<b>OABS</b>	29,52 ± 2,72	0,05



**Şekil 64:** ABS grubuna ait amplitüt değerleri.

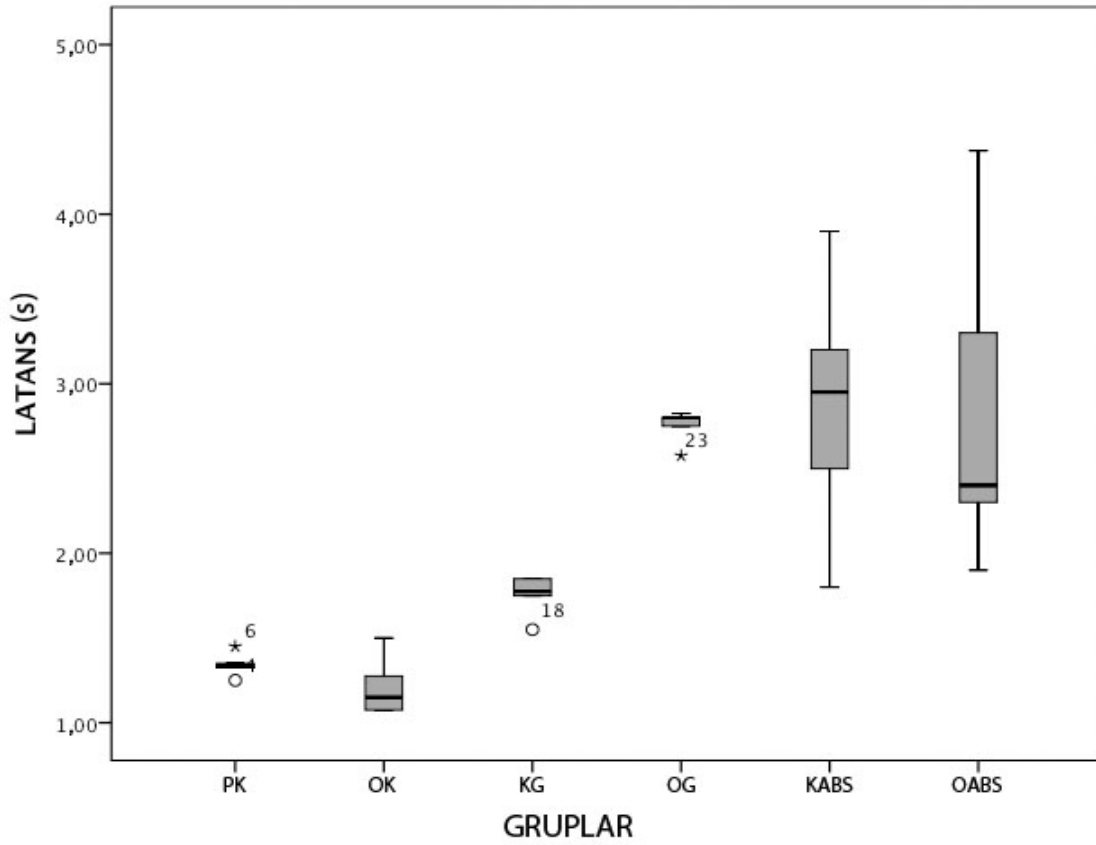
#### 4. 5. 7. Latans

Latans değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KABS ve PK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KABS ve OK ile OABS grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KABS grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). KG ile OABS grupları arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ). OG ile KABS ve OG ile OABS grupları

arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). KABS ile OABS grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 65).

**Tablo 31:** ABS grubuna ait latans değerleri.

	<b>LATANS (s)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,34 $\pm$ 0,02	0,01
<b>OK</b>	1,20 $\pm$ 0,06	0,01
<b>KG</b>	1,84 $\pm$ 0,04	0,03
<b>OG</b>	2,58 $\pm$ 0,10	0,07
<b>KABS</b>	2,88 $\pm$ 0,28	0,06
<b>OABS</b>	2,85 $\pm$ 0,44	0,09

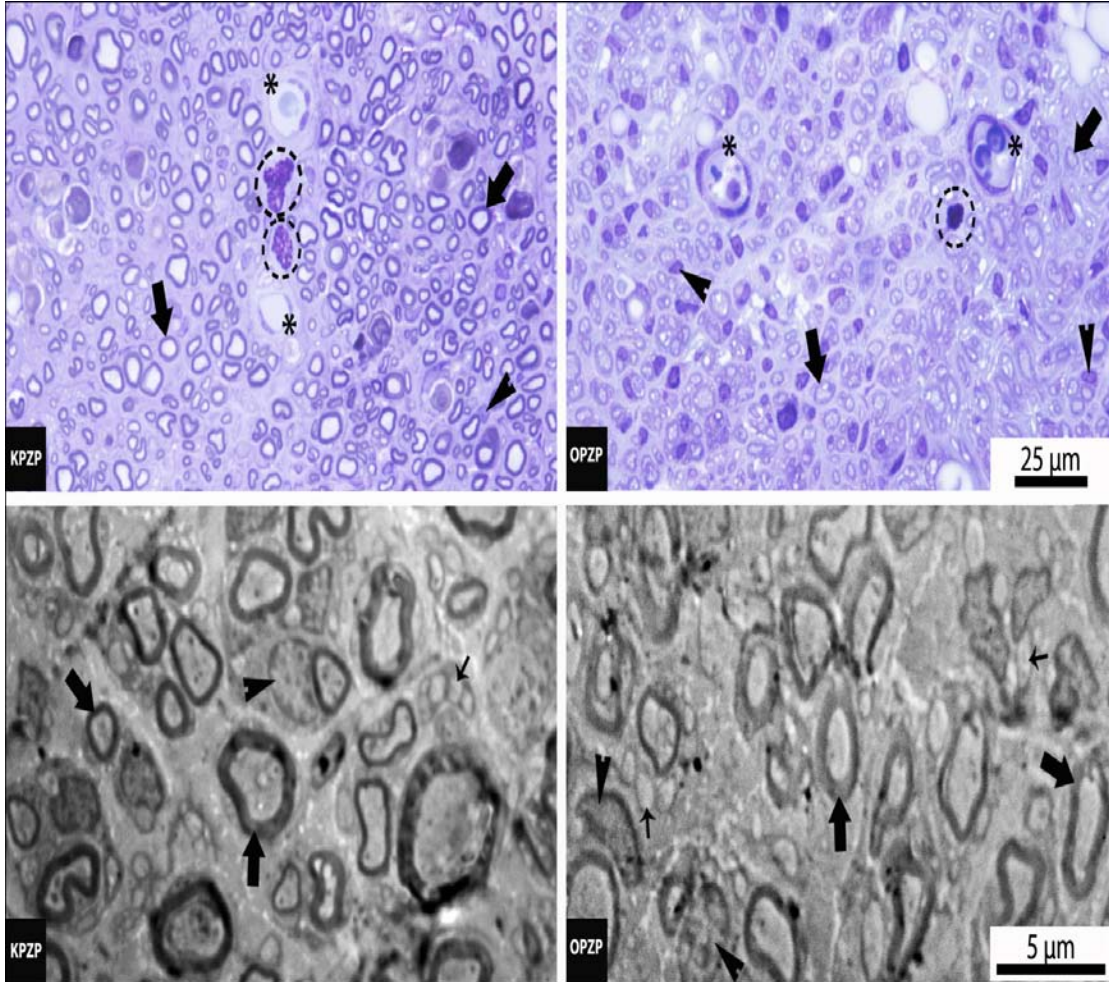


**Şekil 65:** ABS grubuna ait latans değerleri.

#### 4. 6. PZP Grubu

PZP grubu deneklerine ait örneklerde yapılan analizlerden elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir.

Kontrol ve obez gruplarına ait deneklerin sinir doku örneklerinde kontrol grubunda daha belirgin olmak üzere çok sayıda küçük çaplı miyelinli aksonun varlığı dikkat çekiciydi. Miyelinli aksonların arasında yerleşik miyelinsiz aksonların gap oluşturulmayan gruplara kıyasla nispeten daha seyrek yerleşimleri göze çarpıyordu. Gap oluşturulmayan gruplara kıyasla endonöryumda daha fazla sayıda damarlanmalar ile makrofajlar gözlemlendi. Schwann hücreleri ise normal yapıdaydı (Şekil 66).



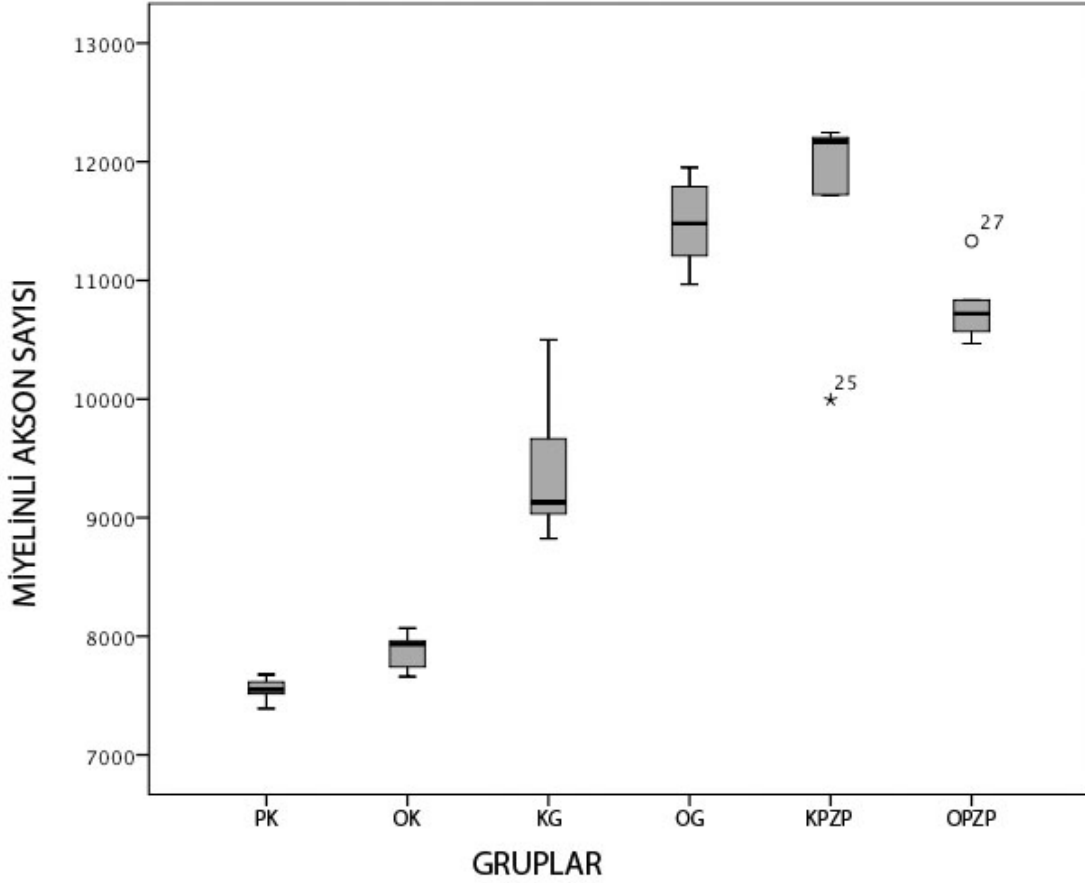
**Şekil 66:** Kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskopik görüntümler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince oklar miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldızlar bağ dokuda yerleşik kan damarlarını, kesik çizgili daireler ise mast hücrelerini göstermektedir).

#### 4. 6. 1. Miyelinli Akson Sayısı

Miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KPZP ve PK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). OK ile KPZP ve OK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). KG ile KPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). KG ile OPZP grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). OG ile KPZP grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). OG ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). KPZP ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ) (Şekil 67).

**Tablo 32:** PZP grubuna ait miyelinli akson sayıları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON SAYISI (ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	7549,83 $\pm$ 48,61	0,01
<b>OK</b>	7872,76 $\pm$ 74,86	0,01
<b>KG</b>	9430,10 $\pm$ 301,26	0,06
<b>OG</b>	11479,69 $\pm$ 181,09	0,03
<b>KPZP</b>	11667,23 $\pm$ 429,02	0,07
<b>OPZP</b>	10784,78 $\pm$ 150,47	0,02



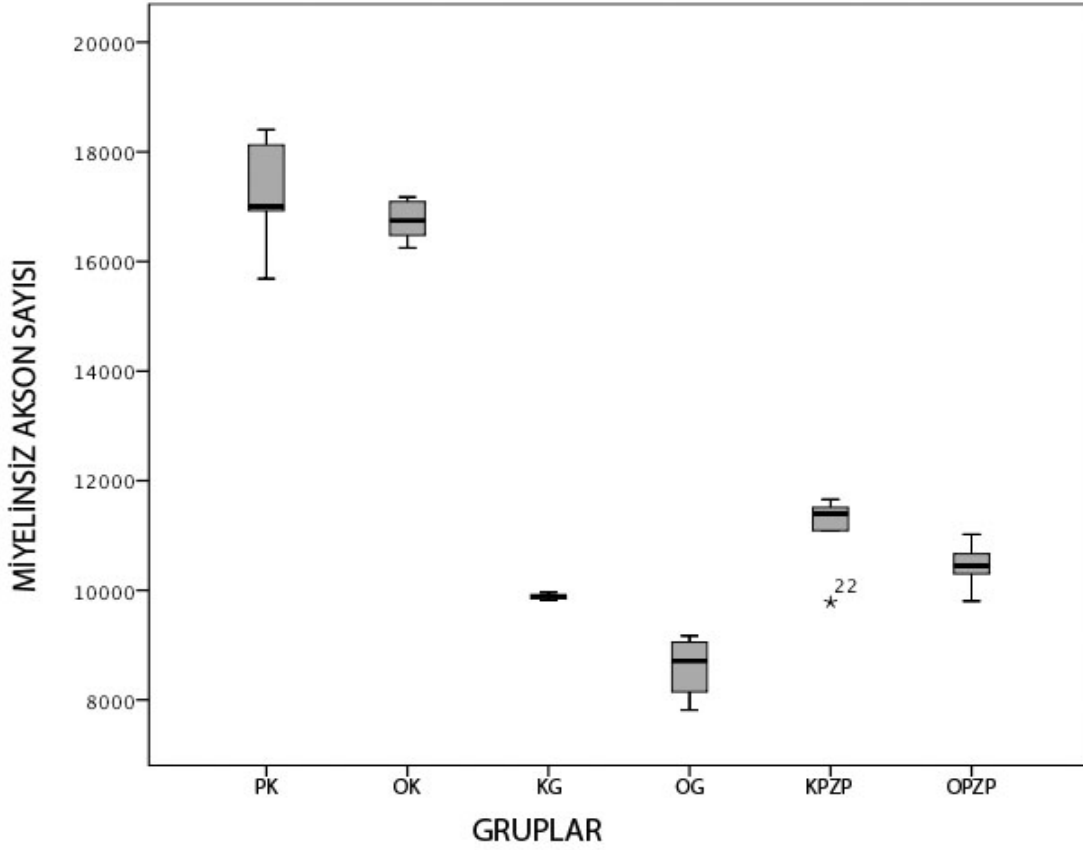
Şekil 67: PZP grubuna ait miyelinli akson sayıları.

#### 4. 6. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı

Miyelinsiz akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KPZP ve PK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KPZP ve OK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KG ile OPZP grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OG ile KPZP ve OG ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ). KPZP ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ) (Şekil 68).

**Tablo 33:** PZP grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

	<b>MİYELİNSİZ AKSON SAYISI (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	17228,49 ± 485,43	0,05
<b>OK</b>	16748,49 ± 176,25	0,01
<b>KG</b>	9886,03 ± 29,77	0,04
<b>OG</b>	8600,47 ± 298,11	0,05
<b>KPZP</b>	11087,73 ± 339,27	0,06
<b>OPZP</b>	10447,64 ± 201,62	0,03



**Şekil 68:** PZP grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

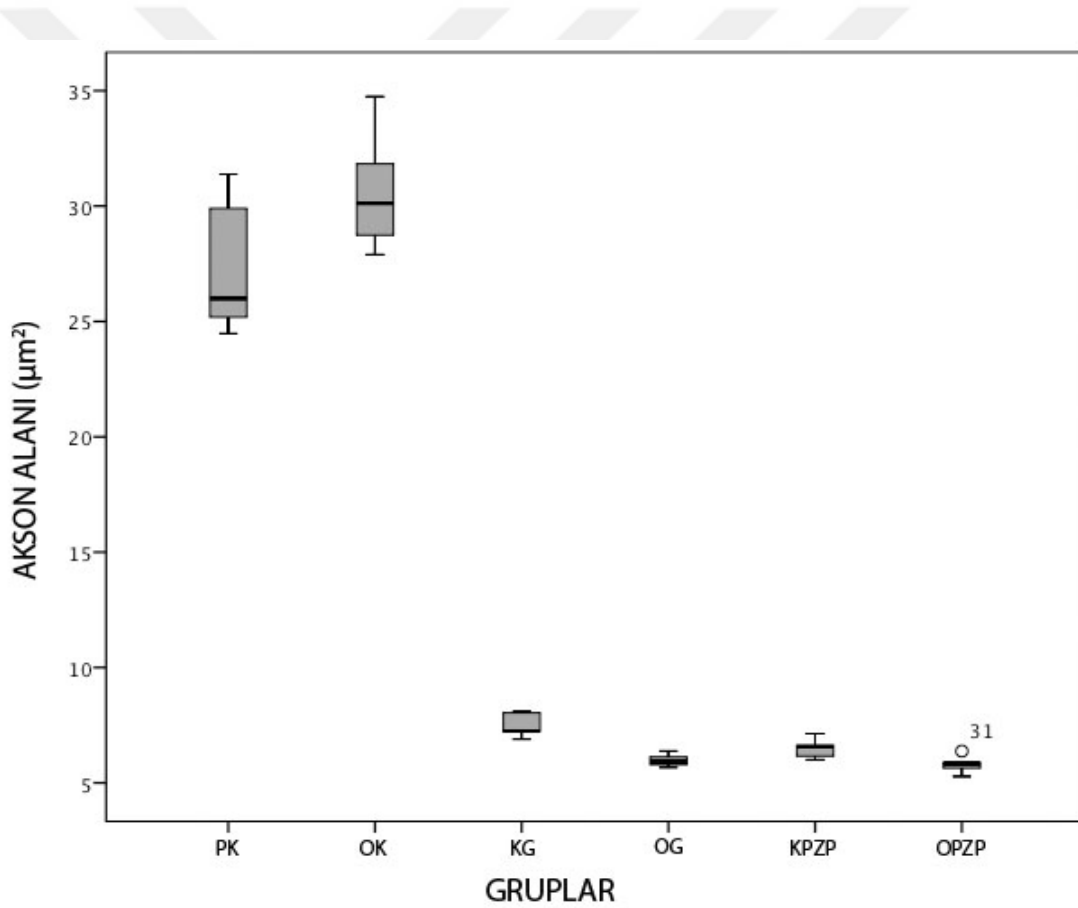
#### **4. 6. 3. Akson Alanı**

Miyelinli akson alanı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KPZP ve PK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KPZP ve OK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KPZP grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). KG ile OPZP grupları arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ). OG ile KPZP ve OG ile OPZP grupları arasında anlamlı

fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). KPZP ile OPZP grupları arasında anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil 69).

**Tablo 34:** PZP grubuna ait miyelinli akson alanları.

	MİYELİNLİ AKSON ALANI ( $\mu\text{m}^2$ ) (ORTALAMA $\pm$ OSH)	DEĞİŞİM KATSAYISI
<b>PK</b>	27,39 $\pm$ 1,36	0,09
<b>OK</b>	30,57 $\pm$ 1,040	0,07
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 0,23	0,06
<b>OG</b>	5,97 $\pm$ 0,12	0,04
<b>KPZP</b>	6,49 $\pm$ 0,19	0,06
<b>OPZP</b>	5,80 $\pm$ 0,17	0,06



**Şekil 69:** PZP grubuna ait miyelinli akson alanları.

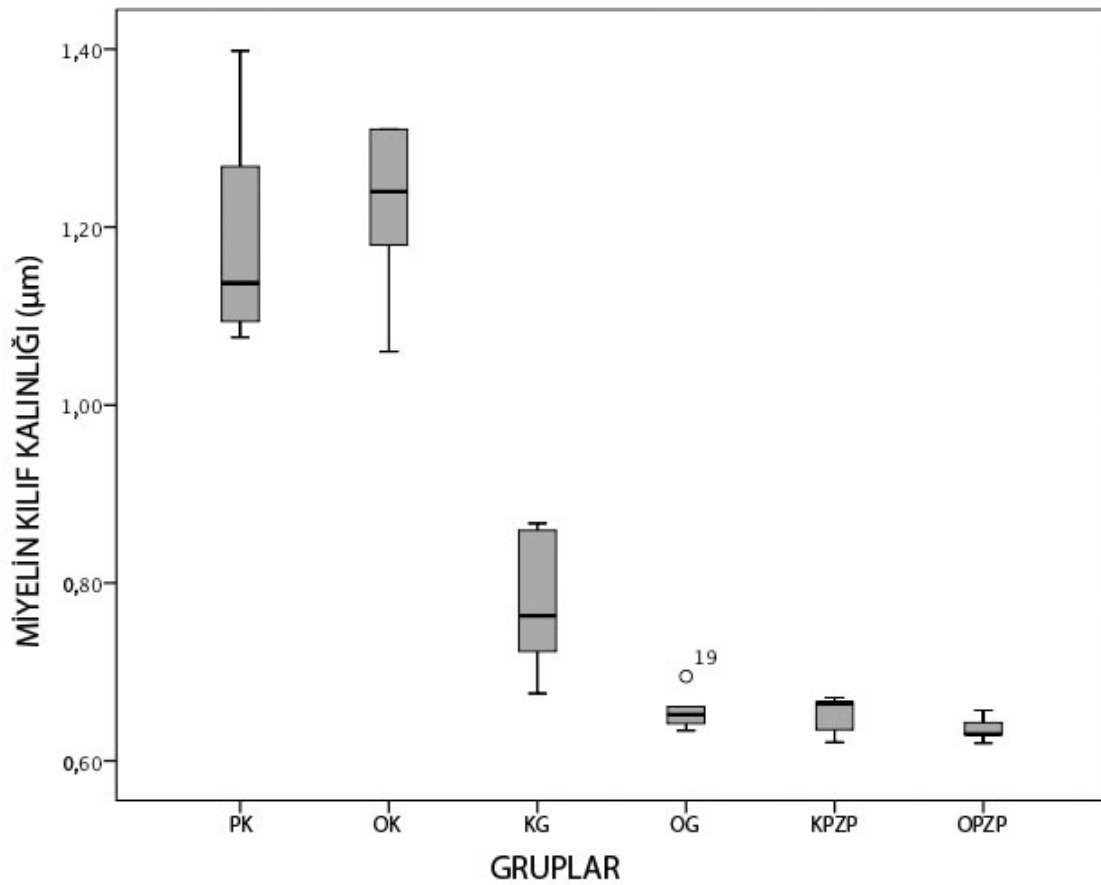
#### 4. 6. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı

Miyelin kılıf kalınlığı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KPZP ve PK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KPZP ve OK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile

KPZP ve KG ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). OG ile KPZP ve OG ile OPZP grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). KPZP ile OPZP grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Şekil 70).

**Tablo 35:** PZP grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

	<b>MİYELİN KILIF KALINLIĞI (<math>\mu\text{m}</math>)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,19 $\pm$ 0,06	0,10
<b>OK</b>	1,22 $\pm$ 0,03	0,07
<b>KG</b>	0,77 $\pm$ 0,03	0,09
<b>OG</b>	0,65 $\pm$ 0,01	0,03
<b>KPZP</b>	0,65 $\pm$ 0,00	0,03
<b>OPZP</b>	0,63 $\pm$ 0,00	0,02



**Şekil 70:** PZP grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.



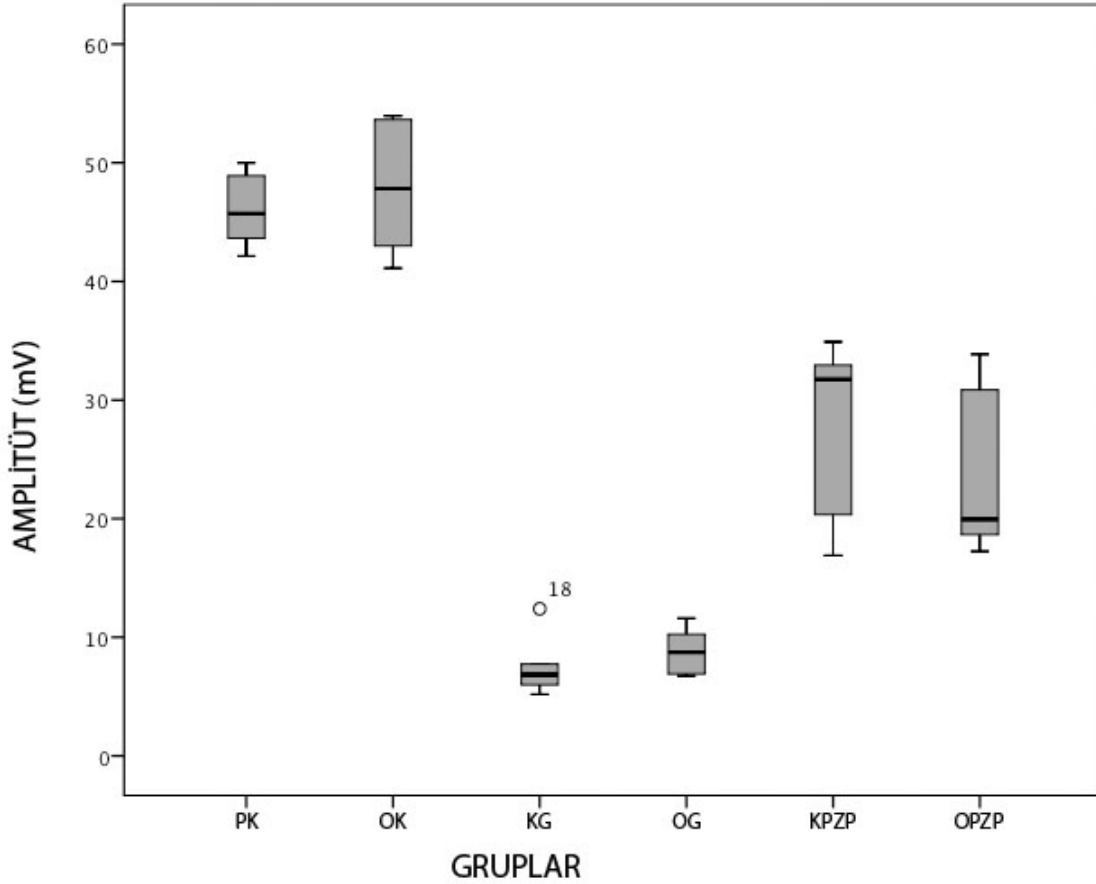


#### 4. 6. 6. Amplitüt

Amplitüt değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KPZP ve PK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KPZP ve OK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KPZP ve KG ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OG ile KPZP ve OG ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). KPZP ile OPZP grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Şekil 72).

**Tablo 36:** PZP grubuna ait amplitüt değerleri.

	AMPLİTÜT (mV) (ORTALAMA $\pm$ OSH)	DEĞİŞİM KATSAYISI
<b>PK</b>	46,02 $\pm$ 1,22	0,04
<b>OK</b>	47,89 $\pm$ 2,41	0,06
<b>KG</b>	7,50 $\pm$ 1,05	0,04
<b>OG</b>	8,82 $\pm$ 0,80	0,05
<b>KPZP</b>	27,37 $\pm$ 3,64	0,06
<b>OPZP</b>	24,11 $\pm$ 3,42	0,04



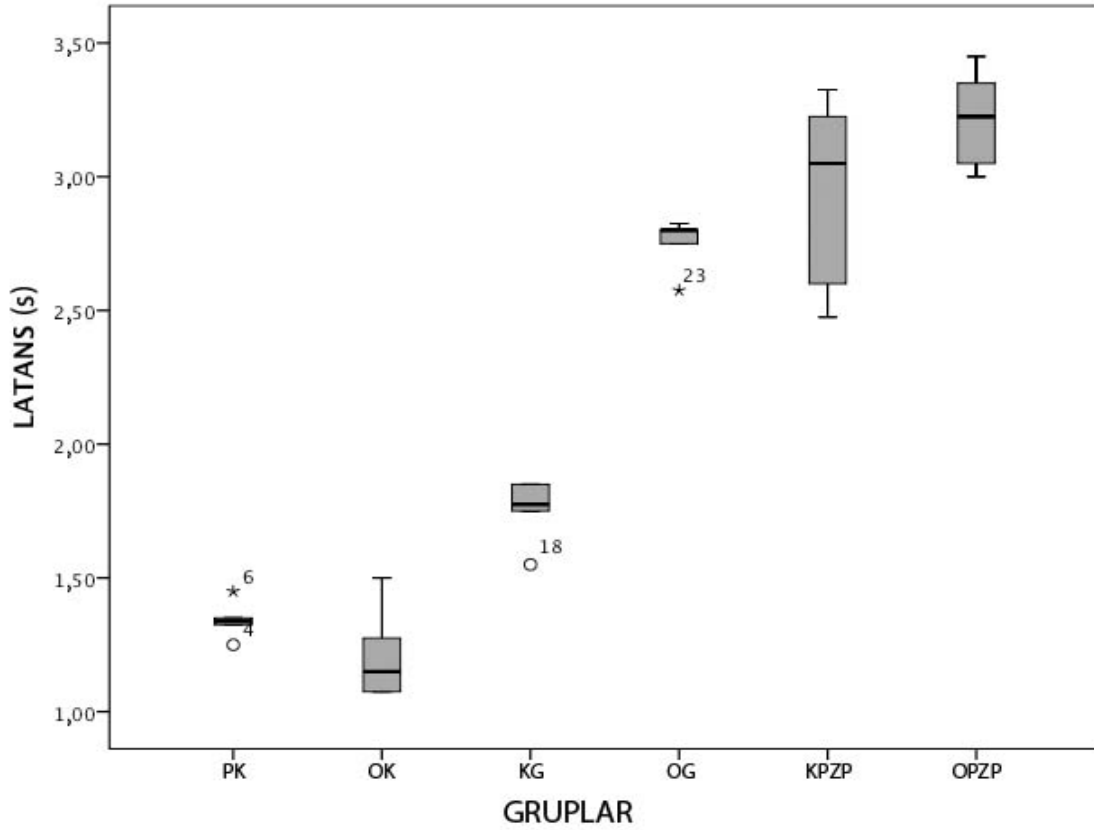
**Şekil 72:** PZP grubuna ait amplitüt değerleri.

#### 4. 6. 7. Latans

Latans değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KPZP ve PK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KPZP ve OK ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KPZP ve KG ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OG ile KPZP grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). OG ile OPZP grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). KPZP ile OPZP grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Şekil 73).

**Tablo 37:** PZP grubuna ait latans değerleri.

	<b>LATANS (s)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,34 $\pm$ 0,02	0,01
<b>OK</b>	1,20 $\pm$ 0,06	0,01
<b>KG</b>	1,84 $\pm$ 0,04	0,03
<b>OG</b>	2,58 $\pm$ 0,10	0,07
<b>KPZP</b>	2,93 $\pm$ 0,16	0,06
<b>OPZP</b>	3,21 $\pm$ 0,08	0,01

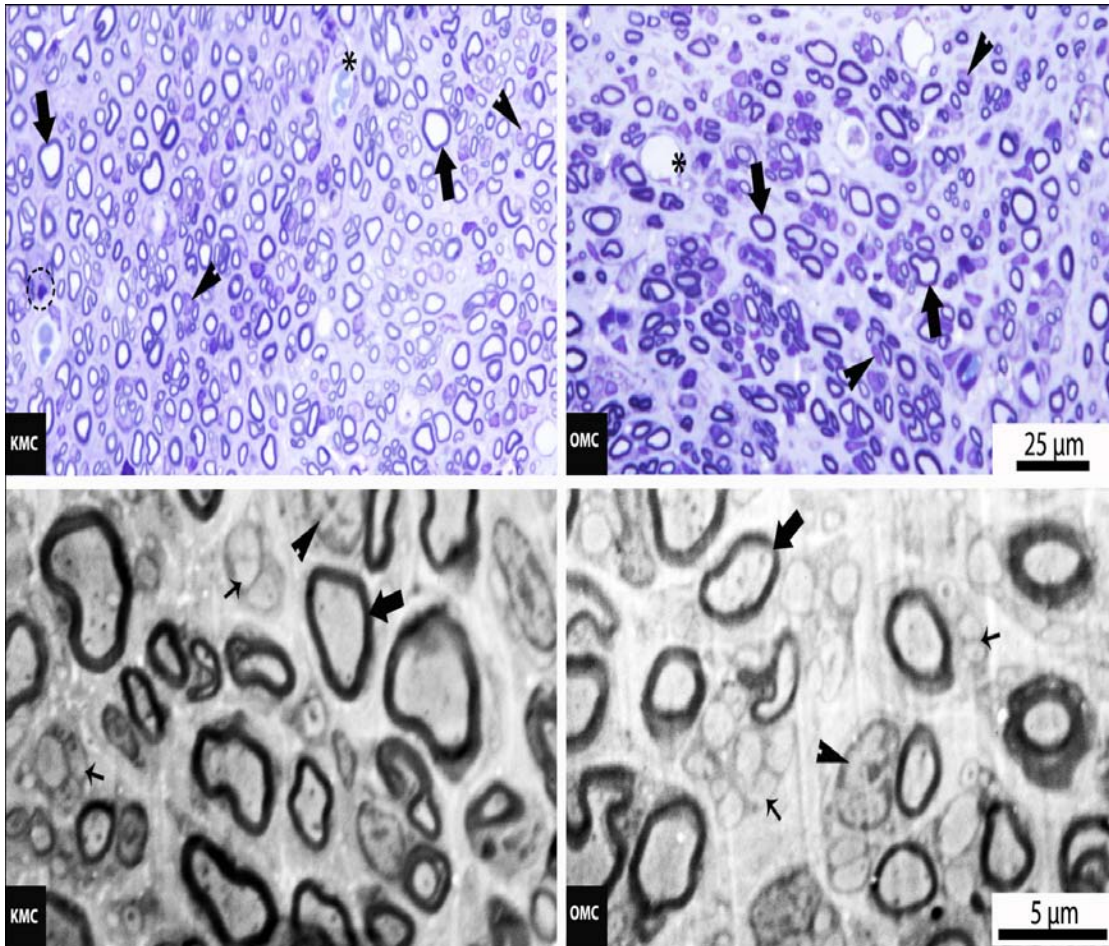


**Şekil 73:** PZP grubuna ait latans değerleri.

#### 4. 7. MC Grubu

MC grubu deneklerine ait örneklerde yapılan analizlerden elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir.

Kontrol ve obez gruplarına ait deneklerin sinir doku örneklerinde çok sayıda küçük çaplı miyelinli aksonun varlığı dikkat çekiciydi. Miyelinli aksonların arasında yerleşik miyelinsiz aksonların gap oluşturulmayan gruplara kıyasla nispeten daha seyrek yerleşimleri göze çarpmaktaydı. Gap oluşturulmayan gruplara kıyasla endonöryumda daha fazla sayıda damarlanmalar ile makrofajlar gözlemlendi. Schwann hücreleri ise normal görünümdeydi (Şekil 74).



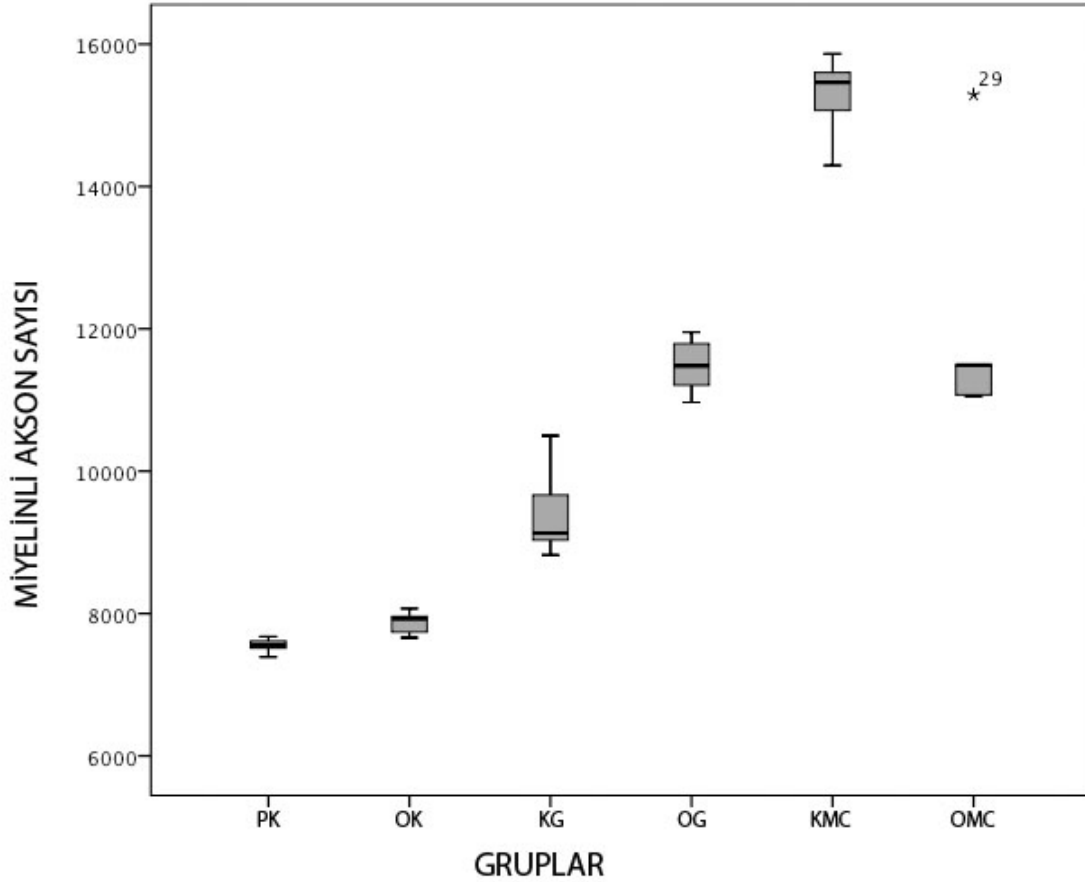
**Şekil 74:** Kontrol ve obez gruplarına ait ışık ve elektron mikroskobik görüntüler (Kalın oklar miyelinli aksonları, ince oklar miyelinsiz aksonları, ok başları Schwann hücre çekirdeklerini, yıldızlar bağ dokuda yerleşik kan damarlarını, kesik çizgili daire ise mast hücrelerini göstermektedir).

#### 4. 7. 1. Miyelinli Akson Sayısı

Miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMC ve PK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KMC ve OK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KMC ve KG ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OG ile KMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). OG ile OMC grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). KMC ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ) (Şekil 75).

**Tablo 38:** MC grubuna ait miyelinli akson sayıları.

	<b>MİYELİNLİ AKSON SAYISI (ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	7549,83 $\pm$ 48,61	0,01
<b>OK</b>	7872,76 $\pm$ 74,86	0,01
<b>KG</b>	9430,10 $\pm$ 301,26	0,06
<b>OG</b>	11479,69 $\pm$ 181,09	0,03
<b>KMC</b>	15259,51 $\pm$ 272,75	0,06
<b>OMC</b>	12079,73 $\pm$ 808,36	0,10



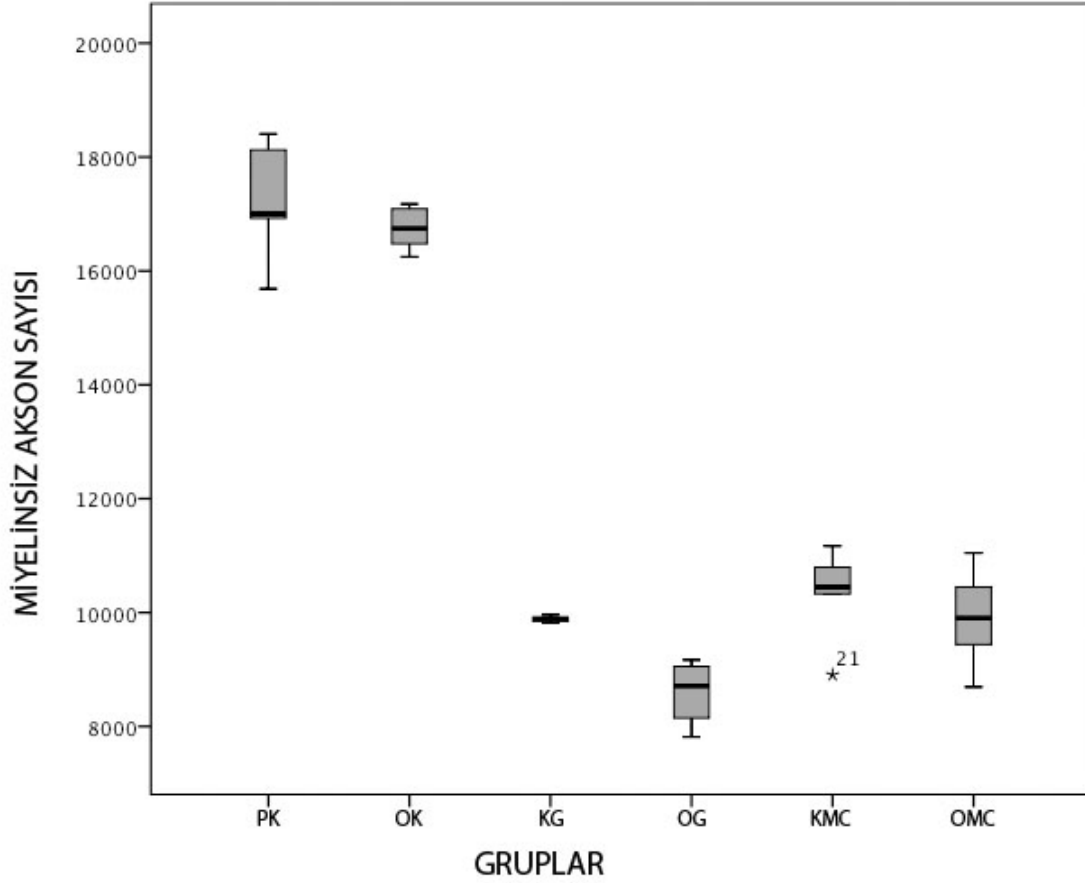
**Şekil 75:** MC grubuna ait miyelinli akson sayıları.

#### 4. 7. 2. Miyelinsiz Akson Sayısı

Miyelinsiz akson sayısı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMC ve PK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ). OK ile KMC ve OK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KG ile KMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ). KG ile OMC grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). OG ile KMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ). OG ile OMC grupları arasında anlamlı fark gözlemlenmedi ( $p>0,05$ ). KMC ile OMC grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 76).

**Tablo 39:** MC grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

	<b>MİYELİNSİZ AKSON SAYISI (ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	17228,49 $\pm$ 485,43	0,05
<b>OK</b>	16748,49 $\pm$ 176,25	0,01
<b>KG</b>	9886,03 $\pm$ 29,77	0,04
<b>OG</b>	8600,47 $\pm$ 298,11	0,05
<b>KMC</b>	10329,08 $\pm$ 384,76	0,07
<b>OMC</b>	9906,29 $\pm$ 404,72	0,08



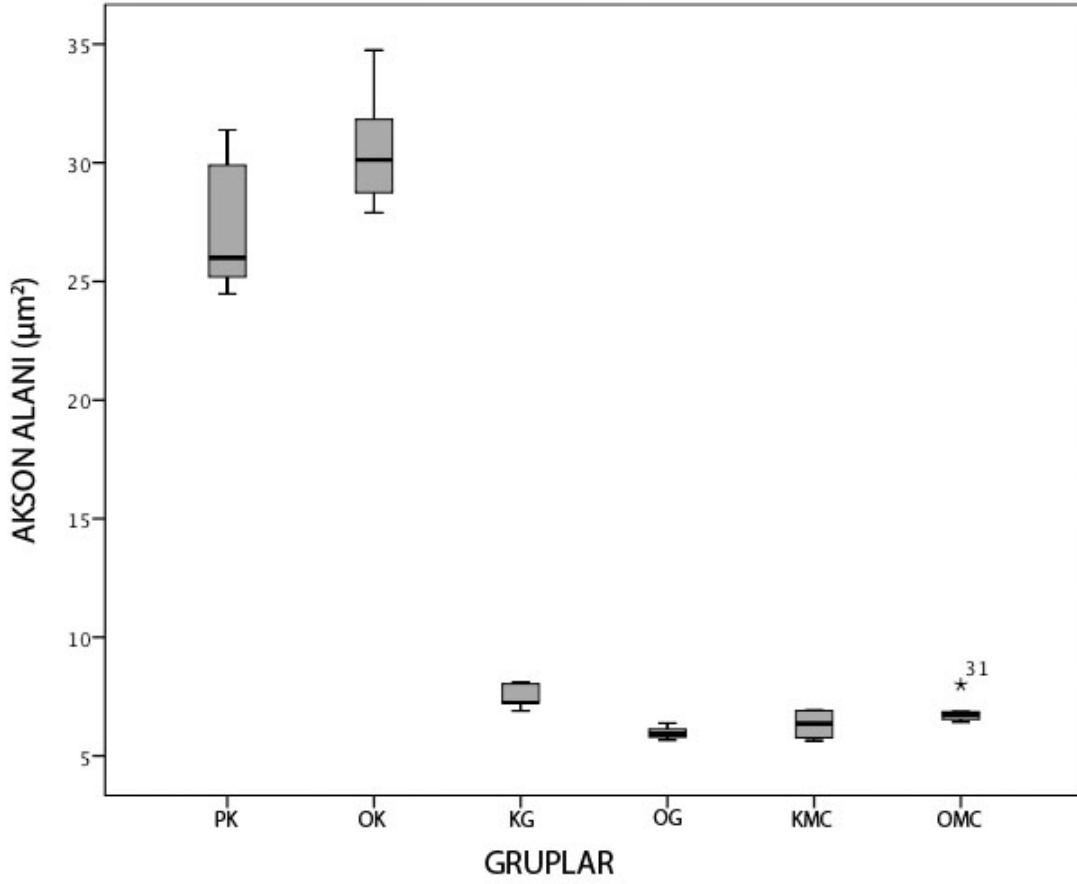
Şekil 76: MC grubuna ait miyelinsiz akson sayıları.

#### 4. 7. 3. Akson Alanı

Miyelinli akson alanı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMC ve PK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KMC ve OK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KMC ve KG ile OMC grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). OG ile KMC ve OG ile OMC grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). KMC ile OMC grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 77).

Tablo 40: MC grubuna ait miyelinli akson alanları.

	MIYELİNLİ AKSON ALANI ( $\mu\text{m}^2$ ) (ORTALAMA ± OSH)	DEĞİŞİM KATSAYISI
<b>PK</b>	27,39 ± 1,36	0,09
<b>OK</b>	30,57 ± 1,040	0,07
<b>KG</b>	7,50 ± 0,23	0,06
<b>OG</b>	5,97 ± 0,12	0,04
<b>KMC</b>	6,31 ± 0,27	0,08
<b>OMC</b>	6,91 ± 0,28	0,08



Şekil 77: MC grubuna ait miyelinli akson alanları.

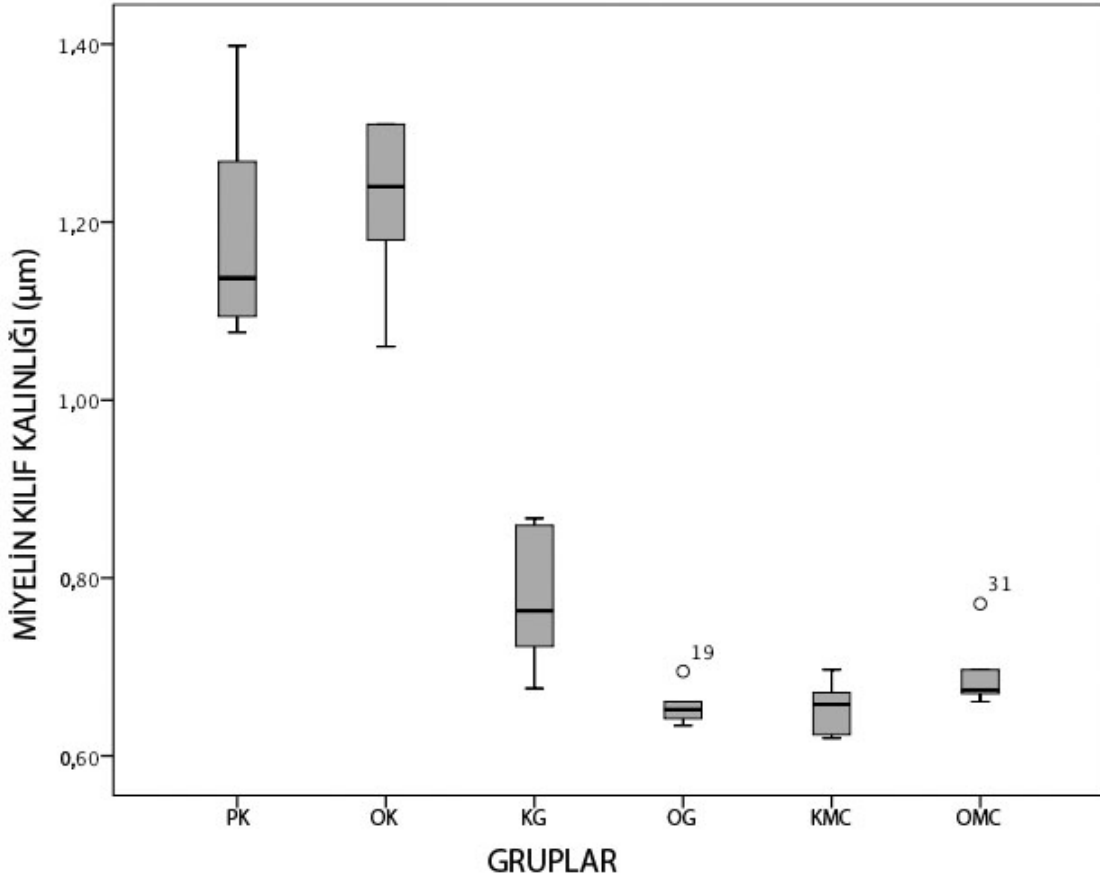
#### 4. 7. 4. Miyelin Kılıf Kalınlığı

Miyelin kılıf kalınlığı bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMC ve PK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KMC ve OK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KMC ve KG ile OMC grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OG ile KMC ve OG ile OMC grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). KMC ile OMC grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 78).

Tablo 41: MC grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

	MİYELİN KILIF KALINLIĞI (µm) (ORTALAMA ± OSH)	DEĞİŞİM KATSAYISI
<b>PK</b>	1,19 ± 0,06	0,10
<b>OK</b>	1,22 ± 0,03	0,07
<b>KG</b>	0,77 ± 0,03	0,09
<b>OG</b>	0,65 ± 0,01	0,03
<b>KMC</b>	0,65 ± 0,01	0,04
<b>OMC</b>	0,69 ± 0,02	0,05

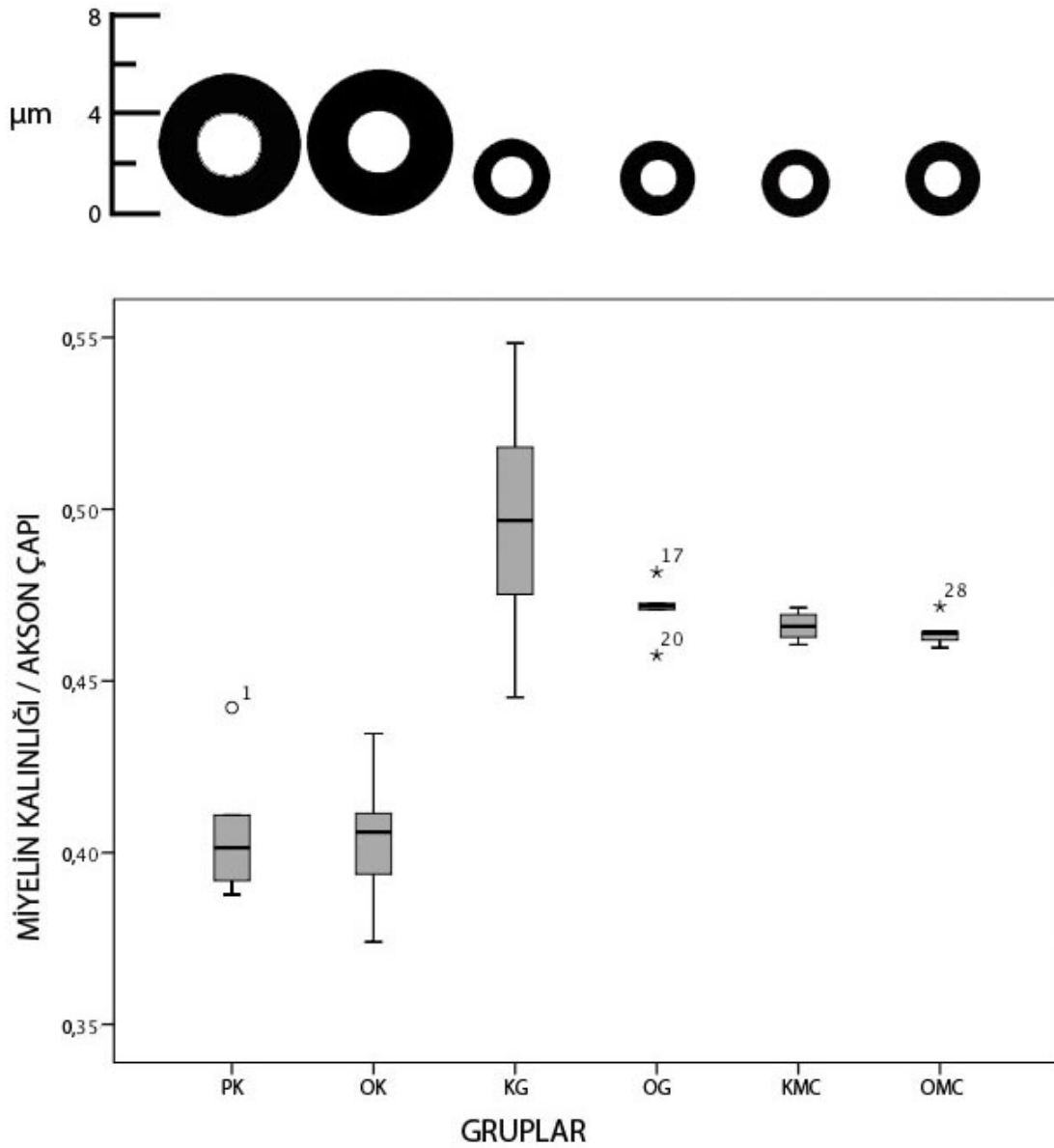




Şekil 78: MC grubuna ait miyelin kılıf kalınlıkları.

#### 4. 7. 5. Miyelin Kalınlığı/Akson Çapı Oranı

Miyelin kalınlığı/akson çapı oranları bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMC ve PK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KMC ve OK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KMC ve KG ile OMC grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). OG ile KMC ve OG ile OMC grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). KMC ile OMC grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 79).



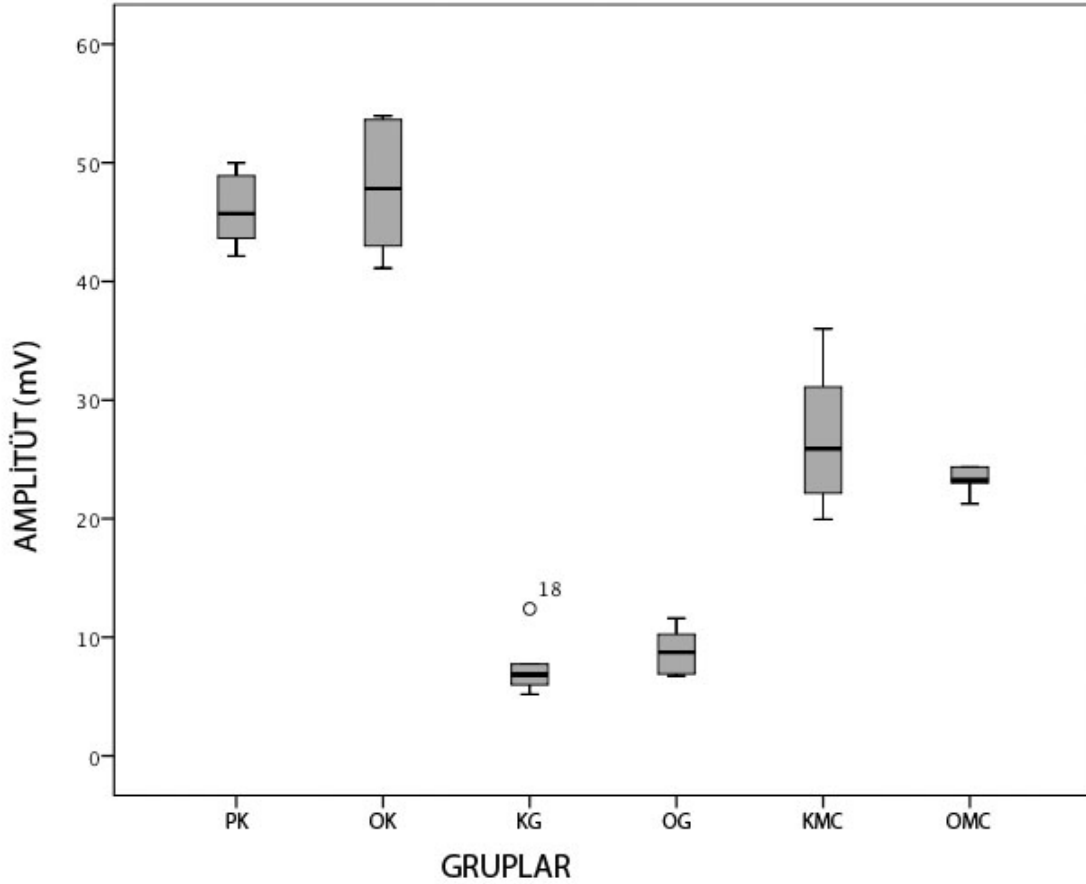
Şekil 79: MC grubuna ait miyelin kalınlık/akson çapı oranları.

#### 4. 7. 6. Amplitüt

Amplitüt değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMC ve PK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KMC ve OK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KMC ve KG ile OMC grupları ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ). OG ile KMC ve OG ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). KMC ile OMC grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 80).

**Tablo 42:** MC grubuna ait amplitüt değerleri.

	<b>AMPLİTÜT (mV) (ORTALAMA ± OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	46,02 ± 1,22	0,04
<b>OK</b>	47,89 ± 2,41	0,06
<b>KG</b>	7,50 ± 1,05	0,04
<b>OG</b>	8,82 ± 0,80	0,05
<b>KMC</b>	27,02 ± 2,93	0,03
<b>OMC</b>	23,24 ± 0,56	0,01



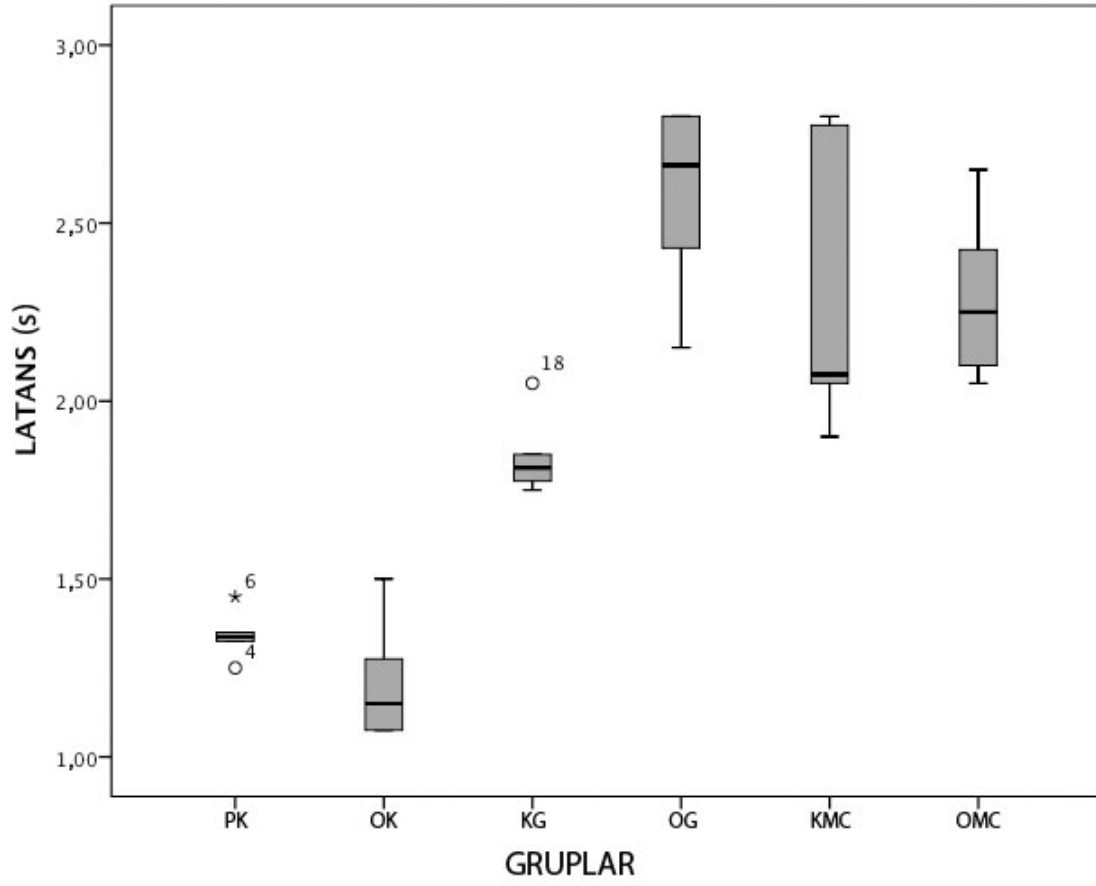
**Şekil 80:** MC grubuna ait amplitüt değerleri.

#### 4. 7. 7. Latans

Latans değerleri bakımından istatistiksel olarak; PK ile KMC ve PK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0,01$ ). OK ile KMC ve OK ile OMC grupları arasında ileri derecede anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). KG ile KMC ve KG ile OMC grupları ileri derecede anlamlı fark vardı ( $p < 0,01$ ). OG ile KMC ve OG ile OMC grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). KMC ile OMC grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 81).

**Tablo 43:** MC grubuna ait latans değerleri.

	<b>LATANS (s)</b> <b>(ORTALAMA <math>\pm</math> OSH)</b>	<b>DEĞİŞİM</b> <b>KATSAYISI</b>
<b>PK</b>	1,34 $\pm$ 0,02	0,01
<b>OK</b>	1,20 $\pm$ 0,06	0,01
<b>KG</b>	1,84 $\pm$ 0,04	0,03
<b>OG</b>	2,58 $\pm$ 0,10	0,07
<b>KMC</b>	2,32 $\pm$ 0,19	0,07
<b>OMC</b>	2,29 $\pm$ 0,11	0,05



**Şekil 81:** MC grubuna ait latans değerleri.

## 5. TARTIŞMA

Periferik sinir hasarları; motor, duyu ve otonom fonksiyonlarda kısmi ya da bütüncül kayıplara yol açan bir durum olup akson devamlılığının kaybolması, sinir lifinin dejenerasyonu ve sonuçta hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır. Bu yüzden periferik sinir sistemi yaralanmaları ciddi sakatlıklara yol açabilmektedir (Navarro ve ark., 2007). Sinir hasarı sonrası periferik sinir sistemi iyileşmesi merkezi sinir sistemi onarımından daha kolay olarak değerlendirilse de sinir rejenerasyonundaki mekanizmalar hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Çeşitli moleküllerin bu mekanizmalarda önemli roller oynadıkları gösterilmiş olmasına rağmen özellikle birbirleriyle olan etkileşimlerinin nasıl olduğu açık değildir (Allodi ve ark., 2012).

Obezite ise hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yüksek görülme sıklığıyla birlikte global bir sağlık problemi haline gelmiş olup ölümlere ve hastalıklara sebep olan hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve bazı kanser tipleri gibi kadınlar ve erkeklerdeki çeşitli risk faktörlerini artırmaktadır. Özellikle çocuklar ve genç yetişkinlerde de yüksek sıklıkta görülmeye başlaması obezite tehdidini daha ciddi boyutlara taşımıştır (Wang ve ark., 2002; Das, 2010). İskelet kasları ve yağ dokusu gibi bazı vücut bölgelerinin düşük sempatik aktivitesinin kilo alımı ve obezite gelişimi için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülse de obezitenin sinir sistemi üzerine olan etkileri ile ilgili yeterli sayıda literatür çalışması yoktur (Davy ve Orr, 2009).

Bu yüzden bu çalışmada, literatürde bulunmayan bir yaklaşım olarak, obezitenin periferik sinir rejenerasyonunda bazı nöroprotektif maddelerle birlikte ve tek başına nasıl bir rol oynadığı araştırıldı. Bu amaçla sıçan siyatik sinirinde gap oluşturuldu ve devamında meydana gelen rejenerasyon dereceleri gözlemlendi. Gap oluşturma tarzı deneysel yaralanma modelleri olası bir rejenerasyonun var olup olmadığını gösterme bakımından oldukça uygun bir modeldir. Ancak yaralanma miktarının standart olmaması, objektifliği ortadan kaldırması açısından temel sorunların başında gelmektedir. Bu sorunun ortaya çıkarabileceği kuşkuları en aza indirmek için tüm deneysel işlemlerde 5 mm gap oluşturuldu. Bu sayede siyatik sinirlerin hemen hepsinde oldukça benzer deney modeli oluşturulmaya çalışıldı.

Rejenerasyonun değerlendirilmesinde fonksiyonel ve morfolojik yaklaşımların kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur (Luís ve ark., 2007; Tos ve ark., 2008; Piskin ve ark., 2009; Kaplan ve ark., 2010; Gärtner ve ark., 2012). Ancak pençe kavrama testi, elektrofizyolojik testler, yürüyüş yolu analizleri ve

histomorfometrik değerlendirmelerin hiçbiri tek başına sinirin bütüncül fonksiyonuyla ilgili yeterli bilgi sunmamaktadır. Çünkü bu değerlendirme parametrelerinin her biri rejenerasyonun farklı bir aşaması hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamakta ve bu yüzden aralarında çoğunlukla bir korelasyon olmamaktadır. Miyelinli ve miyelinsiz akson sayısı sinirin bütüncül fonksiyonunu belirlemede yetersizdir. Kesit alanında var olan ancak hedef organa ulaşmamış aksonların olabileceği ve bunun da fonksiyonel değerlendirmeleri etkileyebileceği unutulmamalıdır (Kanaya ve ark., 1996). Yine akson alanı ve miyelin kılıf kalınlığı da sinirin fonksiyonel iyileşmesinden çok olgunluğuyla ilgili bilgi vermektedir. Çünkü aksonlar hedef organlara ulaşmadan da miyelinizasyon gerçekleşebilmektedir (Kanaya ve ark., 1996; Varejao ve ark., 2004). Yine elektrofizyolojik testler rejenerasyon alanı geçen en hızlı ve en çok miyelinize olmuş aksonlar hakkında bilgi veren bir yaklaşım olup sinirin bütüncül fonksiyonunu ölçmez (Kanaya ve ark., 1996). Olası rejenerasyonu tüm yönleri ile ortaya koyacak tek ve etkili bir yöntem henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle araştırmacılar çalışmalarında aradıkları sonuca yönelik farklı değerlendirme yöntemlerini bir arada kullanarak rejenerasyonun olup olmadığını değerlendirmektedirler. Bu noktadan hareketle bu çalışmada; rejenerasyonun olup olmadığını saptamak ve olası rejenerasyonun derecesinin ne olduğunu bulmak amaçlandığı için elektrofizyolojik, histolojik ve stereolojik değerlendirme yöntemleri bir arada kullanılmıştır.

İlgili parametreler açısından, bazı nöroprotektif maddelerin periferik sinir rejenerasyonuna etkisi ve obezitenin bu rejenerasyon modelindeki yeri ile ilgili bulgular güncel literatür ışığında aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

### **5. 1. Gap ve Obezite**

Aksonal rejenerasyon, doku onarımının ötesinde hücreyel onarım olaylarını kapsayan benzersiz biyolojik olaylardan birisidir. Rejenerasyon sırasında asıl amaç hücrelerin çoğalması ve sayısının artması değil, her bir hücrenin başlangıçtaki morfolojisine geri dönüşümünün sağlanabilmesidir. Bu dönüşümün sağlanabilmesi için gerekli olaylar endotelyal hücrelerin, fibroblastların ve Schwann hücrelerinin çoğalması gibi lokal yara iyileşme bölgelerinde meydana gelen değişikliklerden ibarettir. Herhangi bir cerrahi yara bölgesinde meydana gelen değişikliklerde olduğu gibi periferik sinir gap bölgesi de eksudasyon, hücre çoğalması ve artan kollajen sentezi ile karakterizedir (Lundborg, 2004).

Aksonal rejenerasyon hızı ise ezilme tarzı yaralanmaya göre gap oluşturulan sinirlerde daha yavaştır. Ezilme tarzı yaralanmaya göre gap oluşumu ayrıca akson filizlerinin sayısını da önemli ölçüde artırmaktadır (Brushart, 2011). Hasar sonrası birkaç saat içinde aksonun proksimalinden distaline doğru uzanan çok sayıda uç filizler görülmeye başlar. Bu akson filizleri devamında dejenere olarak yerine kalıcı filizleri bırakırlar. Distal Schwann hücre tüpü içerisindeki her bir akson kollateral dallanmaya devam eder ki bu durum rejenere olan sinirde daha fazla sayıda akson oluşumuyla sonuçlanır. Çünkü çok fazla sayıda akson filizi distal Schwann hücre sütununu doldurarak başlangıçtakine göre oldukça fazla sayıda akson oluşumunu sağlamaktadır (Geuna ve ark., 2009). Çalışma gruplarımızdan PK grubu ile KG grubu arasında miyelinli akson sayıları bakımından elde edilen artan yönde ileri derecede anlamlı istatistiksel fark bu şekilde açıklanabilir.

Schwann hücreleri rejenerasyonda temel yapısal ve fonksiyonel hücrelerdir. Schwann hücreleri aksonal rejenerasyonda ardışık üç farklı yolla rejenerasyona katkıda bulunurlar; aksonal büyümeyi ilerletmek için çeşitli nörotrofik faktörlerin salgılanması, adezyon moleküllerini eksprese ederek rejenere olan aksonlara çatı oluşturma ve sıçrayıcı iletimi sağlamak üzere aksonları çevreleyerek miyelin oluşturmak (Geuna ve ark., 2009; Wang ve ark., 2012). Akson ile Schwann hücresi arasındaki temasın kaybolması aksonal rejenerasyonda bu üç farklı yolun başlatılması için bir sinyal olarak kabul edilmektedir (Geuna ve ark., 2009). Hücre kültürü çalışmalarında adipoz kökenli kök hücrelerden farklı Schwann hücrelerinin, periferik sinirlerde miyelin kılıfın bileşenlerinden olan protein sıfır (P0) ve periferik miyelin protein (PMP) 22'nin ekspresyonunu yaptıkları gösterilmiştir (Mantovani ve ark., 2010). Yine adipoz kökenli kök hücrelerin deneysel gap modeli oluşturulan periferik sinirde rejenerasyonu önemli ölçüde artırdığı, proksimal segmentte aksonal büyümeyi uyardığı, distal segmentte ise Schwann hücre çoğalmasını daha da artırdığı bildirilmiştir (di Summa ve ark., 2010; Erba ve ark., 2010). Adipoz kökenli kök hücrelerin kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerle hem fenotipik olarak hem de gen ekspresyon yetenekleri açısından benzer özellik gösterdikleri bilinmektedir. Ayrıca yağ dokudaki kök hücre yoğunluğu kemik iliğindeki kök hücre yoğunluğundan 100 ila 1000 kat daha fazladır. Bu durum kök hücrelerin farklılaşmadan önceki yayılma sürelerini azaltması ve hasarlanma ile tedavi süresi arasındaki muhtemel gecikmeyi önlemesi açısından oldukça önemli bir avantajdır (Terenghi ve ark., 2009). Çalışma gruplarımızdan KG ile OG grupları arasında

miyelinli akson sayıları bakımından elde edilen artan yönde ileri derecede anlamlı istatistiksel fark obeziteye bağlı artan yağ doku kitlesinin ortaya çıkardığı yukarıda bahsedilen özelliklerden kaynaklanmış olabilir. Yine aksonal rejenerasyonda önemli rol oynayan fibroblastların büyük çoğunluğunun epinöral orijinli olduğu bilinmektedir. Endonöral fibroblastların çoğalma hızı rejenerasyonun başlamasından kısa bir süre sonra azalmaya başlamasına rağmen, epinöral fibroblastların çoğalma hızı hasardan sonraki 6. haftada bile yüksek oranda devam etmektedir. Artan bağ doku elemanlarının sayısı da aksonal büyümeyi arttıran etkenlerden biridir (Lundborg, 2004). Çalışmamızdaki obezite gruplarında özellikler epinöryum etrafında yoğun olarak artan yağ doku kitlesi epinöral bağ doku elemanlarının sayısal değerlerinde adı geçen şekilde etki yapmış olabilir. Bu durum ise kontrol grubuna göre obez grupta daha ileri düzeyde bir aksonal rejenerasyonu açıklayabilir.

Akson alanı ve miyelin kılıf kalınlığı sinir lifinin olgunlaşma düzeyi ile ilgili parametrelerdendir (Varejao ve ark., 2004). Rejenerasyon devam ettikçe distal kısma ulaşabilen akson filizleri genişleyip olgunlaşarak başlangıçtaki normal çaplarına yakın bir boyuta ulaşırlar (Lundborg, 2004). Bu açıdan bakıldığında çalışma gruplarımızdan PK ile KG, PK ile OG, OK ile KG ve OK ile OG grupları arasında hem akson alanı hem de miyelin kılıf kalınlığı açısından elde edilen azalan yönde istatistiksel fark beklenen bir sonuçtur. Çünkü gap oluşumu sonrası aksonal rejenerasyonda yeni oluşan akson filizlerinin hem alanları hem de miyelin kılıf kalınlıkları başlangıçtaki duruma göre küçüktür ve tam bir olgunlaşma gerçekleşmemiştir. EMG birleşik aksiyon potansiyeli amplitüt ve latans değerlerinin miyelin kılıf kalınlığı ve miyelinizasyon derecesi sonuçlarıyla örtüşmesi rejenere olan aksonların miyelin kılıf kalınlıkları ile ilgili öngörülerimizi doğrulamaktadır. Miyelinizasyon derecesi ile ilgili olarak, Miyelin Kalınlığı / Akson Çapı oranlarında çalışma gruplarımızdan PK ile KG, PK ile OG, OK ile KG ve OK ile OG grupları arasındaki artan yönde istatistiksel fark miyelin kılıf kalınlığına kıyasla akson çapındaki azalmanın çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Rejenerasyonda miyelinli bir sinirden filizlenen akson kendisini çevreleyen distal segmentteki Schwann hücrelerini miyelin kılıf oluşturması yönünde tetiklerken, miyelinsiz aksonlar başlangıçta miyelinli olan bir distal sinir lifine doğru rejenere olsalar bile miyelinsiz olarak kalmaktadırlar (Lundborg, 2004). Gap oluşumu sonrası çok sayıda miyelinsiz aksonun dejenere olması, bir kısmının distal kısma ulaşamaması ve ulaşanların da bahsedildiği şekilde miyelinsiz olarak kalması miyelinsiz akson sayısını rejenerasyon öncesi duruma göre oldukça



azaltmaktadır. Çalışma gruplarımızdan PK ile KG, PK ile OG, OK ile KG ve OK ile OG grupları arasında miyelinsiz akson sayısı açısından elde edilen azalan yönde istatistiksel farkın bu azalmadan kaynaklandığını söyleyebiliriz.

## 5. 2. Melatonin

Melatonin mannitol, glutasyon, vitamin C ve vitamin E gibi bilinen tüm diğer antioksidanlardan daha güçlü bir serbest radikal temizleyici etkiye sahiptir (Poeggeler ve ark., 1994; Sayan ve ark., 2004). Yine diğer antioksidanların aksine hem suda hem de lipitlerde çözünebildiğinden dolayı hücrede antioksidan özellik gösterebildiği tüm birimlere kolaylıkla ulaşabilmesi ve ayrıca beyinde deneysel iskemi-reperfüzyon modellerinde nöronal hasarı azaltması melatoninin antioksidan kapasitesi hakkında önemli bilgiler vermektedir (Poeggeler ve ark., 1994). Melatonin bu antioksidan etkisini başlıca iki şekilde göstermektedir. Birinci mekanizma; toksik radikaller üzerine reseptörden bağımsız doğrudan etki yaparak olmaktadır. Bu mekanizma melatoninin hidrosil ve peroksil radikallerine olan yüksek bağlanma özelliğinden kaynaklanmaktadır. İkinci mekanizma ise reseptörler aracılığıyla serbest radikalleri etkisiz hale getiren enzimleri uyararak olmaktadır (Atik ve ark., 2011). Örneğin reperfüzyondan önce uygulanan melatoninin, periferik sinirde temel antioksidanlardan olan superoxide dismutase (SOD) enzim düzeyindeki azalmayı engelleyerek ve SOD sentezinde görev alan mRNA miktarını artırarak nöroprotektif etki yaptığı gösterilmiştir (Sayan ve ark., 2004). Ancak her iki mekanizma da fizyolojik uygulama düzeylerinde değil çok daha yüksek, özellikle sirkadiyen ritimlerle uyumlu serum pik düzeylerinde etkilidir (Atik ve ark., 2011). Çünkü karanlık dönemde plazma melatonin düzeyi aydınlık ortama göre 3 ila 10 kat daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır (Odaci ve Kaplan, 2009). Çalışma gruplarımızdan KG grubuna kıyasla KMTG grubunda hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısı artmış olmasına rağmen bu durumun istatistiksel bir fark oluşturacak düzeye ulaşmaması yukarıda bahsedilen fizyolojik doz yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir. Ancak OG grubu ile OMTG grubu arasında hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısı bakımından elde edilen azalan yönde istatistiksel fark MT' nin obezitede farklı etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. MT, rat ve fare gibi deney hayvanlarında beyaz yağ doku kitlesini azaltırken kilo almayı ve beyaz yağ doku oluşumunu engellemekte, ayrıca kahverengi yağ doku oluşumunu ve mitokondrilerin oksidatif fosforilasyon aktivitesini artırarak dokunun metabolik aktivitesini artırmaktadır. Bu açıdan bakıldığında antiobezite

etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Tan ve ark., 2011; Terrón ve ark., 2013). Çalışma gruplarımızdan yüksek yağlı diyetle deneysel obezite modeli oluşturulmuş gruplarda MT uygulaması, yukarıdaki şekilde bir etki göstermiş olabilir. Obez deneklerde MT'nin bu etkisi sonucu azalan beyaz yağ doku kitlesi ve kahverengi dokuda artan metabolik aktivite, rejenerasyon için gerekli olan beyaz yağ dokuda yerleşik kök hücre popülasyonunu ve rejenerasyona harcanan enerji miktarını azaltmış olabilir.

Aksonal rejenerasyon sırasında akson filizi ile Schwann hücresi arasındaki temas başta miyelin kılıf oluşumunun uyarılması olmak üzere nörotrofik faktörlerin salgılanması gibi çok sayıda Schwann hücre aktivitesini başlatmaktadır (Lundborg, 2004). EMG latans değerleri açısından çalışma gruplarımızdan KG ile KMTG, KG ile OMTG, OG ile KMTG ve OG ile OMTG grupları arasında ve ayrıca KMT ile KMTG, KMT ile OMTG, OMT ile KMTG ve OMT ile OMTG grupları arasında elde edilen istatistiksel sonuçlar melatoninin antioksidan özelliğinden dolayı miyelinli aksonların sayısını artırmaktan ziyade yukarıda bahsedilen Schwann hücre aktivasyonunu ve dolayısıyla miyelinizasyon derecesini artırdığını düşündürmektedir. Çünkü melatonin, antioksidan etkisini başlıca DNA'yı, membran lipitlerini ve hücre içi proteinleri oksidatif hasardan koruyarak göstermektedir (Odaci ve Kaplan, 2009). Periferik sinirlerde miyelin kılıf yapısının başlıca lipit ve proteinden oluştuğu ve miyelinin serbest radikal kaynaklı lipit peroksidasyonunda başlıca hedef olduğu (Garbay ve ark., 2000; Sayan ve ark., 2004) göz önünde tutulduğunda EMG latans değerleri açısından KMT ile KMTG, KMT ile OMTG, OMT ile KMTG ve OMT ile OMTG grupları arasındaki istatistiksel sonuçların nedeni anlaşılabilir. Ancak bu artmış miyelinizasyon derecesinin miyelin kılıf kalınlığı bakımından gruplar arasında istatistiksel fark oluşturacak düzeye ulaşmamasının yine uygulanan fizyolojik doz yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir.

## **5. 2. Leptin**

Yüksek yağlı diyet dolaşımında sürekli ve artmış bir leptin seviyesiyle sonuçlanmaktadır. Bu yüzden obezite, artmış plazma leptin seviyesi ve leptin direnci ile ilişkilidir (Frederich ve ark., 1995; Banks ve ark., 2006). Leptinin temel etki mekanizması tokluk hissini artırmak ve vücut ağırlığını azaltmak olduğu için yüksek yağlı diyetle obezite oluşturulmuş normal deney hayvanlarında gittikçe artan bir leptin direnci ortaya çıkmaktadır (Haffner ve ark., 1996). Ancak yine de sistemik leptin uygulamasının sempatik sistem aktivitesini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur

(Cao ve ark., 1997; Haynes ve ark., 1997a; Haynes ve ark., 1997b). Bununla birlikte obez deney hayvanlarına leptin uygulandığında leptinin sinir sistemi aktivitesini artırmaktan çok baskıladığını gösteren çalışmalara rastlanmıştır. Bu durum MSS' nin sistemik leptin uygulamasına verdiği yanıtın obez hayvanlarda çok farklı olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak besin alınımının kısıtlanması durumunda sistemik leptin uygulamasının sempatik sistem aktivitesini yine artırıcı yönde etki göstermesi obez hayvanlarda bu farklı etkinin geri dönüşümlü olduğunu düşündürmektedir (Lu ve ark., 1998). Çalışmamızda obez guruplara ait deneklerin tüm deney süresi boyunca yüksek yağlı diyetle beslenmelerine devam ettirilmiş olmaları söz konusu geri dönüşümlü etkinin ortadan kaldırıldığını göstermektedir. Sistemik leptin uygulaması normal deney hayvanlarında yağ dokudaki tüm hücre tiplerinin çoğalmasını engelleyen faktörlerin salınımını uyarırken, obez hayvanlarda yağ doku kitesinin yayılımını artırmak için preadipositlerin sayısını artırmaktadır (Harris, 2013). Çalışma gruplarımızdan KLTG ile OLTG grupları arasında miyelinli akson sayısı bakımından elde edilen artan yönde istatistiksel fark, sistemik uygulanan leptinin obez hayvanlarda sebep olduğu yukarıda bahsedilen yağ dokudaki hücre tiplerinin çoğalmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü yağ doku sahip olduğu yüksek kök hücre kapasitesi sebebiyle (Terenghi ve ark., 2009) rejenerasyona olumlu katkı yapmış olabilir. EMG latans değerleri açısından KG ile KLTG, KG ile OLTG, OG ile KLTG ve OG ile OLTG grupları arasında elde edilen istatistiksel sonuçlar, kök hücre yoğunluğuna bağlı muhtemel artmış Schwann hücre popülasyonuna ve dolayısıyla artmış miyelinizasyon derecesine işaret etmektedir. Miyelin kalınlığı/akson çapı oranları açısından KG ile KLTG grupları arasında azalan yönde istatistiksel fark elde edilmesine rağmen OG ile OLTG grupları arasında istatistiksel farkın olmaması obez gruplarda eksojen leptin uygulamasının akson çapına oranla miyelin kılıf kalınlığındaki kaybı azalttığına işaret etmektedir. Yine bu sonuçlar da obez gruplarındaki artmış miyelinizasyon derecesi ile ilgili görüşlerimizi doğrulamaktadır.

### **5. 3. Asetil L-Karnitin**

Nöronal yaşam ve rejenerasyon nörotrofik faktörlere bağımlı olup oksijenli solunum gibi yüksek düzeyde enerji sağlayan metabolik yollara ihtiyaç duymaktadır. Fizyolojik bir peptid olan ALCAR, söz konusu nörotrofik faktörlerden sinir büyüme faktörünün bağlanması ve nöronal yanıtı artırıcı özellikleri olan bir antioksidandır. Sinir hasarı sonrası mitokondriyal oksidatif stresi baskılayarak aktif hücre ölümünü

engellediği, ayrıca aksotomi sonrası sinir kaybını azalttığı bildirilmiştir (Wilson ve ark., 2010). ALCAR' ın nöronal yaşama olan etkisinden bağımsız olarak ayrıca periferik sinir hasarı sonrası rejenerasyonu da artırdığı gösterilmiştir (McKay Hart ve ark., 2002). Primer sinir onarımı sonrasında sistemik olarak uygulanan ALCAR, sinir rejenerasyonunu hem kantitatif hem de kalitatif olarak artırmakta ve bu durum hedef organlardaki duyu ve motor innervasyonunu olumlu yönde etkilemektedir (Wilson ve ark., 2010). Ancak özellikle duyu nöronu kayıplarını azaltmadaki tam mekanizmanın nasıl olduğu hala açık değildir. Sinir hasarı sonrası büyük oranda artan nöronal enerji ihtiyacının ALCAR tarafından karşılanarak bu kaybın engellendiği ileri sürülmüştür. Özellikle uzun zincirli serbest yağ asitlerinin mitokondri iç zarı boyunca taşınmasını kolaylaştırarak bu işlevini gerçekleştirmektedir (Wilson ve ark., 2007). Ayrıca asetil gruplarının taşınmasını ve yenilenmesini hızlandırarak, mitokondriyal DNA aktivitesini artırarak ve sinir büyüme faktörünün bağlanması yükselterek de nöroprotektif etkisini göstermektedir (Hart ve ark., 2004). Çalışma gruplarımızdan KG ile KACG grupları arasındaki miyelinli akson sayısı bakımından artan yönde istatistiksel fark literatürle uyumluluk göstermekte olup, AC' nin yukarıda bahsedilen antioksidan, nöroprotektif ve enerji sağlayıcı özelliklerinden kaynaklandığı düşünölmektedir. OG ile OACG grupları arasında miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel fark olmaması AC' nin obezitede benzer etki yapmadığını göstermektedir. Özellikle obeziteye bağlı artan yağ doku miktarının yukarıda bahsedilen muhtemel enerji ihtiyacına cevap oluşturacak düzeyde olduğundan böyle bir sonucun ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Yine miyelinsiz akson sayısı bakımından çalışma gruplarımızdan KG ile KACG, KG ile OACG, OG ile KACG ve OG ile OACG grupları arasında artan yönde istatistiksel fark AC' nin yukarıda açıklanan nörorejeneratif etkilerinden kaynaklanmaktadır. İstatistiksel fark oluşturacak düzeyde olmasa bile, özellikle nonobez gruplardaki miyelinsiz akson sayısının gap oluşturulmayan gruplardaki sayıya çok yaklaşması AC' nin güçlü nöroprotektif ve rejeneratif etkisini düşöndürmektedir.

#### **5. 4. Ankaferd Blood Stopper**

ABS, Anadolu'da geleneksel bir bitkisel ilaç olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Kullanımı 2007 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan ABS sahip olduğu farklı bitki türlerinin kendi özelliklerinden dolayı anjiyogenez, hücresel çoğalma, vasköler endotelial büyüme faktörü üretimi ve antioksidan özellik gibi

oldukça önemli fonksiyonlara sahiptir (Akalin ve ark., 2012). ABS' nin temel etki mekanizması eritrosit agregasyonu için temel oluşturan kapsüllü bir protein ağı oluşturmasına dayanmaktadır (Aysan ve ark., 2010). Yüksek dozlarda ABS uygulamasının sistemik toksisite göstermediği, karaciğerde vasküler dilatasyon ve sinüzoitlerde eritrosit kümeleşmesini sağladığı gösterilmiştir. Bu durumun ABS' nin sadece lokal değil aynı zamanda sistemik etkisinin de olduğuna işaret olduğu belirtilmiştir (Akbal ve ark., 2012). Ratlarda deneysel kemik iyileşme modeli ile ilgili bir çalışmada ABS uygulamasının defekt oluşturulan bölgedeki yeni kemik oluşumunu ve kemik yoğunluğunu artırdığı ve bu durumun ABS bileşenlerinin sahip olduğu antioksidan özellikten kaynaklanmış olabileceği ileri sürülmüştür (Isler ve ark., 2010). Yine derideki yara iyileşmesi sırasında ABS' nin damarlanma ve dermal fibroblastların çoğalmasını artırma gibi histopatolojik değişimlerle yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Akalin ve ark., 2012). Elektrofizyolojik testler kullanılarak yapılan bir başka deneysel çalışmada ABS' nin periferik sinir fonksiyonlarında olumlu ve geliştirici etki yaptığı gösterilmiştir (Pampu ve ark., 2013). Yukarıda bahsedilen güncel literatür yaklaşımlarının ışığı altında çalışma gruplarımızdan KG ile KACG grupları arasında hem miyelinli akson hem de miyelinsiz akson sayısı bakımından artan yönde elde edilen istatistiksel fark ABS' nin antioksidan ve hücre çoğalmasını artırıcı muhtemel etkisinden kaynaklanmış olabilir. Çünkü uygulanan ABS, antioksidan fonksiyonuna ilaveten özellikle epinöral fibroblastların çoğalmasını artırmış ve bu sayede rejenerasyona önemli ölçüde katkı sağlamış olabilir. OG ile OACG grupları arasında miyelinli akson sayısı bakımından istatistiksel bir fark olmamasına rağmen miyelinsiz akson sayısı bakımından artan yönde istatistiksel bir farkın olması ABS' nin obezitede antioksidan etkisini daha mikro düzeylerde gösterebildiğini düşündürmektedir. Yine EMG latans değerleri bakımından KG ile KACG, KG ile OACG, OG ile KACG ve OG ile OACG grupları arasında elde edilen istatistiksel sonuç, ABS' nin miyelin kılıf oluşumu gibi makro oluşumlardan ziyade miyelinizasyon derecesini artırarak mikro düzeyde antioksidan etkisini gösterdiği görüşümüzü doğrulamaktadır.

### **5. 5. Plateletten Zengin Plazma**

PZP normal kan değerlerinden çok daha yoğun trombosit içeren plazma olup pıhtılaşma faktörlerine ek olarak trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve transforming büyüme faktörü-beta (TGF-  $\beta$ )

gibi çok sayıda büyüme faktörünü de yoğun olarak içermektedir. Başlıca etkisini içerdiği büyüme faktörlerinin ortaklaşa etkileşimi ile göstermektedir (Eppley ve ark., 2006). Çok sayıda büyüme faktörü içeriği PZP' nin önemli özelliklerinden biridir. Çünkü fizyolojik dozun üzerinde tek bir büyüme faktörü uygulamasına kıyasla aynı dozlarda ancak çok sayıda büyüme faktörünün birlikte uygulanması doku rejenerasyonu açısından büyük bir avantajdır (Anitua ve ark., 2013). Doku rejenerasyonu için sahip olduğu yoğun büyüme faktörleri içeriğinden dolayı özellikle son on yılda ortopedi, üroloji, plastik cerrahi ve çene cerrahisi gibi alanlarda PZP kullanımı oldukça artmıştır. PZP uygulaması, ilgili doku bölgesine aynı zamanda platelet büyüme faktörlerinin de uygulanmış olduğu anlamına gelmektedir. Çünkü plateletlerde bulunan  $\alpha$  granülleri hücre çoğalması, farklanması ve kemotaksis gibi olayları artıran çok sayıda büyüme faktörlerini barındırmaktadır. Bu faktörler yara iyileşme olaylarının uyarılması ve düzenlenmesinde kritik öneme sahip olup mitotik aktivite, kemotaksis, farklanma ve metabolik faaliyetler gibi hücresel olaylarda önemli rol oynamaktadırlar (Piskin ve ark., 2009). Örneğin PZP' nin gingival fibroblast çoğalmasını, göçünü ve hücre adezyonunu önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Yine PDGF' nin mezenkimal hücreler için mitotik aktiviteyi artırıcı özellik gösterdiği, VEGF' nin anjiyogenezi artırmak için endotelial hücrelerin çoğalmasını uyardığı, insulin-like growth factor – I (IGF-I)'in mezenkimal kök hücrelerin çoğalma ve farklanmasını uyardığı bildirilmiştir (Anitua ve ark., 2013). Dolayısıyla PZP, rejeneratif iyileşme süresini ve özellikle kalitesini artıran aynı zamanda büyüme faktörleri için etkin ve güvenli bir kaynaktır (Antonello Gde ve ark., 2013). Çalışma gruplarımızdan KG ile KPZP grupları arasında hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısı bakımından elde edilen artan yönde istatistiksel fark PZP' nin sahip olduğu rejeneratif faktörlerin sinir rejenerasyonunda da oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle PDGF, VEGF ve IGF-I rejenerasyon bölgesindeki damarlanmayı artırarak hem mezenkimal kök hücre göçünü ve farklanmasını hem de epinöral fibroblastların çoğalmasını artırmış olabilir. Ancak OG ile OPZP grupları arasında hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısı bakımından elde edilen azalan yönde istatistiksel fark, PZP' nin söz konusu rejeneratif etkisini obezitede aynı oranda gösteremediğini ortaya koymaktadır. EMG latans değerleri açısından KG ile KPZP, KG ile OPZP, OG ile KPZP ve OG ile OPZP grupları arasında elde edilen sonuçlar PZP' nin miyelinizasyon derecesini artırdığına işaret etmektedir. Dolayısıyla PZP' nin rejeneratif etkisinden kaynaklanan miyelinleşme ve Schwann hücre çoğalması obez

gruplarda miyelinli ve miyelinsiz akson sayısını artıracak düzeye ulaşamamış ve obeziteden kaynaklanan farklı mekanizmalar bu rejeneratif etkiyi baskılamış olabilir.

## 5. 6. *Momordica charantia*

Acı kavun olarak da bilinen MC, tüm dünyada değişik amaçlarla yetiştirilen bir bitkidir. Meyvelerinin besin olarak tüketilmesine ek olarak özellikle son yıllarda farmakolojik özelliklerinden dolayı da geniş bir kullanım alanına sahiptir. Örneğin literatür kayıtlarında antihiperglisemik, antidiyabetik, antiülser ve antioksidan özellikleri gösterilmiştir. MC meyveleri flavonoidler, lektinler ve çeşitli peptidler gibi çok sayıda biyoaktif kimyasal maddeler içermektedir (Shan ve ark., 2012). İçerdiği bu kimyasallar sayesinde lipit peroksidasyonunu azaltarak veya serbest radikal temizleyici özelliğinden dolayı antidiyabetik ve nöroprotektif özellikleri gösterilmiştir (Ansari ve ark., 2005; Malik ve ark., 2011). Diyabetik ratlarda MC uygulamasının hiperglisemiyi modüle ederek ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltarak iskemi-reperfüzyon sonrası oluşan nöronal hasarı azalttığı bildirilmiştir (Malik ve ark., 2011). Yine serbest radikal temizleyici özelliği sayesinde beyinde serbest radikallerin toksisitesini ortadan kaldırarak antioksidan homeostasisini sağladığı ve sonuçta oksidatif stresi azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Myojin ve ark., 2008). Çalışma gruplarımızdan KG ile KMC grupları arasında hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısı bakımından artan yönde elde edilen istatistiksel fark MC' nin sahip olduğu özellikle sinir doku üzerine etkili antioksidan etkiden kaynaklanmış olabilir. MC' nin, rejenerasyon sırasında artan enerji ihtiyacına cevap olarak ortaya çıkan artmış mitokondri aktivitesi ve oksijenli solunum düzeyi ile ilişkili aşırı miktarda serbest radikal ve reaktif oksijen türlerini ortamdaki uzaklaştırarak oksidatif stresi azalttığı ve bu sayede nöroprotektif etki gösterdiğini düşünmekteyiz. EMG latans değerleri açısından KG ile KMC, KG ile OMC, OG ile KMC ve OG ile OMC grupları arasında elde edilen istatistiksel sonuçlar yine MC uygulamasına bağlı artmış miyelinizasyon derecesiyle ilişkilidir. MC' nin antioksidan etkisine ek olarak sahip olduğu lipit peroksidasyonunu azaltıcı etkisi rejenerasyonda miyelinizasyon derecesini artırıcı etki yapmış olabilir. Diğer taraftan çalışma gruplarımızdan OG ile OMC grupları arasında hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısı bakımından istatistiksel bir fark olmaması, MC' nin obezitede yukarıda bahsedilenlerden çok daha farklı etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Miyelinizasyon derecesindeki olumlu etkisi nonobez gruplarla aynı olsa da akson

sayısına olumlu ve olumsuz bir etki yapmamış olması MC' nin muhtemel antioksidan ve nöroprotektif etkilerinin obezitedeki farklı mekanizmalar tarafından baskılanmış olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek yağlı diyetle oluşturulan deneysel obezite modelinde MC' nin çeşitli hücre içi yolaklar ve gen ekspresyonlarında yaptığı değişikliklerle insülin duyarlılığını artırdığı, kilo almayı ve yağlanmayı baskıladığı gösterilmiştir (Shih ve ark., 2008). Başka bir çalışmada MC' nin nöroprotektif etkisinin normal farelerde serbest radikal temizleyici özelliğinden kaynaklandığı ancak deneysel diyabet oluşturulan farelerde doza bağlı olmakla birlikte MC' nin nöroprotektif etkiden çok antihiperlipidemik etki gösterdiği bildirilmiştir (Malik ve ark., 2011). Dolayısıyla normal koşullarda antioksidan ve nöroprotektif etkiye sahip olan MC' nin, obezite ve diyabet gibi ekstrem biyolojik koşullarda antiobezite ve antihiperlipidemik etki gibi başka özellikleri ağır basmakta ve yukarıda bahsedilen diğer özellikleri bir şekilde baskılanmaktadır. Obez gruplarda, MC uygulanmasına rağmen nonobez gruplarda gözlenen ileri derecede rejenerasyon gözlenmemesi MC' nin farklı biyolojik koşullara verdiği farklı yanıtta kaynaklanmış olabilir.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

**1-** Bu çalışmada, obez ve nonobez ratlarda siyatik sinirde oluşturulan gap sonrası bazı nöroprotektif maddelerin obezite ile birlikte ve tek başına deneysel sinir rejenerasyonu üzerine olan etkileri, miyelinli ve miyelinsiz akson sayıları, akson alanı ve miyelin kılıf kalınlığı gibi parametreler açısından güvenilir, tarafsız ve etkin değerlendirme yöntemlerinden olan stereolojik metotlar kullanılarak ve ayrıca elektrofizyolojik testlerle değerlendirildi.



2- Obezite, kontrol grubuna kıyasla rejenerasyonda miyelinsiz akson sayısına etki etmezken miyelinli akson sayısını daha da artırmıştır ( $p<0,05$ ). Yüksek yağlı diyet sonucu vücutta artan yağ doku kitlesi sahip olduğu yüksek kök hücre potansiyelinden kaynaklanan etkiyle rejenerasyona olumlu katkı sağlayabilir.

3- MT grubuna ait deneklere 21 gün boyunca 50 mg/kg i.p. MT uygulandığında; kontrol grubuna ait deneklerde hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısında artış olmasına rağmen rejenerasyon istatistiksel fark oluşturacak düzeye ulaşamamıştır ( $p>0,05$ ). Daha yüksek dozlarda uygulanan MT, rejenerasyonu istatistiksel fark oluşturacak seviyelere çıkarabilir. Obez gruplarda ise MT uygulaması, hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısı bakımından rejeneratif bir etki göstermemekle birlikte ( $p>0,05$ ), EMG amplitüt değerleri açısından gap oluşturulmayan gruplara yakın veriler elde edilmesi hem kontrol hem de obez gruplarda miyelinizasyon derecesine olumlu katkı yaptığını göstermektedir.

4- LT grubuna ait deneklere 21 gün boyunca 1 mg/kg i.p. LT uygulandığında; gap oluşturulmayan gruplara kıyasla hem kontrol hem de obez gap gruplarında miyelinli akson sayısı bakımından rejeneratif bir etki göstermemiştir ( $p>0,05$ ). EMG amplitüt değerleri açısından hem kontrol hem de obez grubuna ait deneklerden elde edilen artan yönde veriler ( $p<0,05$ ) LT' nin miyelinizasyon derecesine olumlu etki yaptığını göstermektedir. Yine KLTG ile OLTG grupları arasında miyelinli akson sayısı bakımından artan yönde istatistiksel fark elde edildiğinden dolayı ( $p<0,05$ ), obezitede sistemik LT uygulaması, rejenerasyona ve miyelinizasyon derecesine olumlu etki sağlayabilir.

5- AC grubuna ait deneklere 6 hafta boyunca 50 mg/kg i.p. AC uygulandığında; kontrol grubuna ait deneklerde hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısında artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Obez grubuna ait deneklerde ise AC, miyelinli akson sayısı bakımından rejeneratif bir etki göstermemesine rağmen ( $p>0,05$ ), miyelinsiz akson sayısında önemli ölçüde artışa neden olmuştur ( $p<0,05$ ). EMG amplitüt değerleri açısından hem kontrol hem de obez grubuna ait deneklerden elde edilen artan yönde veriler ( $p<0,05$ ) sistemik AC uygulamasının rejenerasyonda miyelinizasyon derecesine olumlu etki yaptığını göstermektedir.

6- ABS grubuna ait deneklerde gap oluşturulan bölgeye tek doz olarak uygulanan 1 ml ABS; hem kontrol hem de obez gruplarda miyelinli akson sayısı bakımından rejeneratif etki göstermezken ( $p>0,05$ ), miyelinsiz akson sayısı bakımından hem kontrol hem de obez gruplarda önemli ölçüde rejeneratif etki göstermiştir ( $p<0,05$ ).

EMG amplitüt değerleri açısından hem kontrol hem de obez grubuna ait deneklerden elde edilen artan yönde veriler ( $p<0,05$ ) lokal ABS uygulamasının rejenerasyonda miyelinizasyon derecesine olumlu etki yaptığını düşündürmektedir.

**7-** PZP grubuna ait deneklerde gap oluşturulan bölgeye tek doz olarak uygulanan PZP; kontrol grubuna ait deneklerde hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısında önemli ölçüde artışa sebep olarak rejeneratif etki göstermiştir ( $p<0,05$ ). Obez grubuna ait deneklerde ise PZP, miyelinli akson sayısı bakımından rejeneratif bir etki göstermemesine karşın, miyelinsiz akson sayısında önemli ölçüde artışa neden olmuştur ( $p<0,05$ ). EMG amplitüt değerleri açısından hem kontrol hem de obez grubuna ait deneklerden elde edilen artan yönde veriler ( $p<0,05$ ) lokal PZP uygulamasının rejenerasyonda miyelinizasyon derecesine olumlu etki yaptığını göstermektedir.

**8-** MC grubuna ait deneklerde gap oluşturulan bölgeye tek doz olarak uygulanan MC; kontrol grubuna ait deneklerde hem miyelinli hem de miyelinsiz akson sayısında önemli ölçüde artışa sebep olarak rejeneratif etki göstermiştir ( $p<0,05$ ). Obez grubuna ait deneklerde ise MC, miyelinli akson sayısı bakımından rejeneratif bir etki göstermemesine rağmen, miyelinsiz akson sayısında önemli ölçüde artışa neden olmuştur ( $p<0,05$ ). EMG amplitüt değerleri açısından hem kontrol hem de obez grubuna ait deneklerden elde edilen artan yönde veriler ( $p<0,05$ ) lokal MC uygulamasının rejenerasyonda miyelinizasyon derecesine olumlu etki yaptığını göstermektedir.

**9-** Sonuç olarak alışmamızda MT, LT, AC, ABS, PZP ve MC' nin ratlarda deneysel periferik sinir rejenerasyonuna olan etkileri ve obezitenin bu rejenerasyondaki yeri yukarıda bahsedilen değerlendirme parametreleri açısından gösterilmiştir. Kullandığımız yöntemlerin geçerliliği ve konunun güncelliği açısından elde ettiğimiz bulguların literatüre önemli ölçüde katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

#### **KAYNAKLAR**

- Akalin, C., Kuru, S., Barlas, A.M., Kismet, K., Kaptanoglu, B., Demir, A., Astarci, H.M., Ustun, H., Ertas, E. Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: an experimental study. *Int Wound J.* 2012.
- Akbal, E., Koklu, S., Karaca, G., Astarci, H.M., Kocak, E., Tas, A., Beyazit, Y., Topcu, G., Haznedaroglu, I.C. Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on caustic esophageal injuries: an experimental model. *Dis Esophagus.* 2012; 25: 188-194.

- Allodi, I., Udina, E., Navarro, X. Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level. *Prog Neurobiol.* 2012; 98: 16-37.
- Altunkaynak, B.Z., Onger, M.E., Altunkaynak, M.E., Ayranci, E., Canan, S. A Brief Introduction to Stereology and Sampling Strategies: Basic Concepts of Stereology. *Neuroquantology.* 2012; 10: 31-43.
- Altunkaynak, M.E., Ozbek, E., Altunkaynak, B.Z., Can, I., Unal, D., Unal, B. The effects of high-fat diet on the renal structure and morphometric parametric of kidneys in rats. *J Anat.* 2008; 212: 845-852.
- Anitua, E., Zalduendo, M.M., Alkhraisat, M.H., Orive, G. Release kinetics of platelet-derived and plasma-derived growth factors from autologous plasma rich in growth factors. *Ann Anat.* 2013.
- Ansari, N.M., Houlihan, L., Hussain, B., Pieroni, A. Antioxidant activity of five vegetables traditionally consumed by South-Asian migrants in Bradford, Yorkshire, UK. *Phytother Res.* 2005; 19: 907-911.
- Antonello Gde, M., Torres do Couto, R., Giongo, C.C., Correa, M.B., Chagas Junior, O.L., Lemes, C.H. Evaluation of the effects of the use of platelet-rich plasma (PRP) on alveolar bone repair following extraction of impacted third molars: prospective study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013; 41: 70-75.
- Arnoczky, S.P., Delos, D., Rodeo, S.A. What Is Platelet-Rich Plasma? *Operative Techniques in Sports Medicine.* 2011; 19: 142-148.
- Aspenberg, P., Virchenko, O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75: 93-99.
- Atik, B., Erkutlu, I., Tercan, M., Buyukhatipoglu, H., Bekerecioglu, M., Pence, S. The effects of exogenous melatonin on peripheral nerve regeneration and collagen formation in rats. *J Surg Res.* 2011; 166: 330-336.
- Auwerx, J., Staels, B. Leptin. *Lancet.* 1998; 351: 737-742.
- Avraham, Y., Davidi, N., Lassri, V., Vorobiev, L., Kabesa, M., Dayan, M., Chernoguz, D., Berry, E., Leker, R.R. Leptin induces neuroprotection neurogenesis and angiogenesis after stroke. *Curr Neurovasc Res.* 2011; 8: 313-322.
- Aygun, D., Kaplan, S., Odaci, E., Onger, M.E., Altunkaynak, M.E. Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review of melatonin and diclofenac sodium association. *Histol Histopathol.* 2012; 27: 417-436.
- Aysan, E., Bektas, H., Ersoz, F., Sari, S., Kaygusuz, A., Huq, G.E. Ability of the ankaferd blood stopper(R) to prevent parenchymal bleeding in an experimental hepatic trauma model. *Int J Clin Exp Med.* 2010; 3: 186-191.

- Banks, W.A., Farr, S.A., Morley, J.E. The effects of high fat diets on the blood-brain barrier transport of leptin: failure or adaptation? *Physiol Behav.* 2006; 88: 244-248.
- Barkun, A.N., Moosavi, S., Martel, M. Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013; 77: 692-700.
- Baykul, T., Alanoglu, E.G., Kocer, G. Use of Ankaferd Blood Stopper as a hemostatic agent: a clinical experience. *J Contemp Dent Pract.* 2010; 11: 88-94.
- Bersani, G., Meco, G., Denaro, A., Liberati, D., Colletti, C., Nicolai, R., Bersani, F.S., Koverech, A. l-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: A double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013.
- Beyazit, Y., Kurt, M., Kekilli, M., Goker, H., Haznedaroglu, I.C. Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. *Altern Med Rev.* 2010; 15: 329-336.
- Bigini, P., Larini, S., Pasquali, C., Muzio, V., Mennini, T. Acetyl-L-carnitine shows neuroprotective and neurotrophic activity in primary culture of rat embryo motoneurons. *Neurosci Lett.* 2002; 329: 334-338.
- Brushart, T.M. *Nerve Repair.* 1. Baskı, New York, Oxford University Press. 2011; 271-296.
- Cao, G.Y., Considine, R.V., Lynn, R.B. Leptin receptors in the adrenal medulla of the rat. *Am J Physiol.* 1997; 273: 448-452.
- Cardinali, D.P., Pagano, E.S., Scacchi Bernasconi, P.A., Reynoso, R., Scacchi, P. Melatonin and mitochondrial dysfunction in the central nervous system. *Hormones and Behavior.* 2013; 63: 322-330.
- Chang, H.M., Huang, Y.L., Lan, C.T., Wu, U.I., Hu, M.E., Youn, S.C. Melatonin preserves superoxide dismutase activity in hypoglossal motoneurons of adult rats following peripheral nerve injury. *J Pineal Res.* 2008; 44: 172-180.
- Chrysostomou, V., Rezanian, F., Trounce, I.A., Crowston, J.G. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13: 12-15.
- Cicchella, A., Stefanelli, C., Purge, P., Latt, E., Saar, M., Jurimae, T. The associations between peak O<sub>2</sub> consumption and leptin in 10- to 12-year-old boys. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2013; 33: 313-316.
- Coleman, J.K., Kopke, R.D., Liu, J., Ge, X., Harper, E.A., Jones, G.E., Cater, T.L., Jackson, R.L. Pharmacological rescue of noise induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine. *Hear Res.* 2007; 226: 104-113.

- Dagum, A.B. Peripheral nerve regeneration, repair, and grafting. *J Hand Ther.* 1998; 11: 111-117.
- Dahlin, L.B. The biology of nerve injury and repair. *J Am Soc Surg Hand.* 2004; 4: 143-155.
- Dardeno, T.A., Chou, S.H., Moon, H.S., Chamberland, J.P., Fiorenza, C.G., Mantzoros, C.S. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31: 377-393.
- Das, U.N. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition.* 2010; 26: 459-473.
- Davy, K.P., Orr, J.S. Sympathetic nervous system behavior in human obesity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2009; 33: 116-124.
- Di Giulio, A.M., Lesma, E., Gorio, A. Diabetic neuropathy in the rat: 1. Alcar augments the reduced levels and axoplasmic transport of substance P. *J Neurosci Res.* 1995; 40: 414-419.
- di Summa, P.G., Kingham, P.J., Raffoul, W., Wiberg, M., Terenghi, G., Kalbermatten, D.F. Adipose-derived stem cells enhance peripheral nerve regeneration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63: 1544-1552.
- Eppley, B.L., Pietrzak, W.S., Blanton, M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118: 147-159.
- Erba, P., Mantovani, C., Kalbermatten, D.F., Pierer, G., Terenghi, G., Kingham, P.J. Regeneration potential and survival of transplanted undifferentiated adipose tissue-derived stem cells in peripheral nerve conduits. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63: 811-817.
- Ersoy, R., Çakır, B. Obezite. *Turkish Medical Journal.* 2007; 1: 107-116.
- Farrag, T.Y., Lehar, M., Verhaegen, P., Carson, K.A., Byrne, P.J. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. *Laryngoscope.* 2007; 117: 157-165.
- Feltri, M.L., Scherer, S.S., Nemni, R., Kamholz, J., Vogelbacker, H., Scott, M.O., Canal, N., Quaranta, V., Wrabetz, L. Beta 4 integrin expression in myelinating Schwann cells is polarized, developmentally regulated and axonally dependent. *Development.* 1994; 120: 1287-1301.
- Feng, Z., Qin, C., Chang, Y., Zhang, J.T. Early melatonin supplementation alleviates oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40: 101-109.
- Flatters, S.J., Xiao, W.H., Bennett, G.J. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neurosci Lett.* 2006; 397: 219-223.

- Folch, J., Pedros, I., Patraca, I., Sureda, F., Junyent, F., Beas-Zarate, C., Verdaguer, E., Pallas, M., Auladell, C., Camins, A. Neuroprotective and anti-ageing role of leptin. *J Mol Endocrinol.* 2012; 49: 149-156.
- Frederich, R.C., Hamann, A., Anderson, S., Lollmann, B., Lowell, B.B., Flier, J.S. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med.* 1995; 1: 1311-1314.
- Freo, U., Dam, M., Ori, C. Cerebral metabolic effects of acetyl-l-carnitine in rats during aging. *Brain Res.* 2009; 1259: 32-39.
- Friedman, J.M., Halaas, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395: 763-770.
- Garbay, B., Heape, A.M., Sargueil, F., Cassagne, C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol.* 2000; 61: 267-304.
- Gärtner, A., Pereira, T., Armada-da-Silva, P.A.S., Amorim, I., Gomes, R., Ribeiro, J., França, M.L., Lopes, C., Porto, B., Sousa, R., Bombaci, A., Ronchi, G., Fregnan, F., Varejão, A.S.P., Luís, A.L., Geuna, S., Maurício, A.C. Use of poly(DL-lactide- $\epsilon$ -caprolactone) membranes and mesenchymal stem cells from the Wharton's jelly of the umbilical cord for promoting nerve regeneration in axonotmesis: In vitro and in vivo analysis. *Differentiation.* 2012; 84: 355-365.
- Gartner, L.P., Hiatt, J.L. *Color Textbook of Histology.* Philadelphia, Saunders Elsevier. 2007; 204-206.
- Geuna, S., Raimondo, S., Ronchi, G., Di Scipio, F., Tos, P., Czaja, K., Fornaro, M. Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2009; 87: 27-46.
- Gitto, E., Aversa, S., Reiter, R.J., Barberi, I., Pellegrino, S. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res.* 2011; 50: 21-28.
- Goker, H., Haznedaroglu, I.C., Ercetin, S., Kirazli, S., Akman, U., Ozturk, Y., Firat, H.C. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res.* 2008; 36: 163-170.
- Grover, J.K., Yadav, S.P. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. *Journal of Ethnopharmacology.* 2004; 93: 123-132.
- Haffner, S.M., Stern, M.P., Miettinen, H., Wei, M., Gingerich, R.L. Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes.* 1996; 45: 822-824.
- Harris, R.B. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2013.
- Hart, A.M., Wilson, A.D., Montovani, C., Smith, C., Johnson, M., Terenghi, G., Youle, M. Acetyl-l-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. *AIDS.* 2004; 18: 1549-1560.

- Haynes, W.G., Morgan, D.A., Walsh, S.A., Mark, A.L., Sivitz, W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest.* 1997a; 100: 270-278.
- Haynes, W.G., Sivitz, W.I., Morgan, D.A., Walsh, S.A., Mark, A.L. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension.* 1997b; 30: 619-623.
- Haznedaroglu, B.Z., Beyazit, Y., Walker, S.L., Haznedaroglu, I.C. Pleiotropic cellular, hemostatic, and biological actions of Ankaferd hemostat. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012; 83: 21-34.
- <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/09/20100929-5.htm>, 2013.
- Ishii, T., Shimpo, Y., Matsuoka, Y., Kinoshita, K. Anti-apoptotic effect of acetyl-L-carnitine and L-carnitine in primary cultured neurons. *Jpn J Pharmacol.* 2000; 83: 119-124.
- Isler, S.C., Demircan, S., Cakarer, S., Cebi, Z., Keskin, C., Soluk, M., Yuzbasioglu, E. Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper on early bone healing. *J Appl Oral Sci.* 2010; 18: 409-414.
- Joseph, B., Jini, D. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* 2013; 3: 93-102.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J. *Temel Histoloji.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2006; 178-185.
- Kalan, I., Yeşil, Y. Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. *Mised.* 2010; 23: 78-81.
- Kanaya, F., Firrell, J.C., Breidenbach, W.C. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1996; 98: 1264-71, discussion 1272-1274.
- Kano, M., Kawakami, T., Hori, H., Hashimoto, Y., Tao, Y., Ishikawa, Y., Takenaka, T. Effects of ALCAR on the fast axoplasmic transport in cultured sensory neurons of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Res.* 1999; 33: 207-213.
- Kaplan, S., Odaci, E., Unal, B., Sahin, B., Fornaro, M. Chapter 2: Development of the peripheral nerve. *Int Rev Neurobiol.* 2009; 87: 9-26.
- Kaplan, S., Geuna, S., Ronchi, G., Ulkay, M.B., von Bartheld, C.S. Calibration of the stereological estimation of the number of myelinated axons in the rat sciatic nerve: A multicenter study. *Journal of Neuroscience Methods.* 2010; 187: 90-99.
- Kaplan, S., Piskin, A., Ayyildiz, M., Aktas, A., Koksall, B., Ulkay, M.B., Turkmen, A.P., Bakan, F., Geuna, S. The effect of melatonin and platelet gel on sciatic

- nerve repair: an electrophysiological and stereological study. *Microsurgery*. 2011; 31: 306-313.
- Kaplan, S., Canan, S., Altunkaynak, M.E., Odaci, E., Aslan, H., Unal, B. An Unbiased Way to Estimate Total Quantities: The Fractionator Technique. *Neuroquantology*. 2012a; 10: 54-65.
- Kaplan, S., Odaci, E., Canan, S., Onger, M.E., Aslan, H., Unal, B. The Disector Counting Technique. *Neuroquantology*. 2012b; 10: 44-53.
- Kitoh, H., Kitakoji, T., Tsuchiya, H., Mitsuyama, H., Nakamura, H., Katoh, M., Ishiguro, N. Transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma during distraction osteogenesis--a preliminary result of three cases. *Bone*. 2004; 35: 892-898.
- Knecht, S., Ellger, T., Levine, J.A. Obesity in neurobiology. *Prog Neurobiol*. 2008; 84: 85-103.
- Knighton, D.R., Hunt, T.K., Thakral, K.K., Goodson, W.H., 3rd. Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann Surg*. 1982; 196: 379-388.
- Konturek, S.J., Konturek, P.C., Brzozowski, T., Bubenik, G.A. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58 Suppl 6: 23-52.
- Lane, E.A., Moss, H.B. Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 61: 1214-1216.
- Leon, J., Acuna-Castroviejo, D., Escames, G., Tan, D.X., Reiter, R.J. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J Pineal Res*. 2005; 38: 1-9.
- Leong, K.S., Wilding, J.P. Obesity and diabetes. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999; 13: 221-237.
- Li, H., Matheny, M., Nicolson, M., Tumer, N., Scarpace, P.J. Leptin gene expression increases with age independent of increasing adiposity in rats. *Diabetes*. 1997; 46: 2035-2039.
- Licinio, J., Negrao, A.B., Mantzoros, C., Kaklamani, V., Wong, M.L., Bongiorno, P.B., Negro, P.P., Mulla, A., Veldhuis, J.D., Cernal, L., Flier, J.S., Gold, P.W. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 4140-4147.
- Lin, K.-W., Yang, S.-C., Lin, C.-N. Antioxidant constituents from the stems and fruits of *Momordica charantia*. *Food Chemistry*. 2011; 127: 609-614.
- Lindholm, D., Heumann, R., Meyer, M., Thoenen, H. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature*. 1987; 330: 658-659.



- Liu, Y., Rosenthal, R.E., Starke-Reed, P., Fiskum, G. Inhibition of postcardiac arrest brain protein oxidation by acetyl-L-carnitine. *Free Radic Biol Med.* 1993; 15: 667-670.
- Lu, H., Duanmu, Z., Houck, C., Jen, K.L., Buison, A., Dunbar, J.C. Obesity due to high fat diet decreases the sympathetic nervous and cardiovascular responses to intracerebroventricular leptin in rats. *Brain Res Bull.* 1998; 47: 331-335.
- Lu, Q., Zhang, Y., Elisseeff, J.H. Carnitine and acetylcarnitine modulate mesenchymal differentiation of adult stem cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2013.
- Luís, A.L., Amado, S., Geuna, S., Rodrigues, J.M., Simões, M.J., Santos, J.D., Fregnan, F., Raimondo, S., Veloso, A.P., Ferreira, A.J.A., Armada-da-Silva, P.A.S., Varejão, A.S.P., Maurício, A.C. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *Journal of Neuroscience Methods.* 2007; 163: 92-104.
- Lundborg, G. Nerve injury and repair. Regeneration, reconstruction and cortical remodelling. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2004; 114-155.
- Malik, Z.A., Singh, M., Sharma, P.L. Neuroprotective effect of *Momordica charantia* in global cerebral ischemia and reperfusion induced neuronal damage in diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology.* 2011; 133: 729-734.
- Mantovani, C., Mahay, D., Kingham, M., Terenghi, G., Shawcross, S.G., Wiberg, M. Bone marrow- and adipose-derived stem cells show expression of myelin mRNAs and proteins. *Regen Med.* 2010; 5: 403-410.
- Marx, R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 489-496.
- McKay Hart, A., Wiberg, M., Terenghi, G. Pharmacological enhancement of peripheral nerve regeneration in the rat by systemic acetyl-L-carnitine treatment. *Neurosci Lett.* 2002; 334: 181-185.
- Michiels, C., Raes, M., Toussaint, O., Remacle, J. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 1994; 17: 235-248.
- Moore, K.L., Persaud, T.V.N. *İnsan Embriyolojisi.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 483.
- Muratori, L., Ronchi, G., Raimondo, S., Giacobini-Robecchi, M.G., Fornaro, M., Geuna, S. Can regenerated nerve fibers return to normal size? A long-term post-traumatic study of the rat median nerve crush injury model. *Microsurgery.* 2012; 32: 383-387.
- Myojin, C., Enami, N., Nagata, A., Yamaguchi, T., Takamura, H., Matoba, T. Changes in the radical-scavenging activity of bitter gourd (*Momordica*

- charantia L.) during freezing and frozen storage with or without blanching. *J Food Sci.* 2008; 73: 546-550.
- Naggert, J., Harris, T., North, M. The genetics of obesity. *Curr Opin Genet Dev.* 1997; 7: 398-404.
- Navarro, X., Vivó, M., Valero-Cabré, A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol.* 2007; 82: 163-201.
- Odaci, E., Kaplan, S. Chapter 16: Melatonin and nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2009; 87: 317-335.
- Ori, C., Freo, U., Pizzolato, G., Dam, M. Effects of acetyl-L-carnitine on regional cerebral glucose metabolism in awake rats. *Brain Res.* 2002; 951: 330-335.
- Pampu, A.A., Yildirim, M., Tuzuner, T., Baygin, O., Abidin, I., Dayisoğlu, E.H., Senel, F.C. Comparison of the effects of new folkloric hemostatic agent on peripheral nerve function: an electrophysiologic study in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115: 1-6.
- Pandi-Perumal, S.R., Srinivasan, V., Maestroni, G.J., Cardinali, D.P., Poeggeler, B., Hardeland, R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 2006; 273: 2813-2838.
- Perez-Gonzalez, R., Antequera, D., Vargas, T., Spuch, C., Bolos, M., Carro, E. Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 24 Suppl 2: 17-25.
- Pietrzak, W.S., Eppley, B.L. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg.* 2005; 16: 1043-1054.
- Piskin, A., Kaplan, S., Aktas, A., Ayyildiz, M., Raimondo, S., Alic, T., Bozkurt, H.H., Geuna, S. Platelet gel does not improve peripheral nerve regeneration: an electrophysiological, stereological, and electron microscopic study. *Microsurgery.* 2009; 29: 144-153.
- Poeggeler, B., Saarela, S., Reiter, R.J., Tan, D.X., Chen, L.D., Manchester, L.C., Barlow-Walden, L.R. Melatonin--a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro. *Ann N Y Acad Sci.* 1994; 738: 419-420.
- Pulgaron, E.R. Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther.* 2013; 35: 18-32.
- Rayner, D.V., Trayhurn, P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med (Berl).* 2001; 79: 8-20.
- Robinson, L.R. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve.* 2000; 23: 863-873.

- Roffey, B.W.C., Atwal, A.S., Johns, T., Kubow, S. Water extracts from *Momordica charantia* increase glucose uptake and adiponectin secretion in 3T3-L1 adipose cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007; 112: 77-84.
- Ross, M.H., Pawlina, W. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 352-389.
- Sanchez, M., Azofra, J., Anitua, E., Andia, I., Padilla, S., Santisteban, J., Mujika, I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35: 1648-1652.
- Sandoval, D.A., Davis, S.N. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications*. 2003; 17: 108-113.
- Satman, I., Yilmaz, T., Sengul, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., Tutuncu, Y., Sargin, M., Dincceg, N., Karsidag, K., Kalaca, S., Ozcan, C., King, H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: 1551-1556.
- Sayan, H., Ozacmak, V.H., Ozen, O.A., Coskun, O., Arslan, S.O., Sezen, S.C., Aktas, R.G. Beneficial effects of melatonin on reperfusion injury in rat sciatic nerve. *J Pineal Res*. 2004; 37: 143-148.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K. *Prometheus Anatomi Atlası*. Almanya, Thieme. 2005; 56-63.
- Shan, B., Xie, J.-H., Zhu, J.-H., Peng, Y. Ethanol modified supercritical carbon dioxide extraction of flavonoids from *Momordica charantia* L. and its antioxidant activity. *Food and Bioproducts Processing*. 2012; 90: 579-587.
- Shih, C.-C., Lin, C.-H., Lin, W.-L. Effects of *Momordica charantia* on insulin resistance and visceral obesity in mice on high-fat diet. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008; 81: 134-143.
- Shinozuka, K., Staples, M., Borlongan, C.V. Melatonin-based therapeutics for neuroprotection in stroke. *Int J Mol Sci*. 2013; 14: 8924-8947.
- Smeland, O.B., Meisingset, T.W., Borges, K., Sonnewald, U. Chronic acetyl-L-carnitine alters brain energy metabolism and increases noradrenaline and serotonin content in healthy mice. *Neurochem Int*. 2012; 61: 100-107.
- Sommeling, C.E., Heyneman, A., Hoeksema, H., Verbelen, J., Stillaert, F.B., Monstrey, S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013; 66: 301-311.
- Son, Y.J., Thompson, W.J. Schwann cell processes guide regeneration of peripheral axons. *Neuron*. 1995; 14: 125-132.

- Spitzweg, C., Heufelder, A.E. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol.* 1997; 136: 590-591.
- Tan, D.X., Manchester, L.C., Fuentes-Broto, L., Paredes, S.D., Reiter, R.J. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obes Rev.* 2011; 12: 167-188.
- Terenghi, G., Wiberg, M., Kingham, P.J. Chapter 21: Use of stem cells for improving nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2009; 87: 393-403.
- Terrón, M.P., Delgado-Adámez, J., Pariente, J.A., Barriga, C., Paredes, S.D., Rodríguez, A.B. Melatonin reduces body weight gain and increases nocturnal activity in male Wistar rats. *Physiol Behav.* 2013; 118: 8-13.
- Terzis, J.K., Sun, D.D., Thanos, P.K. Historical and basic science review: past, present, and future of nerve repair. *J Reconstr Microsurg.* 1997; 13: 215-225.
- Tos, P., Ronchi, G., Nicolino, S., Audisio, C., Raimondo, S., Fornaro, M., Battiston, B., Graziani, A., Perroteau, I., Geuna, S. Employment of the mouse median nerve model for the experimental assessment of peripheral nerve regeneration. *Journal of Neuroscience Methods.* 2008; 169: 119-127.
- Turgut, M., Kaplan, S. Effects of melatonin on peripheral nerve regeneration. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011; 5: 100-108.
- Unalan, D., Senol, V., Bayat, M., Mazicioglu, M.M., Ozturk, A., Kurtoglu, S., Hatipoglu, N., Ustunbas, H.B. Change in waist circumference over 3 years in Turkish children and adolescents. *Ann Hum Biol.* 2013.
- Varejao, A.S., Cabrita, A.M., Meek, M.F., Bulas-Cruz, J., Melo-Pinto, P., Raimondo, S., Geuna, S., Giacobini-Robecchi, M.G. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma.* 2004; 21: 1652-1670.
- Wang, L., Yu, Q., Xiong, Y., Liu, L., Zhang, X., Zhang, Z., Wu, J., Wang, B. Variant rs1421085 in the FTO gene contribute childhood obesity in Chinese children aged 3—6 years. *Obes Res Clin Pract.* 2013; 7: 14-22.
- Wang, Y., Monteiro, C., Popkin, B.M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 971-977.
- Wang, Y., Zhao, Z., Ren, Z., Zhao, B., Zhang, L., Chen, J., Xu, W., Lu, S., Zhao, Q., Peng, J. Recellularized nerve allografts with differentiated mesenchymal stem cells promote peripheral nerve regeneration. *Neurosci Lett.* 2012; 514: 96-101.
- Wilding, J.P. Leptin and the control of obesity. *Curr Opin Pharmacol.* 2001; 1: 656-661.

Wilson, A.D., Hart, A., Wiberg, M., Terenghi, G. Acetyl-l-carnitine increases nerve regeneration and target organ reinnervation - a morphological study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63: 1186-1195.

Wilson, A.D.H., Hart, A., Brännström, T., Wiberg, M., Terenghi, G. Delayed acetyl-l-carnitine administration and its effect on sensory neuronal rescue after peripheral nerve injury. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* 2007; 60: 114-118.

Zhang, J., Deng, Z., Liao, J., Song, C., Liang, C., Xue, H., Wang, L., Zhang, K., Yan, G. Leptin attenuates cerebral ischemia injury through the promotion of energy metabolism via the PI3K/Akt pathway. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33: 567-574.



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mehmet Emin ÖNGER

Doğum Yeri: Bafra

Doğum Tarihi: 1980

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Doktora, OMÜ Sağ. Bil. Ens. - 2013

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fak. 2010 - 2013

E-posta: [mehmetemin.onger@omu.edu.tr](mailto:mehmetemin.onger@omu.edu.tr)  
[mehmetemin.onger@gmail.com](mailto:mehmetemin.onger@gmail.com)