



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

APELİN-13 UYGULAMASININ SIÇANLARDA KAFA TRAVMASI VE
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE KORUYUCU ETKİSİNİN ASİMETRİK
YAKLAŞIMLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan: Şüheda ALPAY
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Necip KUTLU
2 DANIŞMAN
Prof. Dr. M. İbrahim TUĞLU

MANİSA-2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

APELİN-13 UYGULAMASININ SIÇANLARDA KAFA TRAVMASI VE
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE KORUYUCU ETKİSİNİN ASİMETRİK
YAKLAŞIMLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan: Şüheda ALPAY

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Necip KUTLU

(Tez Danışmanı)

Prof. Dr. M. İbrahim TUĞLU

(2. Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Necip KUTLU

(Jüri Üyesi)

Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

(Jüri Üyesi)

Prof. Dr. Ahmet KOYU

(Jüri Üyesi)

Doç. Dr. Tamer ZEREN

(Jüri Üyesi)

Manisa-2023

I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilemeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Şüheda ALPAY



II. TEŞEKKÜR

MCBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve çalışanlarına ve Tıp Fakültesi Dekanlığına,
Yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve yardımlarını
esirgemeyen, sabırla ve özveriyle yaklaşan, danışmanım, Sayın Hocam Prof. Dr. Necip
KUTLU' ya,

Fizyoloji Yüksek Lisans eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı bölüm
hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK ve Sayın Prof. Dr. Nuran EKERBİÇER'
e,

Tezimin şekillenmesinde yardımlarını esirgemeyen OMÜ Öğretim Üyesi Prof.
Dr. Erdal AĞAR hocam ve Fizyoloji ailesine,

Deneyimleri ile yol gösteren, bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen 2. danışmanım,
Prof. Dr. M. İbrahim TUĞLU' ya,

Her konuda bana danışmanlık veren, yol gösteren Sayın Hocam Doç. Dr. Mesut
METE' ye

Deneyimleri ile yol gösteren, el beceresi ve sabrıyla her zaman yanımda olan,
ağabeyim, Öğr. Gör. Dr. H. Fehmi ÖZEL' e,

Tezimin şekillenmesinde yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Beyhan ÖZYURT' a,

Tüm süreçlerimde yanımda olan MCBÜ Fizyoloji Anabilim Dalı ailesine,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği harcayan, seven, destekleyen her daim
yanımda olan anne ve babama,

Sabrını, desteğini ve sevgisini her an hissettiğim sevgili eşim ve kızlarıma
SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

III. KISALTMA VE SİMGELER

PTZ: Pentilentetrazol

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentetaz

TUNEL: Terminal Transferase dUTP Nick End Labeling

EEG: Elektroensefalografi

ECOG: Elektrokortikografi

Hz: Hertz

SE: Status epileptikus

GABA: Gama aminobütirik asit

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz

SSS: Santral sinir sistemi

NMDA: N-metil-D-aspartat

AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit

PET: pozitron emisyon tomografisi"

fMR: Fonsiyonel manyetik rezonans görüntüleme

PSP: Postsinaptik potansiyel

EPSP: Eksitator postsinaptik potansiyel

İPSP: İnhibitör postsinaptik potansiyel

NREM: Non-Rapid Eye Movement

PTZ: Pentilentetrazol

TBH: Travmatik beyin hasarı

BOS: Beyin omurilik sıvısı

COX-2: siklooksijenaz-2

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

cAMP: siklik adenosin monofosfat

PI3K: fosfatidilinositid 3-kinaz

AC: adenilil siklazin

PKA : protein kinaz A

PK: protein kinaz

PKC: protein kinaz C

DAG: Diaçilgliserol

PLC β : Fosfolipaz C Beta
AVP: Arjinin Vazopressin
SOR: Süper Oksit Radikalleri
KBB: Kan beyin bariyeri
eNOS: Endotelyal NOS
nNOS: Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz
iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
TNF: Tümör Nekroz Faktör
TGF: Tümör Growht Faktör
IL: interlökin
AIF: apoptoz indükleyici faktör
RAGE: Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
GFAP: Glial Fibrillary Acidic Protein
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
LxWxH: Uzunluk x genişlik x yükseklik
HFO: Yüksek Frekanslı Osilasyonlar
DAB: 3,3'-diaminobenzidine
PBS: Fosfat buffer saline
QEEG: Kantitatif elektroensefalografi
MEG: Manyetoensefalografi
BT: bilgisayarlı tomografi
ROS: Reaktif oksijen türleri
SKA: serebral kan akımı
KİB: Kafa içi basınç
i.s.v: İntraserebroventriküler
HE: Hematoksilen-Eozin
FPI: Sıvı Perküsyon Yaralanması
EBH: Erken beyin hasarı
GCL: Granüler hücre katmanı
OHSC: Organotipik hipokampal dilim kültürleri
LFP: lateral sıvı perküsyonu
MCAO: orta serebral arter tıkanması
MPO: Miyeloperoksidaz

I / R: İskemi/reperfüzyon

AOPP: gelişmiş protein oksidasyon ürünü

MWM: Morris su labirenti

CCI: Kontrollü kortikal darbe yaralanması

ICH: İntraserebral hemoraj

AQP4: Akuaporin 4

MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9

PTE: Travma sonrası epilepsisi

SCI: Omurilik yaralanması

DG: Dentat girus

sTBH: Ciddi travmatik beyin hasarı



IV. İÇİNDEKİLER

I. BEYAN.....	i
II. TEŞEKKÜR.....	ii
III. KISALTMALAR ve SİMGELER.....	iii
IV. İÇİNDEKİLER.....	vi
V. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
VI. RESİMLER DİZİNİ.....	xii
VII. TABLOLAR DİZİNİ.....	xvi
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ.....	6
4.1.1. Merkezi Sinir Sisteminin Düzeyleri.....	7
4.1.2. Beyin Korteksi ve Fonksiyonel anatomisi.....	8
4.1.3. Serebral Lateralizasyon.....	9
4.2.ELEKTROENSEFALOGRAFI VE ELEKTROKORTİKOĞRAFI.....	10
4.2.1. Delta Ritmi.....	12
4.2.2. Teta Ritmi.....	12
4.2.3. Alfa Ritmi.....	12
4.2.4. Beta Ritmi	13
4.2.5. Gama Ritmi.....	13
4.3.EPİLEPSİ.....	13
4.3.1 Tanımı.....	13
4.3.2. Epilepsinin Tarihçesi.....	14
4.3.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi.....	14
4.3.4. Epilepsinin Sınıflandırılması.....	14
4.3.4.1. Fokal Odaklı Nöbetler.....	15
4.3.4.2. Jeneralize Odaklı Nöbetler.....	16
4.3.4.3. Sınıflandırılmayan Nöbetler.....	16
4.3.5. Epilepsinin Etiyolojisi.....	17
4.3.6. Epilepsinin Fizyopatolojisi.....	17
4.3.6.1.GABA erjik sistem.....	18

4.3.6.2. Glutamaterjik sistem.....	18
4.4. EPİLEPSİ ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ.....	19
4.4.1. Kafa Travması Epilepsi Hayvan Modeli.....	20
4.4.1.1. Kafa Travmasının Tanımı.....	20
4.4.1.2. Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi.....	20
4.4.1.3. Kafa Travmalarının Sınıflandırılması.....	20
4.4.1.4. Kafa Travması Fizyopatolojisi.....	21
4.4.1.5. Ödem.....	22
4.4.2. Kimyasal Kullanımı ile Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modeli.....	23
4.4.2.1. Pentilentetrazol (PTZ) ile Oluşturulan Akut Deneysel Epilepsi Modeli.....	23
4.4.3. Apelin.....	25
4.4.3.1. Apelinerjik peptit.....	26
4.5. HİSTOPATOLOJİ.....	27
4.5.1. Histoloji.....	27
4.5.2 Patoloji.....	30
4.5.2.1 Oksidatif stres.....	30
4.5.2.2. Nöron Hasarı.....	32
4.5.2.3 Gliosis.....	33
4.5.2.4 Damarlanma.....	34
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
5.1. Kafa Travması Epilepsi Modeli:.....	36
5.1.1. Kafa Travması Epilepsi Modeli İçin EEG Kayıt Preparasyonu.....	37
5.2. Pentilentetrazol epilepsi modeli EEG Kayıt preparasyonu.....	37
5.3. EEG Kayıtlarına Ait İstatistiksel Analiz.....	39
5.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	41
5.4.1. Histokimyasal boyama.....	41
5.4.2. İndirekt immunohistokimya boyaması.....	41
5.4.3. TUNEL Boyaması.....	42
5.4.4. İmmünohistokimyasal değerlendirmeye ait İstatistiksel analiz.....	42
6. BULGULAR.....	44
6.1. Kafa Travması Grubuna Ait Bulgular.....	44

6.1.1. Kafa Travması Grubuna Ait EEG Bulguları.....	44
6.1.1.1. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametrelerinin Bulguları.....	44
6.1.1.2. Kafa Travması Modelinde Tüm Elektroensefalografik Verilerin Gruplar Arasında Kıyaslanması	55
6.1.1.3. Tüm Grupların EEG Parametrelerinin Kendi İçerisinde Günlere Göre Kıyaslanması.....	72
6.1.1.4. Travma Belirteci Olarak EEG Dalgalarının Oranlarının Değerlendirilmesi.....	87
6.1.1.4.1. Akut Ve Kronik Gruplar Arası EEG Dalgalarının Oranlarının Değerlendirilmesi.....	87
6.1.1.4.2.2. Her Grup İçin Günlere Bağlı EEG Dalgalarının Oranlarının Değerlendirilmesi.....	87
6.1.2. Kafa Travması Grubuna Ait Histoloji Bulguları.....	93
6.1.2.1 Histokimyasal Bulgular.....	93
6.1.2.2. İmmünohistokimya bulguları.....	105
6.1.2.2.1. Neun İHK.....	105
6.1.2.2.2. Double Cortin İHK	114
6.1.2.2.3. GFAP İHK.....	121
6.1.2.2.4. S100 İHK.....	128
6.1.2.2.5. VEGF İHK.....	136
6.1.2.2.6. eNOS İHK.....	143
6.1.2.2.7. TUNEL İHK.....	148
6.2. Kimyasal Epilepsi Modeli (PTZ) Gruplarına Ait Bulguları.....	155
6.2.1. Kimyasal Epilepsi Modeli (PTZ) Gruplarına Ait EEG Bulguları.....	155
6.2.2. Kimyasal Epilepsi Modeline ait Histoloji Bulguları.....	158
6.2.2.1 Histokimyasal Bulgular.....	158
6.2.2.2 İmmünohistokimya Bulguları.....	161
6.2.2.2.2. Neun İHK.....	161
6.2.2.2.2. Double Kortin İHK.....	163
6.2.2.2.3. GFAP İHK.....	165
6.2.2.2.4. S100 İHK.....	167
6.2.2.2.5. VEGF İHK.....	169
6.2.2.2.6. eNOS İHK.....	171

6.2.2.2.7. TUNEL İHK.....	173
7. TARTIŞMA.....	176
7.1. Çalışmamızda EEG Parametrelerine Ait Elde Edilenler.....	176
7.1.1. Kafa Travması Modelinde Tüm Grupların Kendi İçerisinde Elektrotların Kafatası Üzerinde Yerleşim Bölgelerine Göre Kıyaslanması.....	176
7.1.2. Kafa Travması Modelinde Tüm Elektroensefalografik Verilerin Gruplar Arası Arasında Kıyaslanması.....	177
7.1.3 Kafa Travması Modelinde Elektroensefalografik Verilerin Tüm Gruplarda Kendi İçerisinde Günlere Göre Kıyaslanması.....	178
7.1.4 Literatürde kafa travması Elektroensefalografi ve Apelin 13 ilişkisi...179	
7.1.5 Kimyasal Epilepsi modeli (PTZ) gruplarında elektroensafalografi verilerinin kıyaslanması.....	186
7.1.6 Literatürde Kimyasal Epilepsi modeli (PTZ), Elektroensefalografi ve Apelin 13 ilişkisi.....	186
7.2. Çalışmamızda histopatolojik değerlendirme.....	188
7.2.1. Travmatik beyin hasarında modelinde histopatolojik değerlendirme..188	
7.2.1.1 Nöron Belirteçleri.....	190
7.2.1.1.1. Neun.....	190
7.2.1.1.2. Double Cortin.....	191
7.2.1.2. Gliosis.....	192
7.2.1.2.1. GFAP.....	193
7.2.1.2.2. S100.....	194
7.2.1.3. Oksidative Stres.....	195
7.2.1.3.1. NOS.....	195
7.2.1.4. Apoptosis.....	197
7.2.1.5. Kronik TBH.....	198
7.2.1.6. Epileptik TBH.....	201
7.2.1.7. Asimetri.....	202
7.2.1.8 Apelin 13.....	203
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	207
9. KAYNAKLAR.....	209
10. EKLER.....	222
EK-1 ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI	222
EK-2. ETİK KURUL ONAYI	223

EK-3. TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	224
11. ÖZGEÇMİŞ.....	225



V. ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1. Beynin fizyoanatomik yapısı.....	7
Şekil 2. Sıçan korteks ve hipokampüsünün histolojisi.....	29
Şekil 3. A. Sıçandan elde edilmiş temsili bir EEG sinyalinin farklı frekans bantlarına göre filtre edilmesi ile elde edilen salınımlar. B. EEG sinyalinin güç spektral yoğunluk grafiği.....	40
Şekil 4. Akut sağ hemisfer 1. Gün sağ ve sol hemisfer EEG oranları.....	87
Şekil 5. Akut sağ hemisfer 3. Gün sağ ve sol hemisfer EEG oranları.....	88
Şekil 6. Akut grup için günlere bağlı EEG dalgalarının delta/alfa oranlarının değerlendirilmesi.....	89
Şekil 7. Akut grup için günlere bağlı EEG dalgalarının delta/beta oranlarının değerlendirilmesi.....	90
Şekil 8. Akut grup için günlere bağlı EEG dalgalarının teta/beta oranlarının değerlendirilmesi.....	90
Şekil 9. Kronik grup için günlere bağlı EEG dalgalarının delta/alfa oranlarının değerlendirilmesi.....	91
Şekil 10. Kronik grup için günlere bağlı EEG dalgalarının delta/beta oranlarının değerlendirilmesi.....	92
Şekil 11. Kronik grup için günlere bağlı EEG dalgalarının teta/alfa oranlarının değerlendirilmesi.....	92
Şekil 12. Kronik grup için günlere bağlı EEG dalgalarının teta/beta oranlarının değerlendirilmesi.....	93

VI. RESİMLER DİZİNİ:

Resim 1. EEG elektrotlarının yerleştirilmesi ve kaydedilme esnasındaki sıçan görüntüleri.....	39
Resim 2. Tüm akut grupların hipokampus bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 4µm).....	94
Resim 3. Tüm akut grupların hipokampus bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 10µm).....	95
Resim 4. Tüm akut grupların korteks bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 4 µm).....	97
Resim 5. Tüm akut grupların korteks bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 10 µm).....	98
Resim 6. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 4 µm).....	100
Resim 7. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 10 µm).....	101
Resim 8. Tüm kronik grupların korteks bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 4 µm).....	103
Resim 9. Tüm kronik grupların korteks bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 10 µm).....	104
Resim 10. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	106
Resim 11. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	108
Resim 12. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesinin anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	110
Resim 13. Tüm kronik grupların korteks bölgesinin anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	112
Resim 14. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait Anti-Double Cortin boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	114
Resim 15. Tüm akut grupların korteks bölgesinin Anti-Double Cortin boyamasına ait görüntüler (ölçek: 10µm).....	116
Resim 16. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesinin Anti-Double Cortin boyamasına ait görüntüler (ölçek: 10µm).....	118

Resim 17. Tüm kronik grupların korteks bölgesinin Anti-Double Cortin boyamasına ait görüntüler (ölçek: 10µm).....	120
Resim 18. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait Anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	122
Resim 19. Tüm akut grupların korteks bölgesinin anti-GFAP immünohistokimyasal boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	124
Resim 20. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait Anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	126
Resim 21. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait Anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	127
Resim 22. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait Anti-S100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	129
Resim 23. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait Anti-S100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	131
Resim 24. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait Anti-S100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	133
Resim 25. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait Anti-S100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	135
Resim 26. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait Anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	136
Resim 27. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait Anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	138
Resim 28. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait Anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	140
Resim 29. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait Anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	141
Resim 30. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait Anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	143
Resim 31. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait Anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	144
Resim 32. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait Anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	146
Resim 33. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait Anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	146

Resim 34. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40µm).....	148
Resim 35. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40µm).....	150
Resim 36. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40µm).....	152
Resim 37. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40µm).....	154
Resim 38. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin hematoksil-eozin görüntüleri (ölçek: 4 µm).....	158
Resim 39. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin hematoksil-eozin görüntüleri (ölçek: 10µm).....	159
Resim 40. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin hematoksil-eozin görüntüleri (ölçek: 4 µm).....	160
Resim 41. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin hematoksil-eozin görüntüleri (ölçek: 10µm).....	160
Resim 42. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	161
Resim 43. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	162
Resim 44. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-Double cortin boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	163
Resim 45. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-Double cortin boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	164
Resim 46. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	165
Resim 47. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	166
Resim 48. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-s100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	167
Resim 49. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-s100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).....	168

Resim 50. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)	169
Resim 51. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)	170
Resim 52. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)	171
Resim 53. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)	172
Resim 54. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40 µm)	173
Resim 55. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40 µm)	174

VII. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametrelerinin 1. Günde Değişimi.....	45
Tablo 2. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 1. Günde Değişimi.....	47
Tablo 3. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametrelerinin 2. Günde Değişimi.....	48
Tablo 4. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 2. Gün Değişimi.....	49
Tablo 5. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametrelerinin 3. Günde Değişimi.....	50
Tablo 6. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 3. Günde Değişimi.....	51
Tablo 7. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Değerlerinin 7. Günde Değişimi.....	52
Tablo 8. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 7. Günde Değişimi.....	52
Tablo 9. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Değerlerinin 14. Günde Değişimi.....	53
Tablo 10. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 14. Günde Değişimi.....	53
Tablo 11. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Değerlerinin 21. Günde Değişimi.....	54
Tablo 12. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 21. Günde Değişimi.....	54
Tablo 13. Tüm Grupların 1. Güne Ait Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Kıyaslanması.....	55
Tablo 14. Tüm Grupların 1. Güne Ait Sağ Hemisferden Elde Edilen EEG Rölatif Değerlerinin Kıyaslanması.....	56
Tablo 15. Tüm Grupların 1. Güne Ait Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin Kıyaslanması.....	57
Tablo 16. Tüm Grupların 1. Güne Ait Sol Hemisferden Elde Edilen EEG Rölatif Değerlerinin Kıyaslanması.....	58

Tablo 17. Tüm grupların 2. Güne ait sağ hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması.....	59
Tablo 18. Tüm grupların 2. Güne ait sağ hemisferden elde edilen EEG rölatif değerlerinin kıyaslanması.....	60
Tablo 19. Tüm grupların 2. Güne ait sol hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması.....	61
Tablo 20. Tüm grupların 2. Güne ait sol hemisferden elde edilen EEG rölatif değerlerinin kıyaslanması.....	62
Tablo 21. Tüm grupların 3. Güne ait sağ hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması.....	64
Tablo 22. Tüm grupların 3. Güne ait sağ hemisferden elde edilen EEG rölatif değerlerinin kıyaslanması.....	65
Tablo 23. Tüm grupların 3. Güne ait sol hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması.....	66
Tablo 24. Tüm grupların 3. Güne ait sol hemisferden elde edilen EEG rölatif değerlerinin kıyaslanması.....	67
Tablo 25. Tüm kronik grupların 7. Güne ait sağ hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması.....	68
Tablo 26. Tüm kronik grupların 7. Güne ait sol hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması.....	69
Tablo 27. Tüm kronik grupların 14. Güne ait sağ hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması.....	70
Tablo 28. Tüm kronik grupların 14. Güne ait sol hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması.....	71
Tablo 29. Kontrol grubu sağ hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi.....	72
Tablo 30. Kontrol grubu sol hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi.....	73
Tablo 31. Akut travma grubu sağ hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi.....	74
Tablo 32. Akut travma grubu sol hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi	75
Tablo 33. Akut Travma + SF Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	76

Tablo 34. Akut Travma + SF Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	77
Tablo 35. Akut Travma + Apelin 13 Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	78
Tablo 36. Akut Travma + Apelin 13 Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	79
Tablo 37. Kronik Travma Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	80
Tablo 38. Kronik Travma Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	81
Tablo 39. Kronik Travma +SF Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	82
Tablo 40. Kronik Travma +SF Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	83
Tablo 41. Kronik Travma +Apelin 13 Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	85
Tablo 42. Kronik Travma +Apelin 13 Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin Ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi.....	86
Tablo 43. Tüm Grupların Akut Dönem Ait Hipokampus Bölgesi Hasar Karşılaştırmasının İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi.....	96
Tablo 44. Tüm Grupların Akut Döneme Ait Korteks Bölgesi Hasar Karşılaştırmasının İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi.....	99
Tablo 45. Tüm Kronik Grupların Hipokampus Hasar Karşılaştırmasının İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi.....	102
Tablo 46. Tüm Kronik Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi.....	105
Tablo 47. Tüm Akut Grupların Hipokampus Hasar Karşılaştırmasının Anti-NEUN Antikoru Açıdan İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	107
Tablo 48. Tüm Akut Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının Anti-NEUN Antikoru Açıdan İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	109
Tablo 49. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının anti-NEUN antikoru açıdan istatistiksel değerlendirilmesi.....	111
Tablo 50. Tüm kronik grupların korteks hasar karşılaştırmasının anti-NEUN antikoru açıdan istatistiksel değerlendirilmesi.....	113

Tablo 51. Tüm akut grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının anti-Double Cortin antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	115
Tablo 52. Tüm akut grupların korteks hasar karşılaştırmasının anti-Double Cortin antikoru açıdan istatistiksel değerlendirilmesi.....	117
Tablo 53. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti- Double Cortin antikoru açıdan istatistiksel değerlendirilmesi.....	119
Tablo 54. Tüm kronik grupların korteks hasar karşılaştırmasının Anti- Double Cortin antikoru açıdan istatistiksel değerlendirilmesi.....	121
Tablo 55. Tüm Akut grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti- GFAP antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	123
Tablo 56. Tüm Akut grupların korteks hasar karşılaştırmasının Anti- GFAP antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	125
Tablo 57. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti- GFAP antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	126
Tablo 58. Tüm kronik grupların korteks hasar karşılaştırmasının Anti- GFAP antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	128
Tablo 59. Tüm akut grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti- s100 antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	130
Tablo 60. Tüm akut grupların korteks hasar karşılaştırmasının Anti- s100 antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	132
Tablo 61. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti- s100 antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	134
Tablo 62. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti- s100 antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	135
Tablo 63. Tüm akut grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti- VEGF antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	137
Tablo 64. Tüm akut grupların korteks hasar karşılaştırmasının Anti- VEGF antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	139
Tablo 65. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti- VEGF antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	140
Tablo 66. Tüm kronik grupların korteks hasar karşılaştırmasının Anti- VEGF antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	142
Tablo 67. Tüm akut grupların hasar karşılaştırmasının Anti- eNOS antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	145

Tablo 68. Tüm kronik grupların hasar karşılaştırmasının Anti- eNOS antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	147
Tablo 69. Tüm akut grupların hipokampus APOPTOZ morfolometrik karşılaştırmasının TUNEL antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	149
Tablo 70. Tüm akut grupların korteks APOPTOZ morfolometrik karşılaştırmasının TUNEL antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	151
Tablo 71. Tüm kronik grupların hipokampus APOPTOZ morfolometrik karşılaştırmasının TUNEL antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	153
Tablo 72. Tüm kronik grupların korteks APOPTOZ morfolometrik karşılaştırmasının TUNEL antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi.....	155
Tablo 73. Kimyasal epilepsi modelinde EEG parametrelerinin ve rölâtif değerlerin gruplar arası değişimi.....	156
Tablo 74. Kimyasal epilepsi modelinde EEG nöbet parametrelerinin ve rölâtif değerlerin gruplar arası değişimi.....	157
Tablo 75. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi hasar karşılaştırmasının istatistiksel açıdan değerlendirilmesi.....	159
Tablo 76. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi hasar karşılaştırmasının istatistiksel açıdan değerlendirilmesi.....	161
Tablo 77. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi anti-Neun antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	162
Tablo 78. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi anti-Neun antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	163
Tablo 79. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi anti Double cortin antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	164
Tablo 80. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi anti Double cortin antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	165
Tablo 81. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi anti GFAP antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	166
Tablo 82. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi anti GFAP antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	167
Tablo 83. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi anti s100 antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	168
Tablo 84. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi anti s100 antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	169

Tablo 85. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi anti VEGF antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	170
Tablo 86. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi anti VEGF antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	171
Tablo 87. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi anti eNOS antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	172
Tablo 88. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi anti eNOS antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	173
Tablo 89. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi anti TUNEL antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	174
Tablo 90. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi anti TUNEL antikorunun morfolometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi.....	175

Tezin Başlığı: Apelin-13 Uygulamasının Sıçanlarda Kafa Travması ve Deneysel Epilepsi Modelinde Koruyucu Etkisinin Asimetrik Yaklaşımla Değerlendirilmesi

Öğrencinin adı: Şüheda ALPAY

Danışman: Prof. Dr. Necip KUTLU, **2. Danışman:** Prof. Dr. M. İbrahim TUĞLU

Anabilim Dalı: Fiziyoloji Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Deney ortamında mekanik kafa travması ve Pentilentetrazol (PTZ) kullanılarak oluşturulan epilepsi hayvan modeli ile meydana gelen beyin hasarının apelin-13 uygulaması ile engellenip engellenemeyeceği ve bu hasarın iki beyin yarım küresi arasında asimetrik dağılım sebebiyle farklılık gösterip göstermeyeceğini elektrofizyolojik, histokimyasal, immünohistokimyasal parametrelerle belirlemektir.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda wistar sıçanların, pençe tercihleri belirlenmiştir. Anestezik madde (10mg/kg ksilazin ve 75mg/kg ketamin), uygulamasının ardından kafa travması grubunda mekanik travma diğer grupta PTZ (70mg/kg) uygulaması ile epilepsi modelleri oluşturulmuştur. Apelin-13'ün tedavi edici etkileri incelenmiştir. Sağ-sol hemisferlerden elektrokortikogram(ECOG) kayıtları alınmıştır. Hayvanların sakrifikasyon işleminden sonra beyin dokuları çıkarılarak histolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Ödem, kanama, oksidatif stres, apoptoz ve nörodejeneratif değişiklikler boyama işlemleriyle gösterilmiştir. Elektrofizyolojik, histokimyasal, immünohistokimyasal bulgular istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Elektrofizyolojik parametrelerde kafa travması gruplarında hasarın EEG analizlerinde ilk üç günde istatistiksel açıdan anlamlı değişikliklere sebep olduğu saptandı. Lateralizasyon öngörüsü akut dönemde kontrol grubuna kıyasla travmalı gruplarda ortaya çıktı. Apelin 13'ün nöroprotektif etkisi tespit edildi. Kimyasal epilepsi gruplarında Apelin 13 uygulanan grupta nöbete girme oranlarında ve nöbet derecelerinde anlamlı düzeyde düşme tespit edildi ve histokimyasal analizlerin de bu sonuçları desteklediği görüldü.

Sonuçlar: Yapılacak klinik çalışmalarda Apelin 13 ün hasta yaşam kalitesini oldukça bozan travmatik beyin hasarı (TBH) ve Epilepsi için umut veren bir potansiyeli olduğunu düşündürdü. Kullanılan EEG analiz yöntemlerine ek ileri analizlerin yapılması hem TBH hem de Epilepsi modellerinin değerlendirilmesinde önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Apelin 13, TBH, Elektroensefalografi, PTZ , Histokimya

Title: Evaluation of the Protective Effect of Apelin-13 Application in the Rat Head Trauma and Experimental Epilepsy Model by Asymmetric Approach

Student: Şüheda ALPAY

Advisor: Prof. Dr. Necip KUTLU. **2nd Advisor:** Prof. Dr. M. İbrahim TUĞLU

Department: Physiology Dept.

2. ABSTRACT

Aim: To determine with electrophysiological, histochemical, immunohistochemical parameters whether the brain damage caused by mechanical head trauma and epilepsy animal model created using Pentylene-tetrazole (PTZ) can be prevented by apelin-13 application and whether this damage will differ due to the asymmetrical distribution between the two cerebral hemispheres.

Material and Methods: Wistar rats was determined their paw preferences. After administering anesthetic drugs (10mg/kg xylazine; 75 mg/kg ketamine), mechanical head trauma was applied to the experimental animals in the head trauma group and epilepsy models were created with PTZ (70mg/kg) in the other group. The therapeutic effects of apelin-13 were investigated. Electroencephalogram(EEG) recordings were taken from the right-left hemispheres. After sacrificing the animals, brain tissues were extracted and histological evaluations were performed. Staining procedures were carried out showing edema, bleeding, oxidative stress, apoptosis and neurodegenerative changes. Using the obtained electrophysiological, histochemical and immunohistochemical findings.

Results: Head trauma groups caused statistically significant changes in EEG analyses in acute days of the electrophysiological parameters. Lateralization prediction was observed in the traumatic groups compared to the control group in the acute phase. The neuroprotective effect of apelin-13 was detected. In the chemical epilepsy groups, a significant decrease in seizure rates and levels was observed in the group treated with apelin-13, and histochemical analyses also supported these results.

Conclusion: Clinical studies to be conducted for apelin-13 suggest a promising potential for traumatic brain injury (TBI) and epilepsy, which significantly impair the quality of life of patients. We believe that the addition of advanced analyses to the EEG analysis methods used is important for the evaluation of both TBI and epilepsy models.

Key Words: Apelin 13, TBI, Electroencephalography, PTZ , Histochemistry

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa travmaları insanlık tarihi kadar eski olmasına rağmen hala morbiditeye ve mortaliteye neden olmaktadır. Kafa travmaları sonrasında beyinde ödem, intraserebral hemoraj, nöronal hücre ölümü, kan beyin bariyerinde geçirgenlikte artış gibi birçok hasar oluşmaktadır. Epilepsi, bireyin yaşam kalitesini düşüren ve yaygın olarak görülen nörolojik bir bozukluktur. Epilepsinin oluşumunun ana etkeni santral sinir sistemindeki uyarılma ve inhibisyonlar arasındaki dengesizliktir (Kalantaripour, 2016). Epilepsi oluşumundaki en önemli sebeplerden bir tanesi kafa travmalarıdır. Santral sinir sisteminin kendi koruma mekanizmasına destek olarak epilepsinin doğurduğu hasarları önlemek amacıyla koruma yöntemleri, koruyucu ve tedavi edici ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır (Bao, 2016).

Bu yöntemleri, koruyucu ajanların varlığını ve işlevini tespit etmek amacıyla bir çok deneysel epilepsi modelleri oluşturulmuştur. Modelin güvenilir olması, yaygın olarak kullanılması, zaman kullanımı ve maddi parametreler değerlendirildiğinde Pentilentetrazol (PTZ) bu şartları sağlaması sebebiyle epilepsiyi tetikleyici ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Löscher, 2011). Bunun sonucunda, tıpkı PTZ ile indüklenmiş modelin sağladığı avantajlar gibi travmatik beyin yaralanmaları sonrasında oluşan epileptik hasarların değerlendirilebilmesi için hayvanlarda standart kafa travması oluşturulan model de önemlidir (Raol, 2012). Epilepside oluşan ve tekrar eden nöbetleri önlemek amacıyla antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat epilepsi teşhisi konmuş %20-40 oranında bir grubun, yaygın olarak kullanılan bu antiepileptik ilaçlara karşı dirençli oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle koruyucu ve tedavi amaçlı kullanılması düşünülen ajanlardan bir tanesi de apelindir (Zhang, 2011).

Epilepsi modelleri ve koruyucu sistemler oluşturulurken beyin asimetrisi ve bu asimetrinin kan beyin bariyerine etkisi göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konudur. Kan beyin bariyeri ve beyin fonksiyonları arasındaki yakın ilişki nedeniyle, kan beyin bariyerinin yapısı ve asimetrik kontrolü ile pençe kullanımı arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Pençe tercihinin göre PTZ kullanılarak yapılan çalışmada dominant hemisferdeki kan beyin bariyerinin dominant olmayan hemisferdeki kan beyin bariyerine göre daha erken parçalandığı görülmüştür. Bu durumun sebebi olarak dominant hemisferde nondominant hemisfere göre daha yüksek kan akışının olduğu

düşünülmüştür. Apelin 13 için epilepsi sonrası koruyucu etkisi ve asimetri ile ilişkisi ilgili literatürde pek az çalışma bulunmaktadır.

Apelin orijinal olarak sığır mide ekstratından elde edilen endojen bir peptittir. Anjiotensin I benzeri reseptör olarak tanımlanan APJ reseptörünün ligandıdır. Apelinin biyolojik aktif formları 77 aminoasitlik prekürsör prepropeptitten türetilen apelin 13, apelin 17, ve apelin 36 dır. Apelin 13 için biyolojik potansiyeli diğer formlarına göre daha aktiftir. Apelin 13 santral sinir sisteminde yeni tanımlanan önemli bir nöroprotektif ajandır. Santral sinir sistemindeki apelinergic nöronların dağılımı bu sistemde çeşitli görevlerde yer aldığını göstermektedir: sirkadien ritim, beslenme davranışı, vücut sıvı homeostazisi hipofiz bezi hormon salınımı (Bao, 2016, 2016). Apj ve apelin, sıvı homeostazisini ve strese karşı nöroendokrin cevabı kontrol eden hipotalamo-nörohipofizer sistemde yüksek seviyede eksprese edildiği bilinmektedir. Ayrıca ön beyinde ve alt beyin bölgelerindeki apelin ve APJ kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesinde de görevlidir (Bao, 2016).

Apelinin travmatik beyin yaralanması sonrasında oluşan ödemin giderilmesini aquaporin 4 ekspresyonunu azaltarak gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. Apelinin bu duruma bağlı apoptozun gerçekleşmesini engelleme ve kan beyin bariyerinin devamlılığının sağlanmasında olumlu etkisinin olduğu düşünülmektedir (Bao, 2016). Aynı zamanda deneysel epilepsi modeli oluşturularak epilepsi nöbeti geçirmesi sağlanan hayvanlarda apelin ve APJ reseptör ekspresyonunun arttığı ve bu sistemde histolojik ve moleküler çalışmalar sonucunda apelin-13 için doku düzeyindeki artışının nöroprotektif etki ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhang, 2011).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nitrik oksit' in (NO) vazodilatör, bronkodilatör, nonadrenergik, nonkolinerjik transmitter ve inflamatuvar aracı olarak rol oynadığına dair bilgiler elde edilmiştir. Bu özellikleri nedeni ile NO'nun beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve kafa travması sonucu meydana gelen fizyopatolojisinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Literatürde Nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesiyle ilgili ve travmadaki rolünü gösteren az çalışma mevcuttur. Çalışmamız Apelin-13 için NOS'la ilişkisinde ışık tutacak nitelik taşımaktadır. Travmalarda nöronal dejenerasyonla ölen hücrelerin apoptotik mekanizması TUNEL boyamasıyla gösterilmektedir. Apoptotik süreç nöroprotektif açıdan önemlidir. Travma sonrası oluşan hasarın beyin laterilizasyonu öngörüsüyle farklılık göstermesi tedavinin şekillendirilmesinde önemli olabilmektedir. Deneysel travmatik hasarın iki

hemisfer arasında asimetric dağılımını saptamak travma sonrası için elektrofizyolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Deneyssel  alışmamızda sıçanlarda oluşturulan mekanik kafa travması ve kimyasal epilepsi modellerinde iki hemisferde oluşan ödem, kanama, oksidatif stres, apoptoz ve nörodejeneratif değişikliklerin asimetric değerlendirilmesi ve Apelin-13 uygulamasının tedavi edici etkisinin varlığının elektrofizyolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.



4.GENEL BİLGİLER

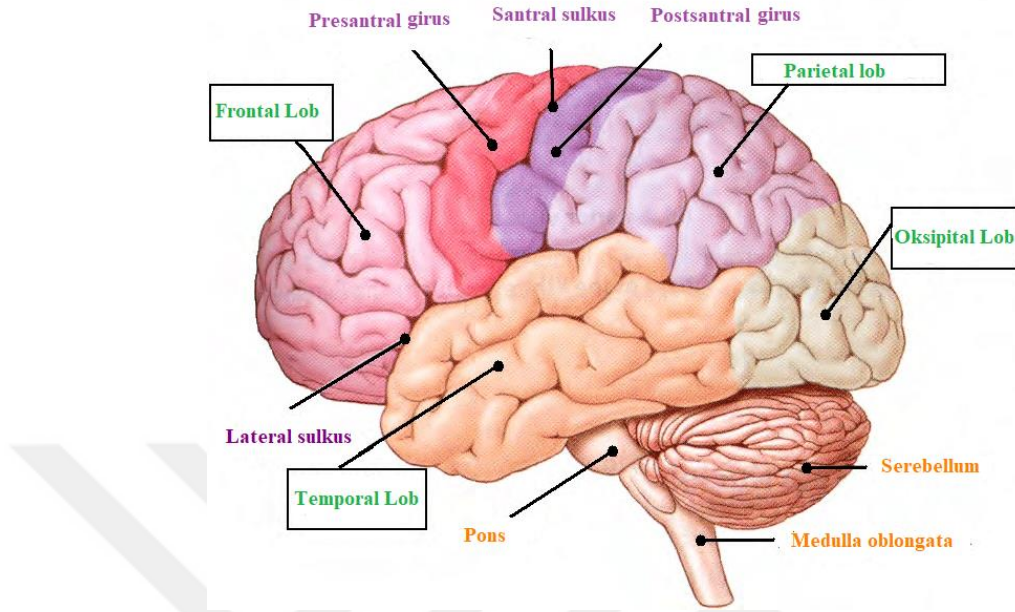
4.1.MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ:

Merkezi sinir sistemi, düşünce sistemleri ve gerçekleştirebildiği kontrol eylemleri açısından muazzam karmaşık ve mükemmel bir merkezdir. Tüm vücut sistemlerinde bulunan reseptörler aracılığı ile edinilen bilgilerin periferik sinir sistemi yardımı ile merkeze taşınması, merkezde omurilik, beynin pons, medulla, ve mezensefalonundaki retiküler madde, serebellum, talamus ve beyin korteksi bölgelerinde iletilen bu bilgilerin işlenmesi ve efektör organlara gerekli cevapların oluşturması amacıyla bilgilerin aktarımı MSS nin denetimindedir.

Merkezi sinir sisteminin en önemli rolü bedensel aktivitelerin işlevlerinin yerine getirilmesidir. Bunlar; iskelet kaslarının kasılması ve hareketin sağlanması, iç organlardaki kasların kasılması ve endokrin bezler ve organlara gerekli cevapların iletilmesi ile salgıların ve hormonların salınmasıdır(Kecerdasan & Ikep, n.d. Guyton.2011) .

Santral sinir sistemi gelişiminde uzun nöronal bir tüp biçiminde ortaya çıkmaktadır ve gelişim sürecinde kıvrılarak dört ana bölgeden oluşan bir yapı haline gelmektedir. Bu alt bölümler: serebrum, diensefalon, beyin sapı ve serebellumdur. Geliştirme sırasında, MSS uzun bir tüpten oluşur. Beyin haline gelen tüpün ön kısmı, devam eden oluşumu sırasında kıvrıldıkça dört farklı bölge ortaya çıkar. Bu bölgeler beynin dört alt bölümü haline gelir: serebrum, diensefalon, beyin sapı ve serebellum. Serebrum ve diensefalon birlikte ön beyni oluşturur(Widmaier, Eric P., 2014). Beyin sapı orta beyin, pons ve medulla oblongata'dan oluşur. Beyin ayrıca birbirine bağlı dört boşluk, sıvıyla dolu serebral ventriküller içerir. Serebral hemisferler, alana gri bir görünüm veren hücre gövdelerinden oluşan gri cevherden oluşan bir dış kabuk olan serebral korteksten ve esas olarak miyelinli lif kanallarından oluşan bir iç beyaz cevher tabakasından oluşur. Bu da gri madde olan ve topluca subkortikal çekirdekler olarak adlandırılan hücre kümelerini örter. Lif yolları serebruma bilgi getiren, bilgiyi ileten ve bir yarım küre içindeki farklı alanları birbirine bağlayan birçok sinir lifinden oluşur. Sol ve sağ serebral hemisferlerin korteks katmanları, büyük ölçüde derin bir uzunlamasına bölünme ile ayrılmış olsalarda, korpus kallozum olarak bilinen büyük bir sinir lifi demeti ile bağlanır. Her serebral hemisferin korteksi, beyni kaplayan

üstteki kafatası kemiklerinin adını taşıyan dört lob'a bölünmüştür: şekil 1 görüldüğü gibi frontal, parietal, oksipital ve temporal loblar(Kiernan, J. A., & Barr, 2013).



Şekil 1.Beynin fizyoanatomik yapısı

4.1.1.Merkezi Sinir Sisteminin Düzeyleri:

Merkezi sinir sistemi evrimsel gelişim basamaklarından bu yana kalıtsal olarak aktarılmış veriler ile özgül işlevleri yerine getirebilmek amacıyla 3 ana düzeye ayrılmıştır. Omurilik düzeyi, periferden gelen verilerin beyine, beyinden giden verilerin ise perifere aktarılmasının yanında, yürüme hareketi, ağırlı uyarandan uzaklaşmayı sağlayan refleks hareketler, postürün oluşturulması için gerekli olan refleksler gibi birçok refleks hareketin de yerine getirilmesinde rol oynar. Üst yönetim merkezleri bilgileri aktarırken omurilikteki kontrol merkezlerinde denetlenerek işlevlerin yerine getirilmesini sağlar. MSS inde Alt beyin ve subkortikal düzeyden anlaşılan, medulla, pons, mezensefalon, hipotalamus, talamus, serebellum ve bazal ganglionlardır. Bilinç dışı aktivitelerin çoğu bu bölümlerde kontrol edilir. Örneğin denge kontrolü, yalama ve tükürük salgılama refleksleri, öfke, heyecan seksüel yanıtlar gibi tüm yanıtlar bu düzeyde oluşturulur. Üst beyin (kortikal düzey), düşünce süreçlerinin yerine getirilmesi bilginin depolanması alt merkezlerin denetimi gibi birçok göreve sahiptir. Bu görevleri alt beyin bölgeleri ile koordineli çalışma ile yerine getirebilir(Widmaier, Eric P., 2014).

4.1.2 Beyin Korteksi ve Fonksiyonel Anatomisi

Her bir hemisfer nöronal hücre gövdelerinden ve katmanlar halinde düzenlenmiş aksonlardan oluşan kendine özgü bir yapıya sahip gri madde adı verilen bir örtüyle kaplanmıştır. Beyin kabuğunun ortalama kalınlığı 3mm civarındadır. Kıvrımlı yapıya sahip olması yüzey alanının yaklaşık olarak 4 kat artırılması açısından çok önemlidir. İnsan serebral korteksinde $2,6 \times 10^9$ ile $1,6 \times 10^{10}$ arasında nöron ve yaklaşık olarak 150 trilyon sinaps bulunmaktadır (Kiernan, J. A., & Barr, M. L. 2013). Serebral korteks ak maddenin de aracılığıyla MSS' deki karmaşık nöronal bağlantıları kurarak dikkat, bellek, algı, farkındalık, düşünme, muhakeme, bilinç, istemli hareketler ve iletişim gibi sinir sisteminin en önemli ve belirgin görevlerini yerine getirmektedir (Widmaier, Eric P., 2014)(Kandel, 2013).

Piramidal Hücreler: Piramidal hücreler korteksin esas hücreleri olarak bilinmektedir. Kortikal nöronların yaklaşık üçte ikisi piramidal hücrelerdir, ancak korteksin farklı bölgelerinde hücrelerin bulunma oranları da değişmektedir. Bu oran frontal lobun motor alanlarında daha yüksek iken birincil duyu alanlarında daha düşüktür. Hücre gövdelerinin yüksekliği çoğu hücre için 10 ile 50µm kadardır. Her piramidal hücrenin, dendritik dikenli dalları vardır ve apikal, bazal veya lateral dendritlere sahiptir. Piramidal hücrelerin aksonları uzundur ve subkortikal bir yapıya veya farklı bir korteks bölgesine sinyal iletiminde görevlidir. Piramidal nöronların aksonlarının sinaptik iletide uyarıcı olarak görev yaptıkları nörotransmitterleri olarak glutamati kullandıkları tahmin edilmektedir(Kandel, 2013).

Fusiform Hücreler: Korteksin en derin katmanında yer alan işi yapıda hücrelerdir, düzensiz eliptik hücre gövdelerine vardır ve atipiktirler.

Projeksiyon Hücreler: Projeksiyon nöronları emirleri korteksten alır, impulsları korpus striatum, beyin sapı, omurilik veya talamus gibi subkortikal alanlara aktarırlar.

Komissural Hücreler: Komissural liflerin çoğu korpus kallozumu oluşturur; aksonları sayesinde karşı hemisferin korteksine bilgi iletebilirler.

Yıldız Hücreleri: Dendritik dikenlere sahip yıldız hücreleri yalnızca dördüncü kortikal tabakada görülmektedir. Eksitator nöronlar olarak görev yapmaktadırlar ve nörotransmitterinin glutamat olduğu tahmin edilmektedir.

Sepet Hücreleri, yanal olarak dallanan ve piramidal hücrelerin hücre gövdelerini kucaklayan aksonlara sahiptir.

Retzius-Cajal Hücreleri, korteksin en yüzeysel tabakasıyla sınırlıdır ve Martinotti'nin Hücreleri ise pial yüzeye doğru çıkıntı yapan aksonlarla daha derine yerleştirilmiştir.

İnsan serebral korteksinin, çok katlı yapısı gibi, birden çok hücre katmanına ayrıntılandırılması, sinyal işleme için nöronların sayısında ve entegrasyonunda bir artışa izin verir. Serebral kortekste hücre katmanlarının sayısındaki artışın, omurgalı evrimindeki davranışsal ve bilişsel karmaşıklıkta artışa paralel olduğu gerçeğiyle desteklenmektedir (Widmaier, Eric P., 2014)

1. Moleküler Katman: Yüzeysel katman, ağırlıklı olarak dendritlerin ve aksonların uç dallarından oluşur; Sinir lifleri için boyanan bölümlerde “moleküler” görünüm. Dendritik dalların çoğu piramidal hücrelerden gelir. Aksonlar aynı hemisferde başka yerlerde, karşı hemisferde ve talamusta korteksten kaynaklanır. Herhangi bir derin katmandaki Martinotti hücreleri de aksonları 1. katmana katkıda bulunur. Seyrek görülen yatay Retzius-Cajal hücreleri, bazı aksonlar ve dendritler arasına müdahale eder. Moleküler katman esasen sinaptik bir alandır.

2. Dış Granüler Katman: Bu katman birçok küçük piramidal hücre ve internöron içerir.

3. Dış Piramidal Katman: Nöronlar, boyut olarak dıştan iç sınırlara doğru büyüyen tipik piramidal hücrelerdir. Aksonları, birleşme ve ek yeri lifleri olarak diğer kortikal bölgelere çıkıntı yapar.

4. İç Granüler Katman: Bu katmana yıldız hücreleri hakimdir, ancak daha az sayıda diğer internöronlar ve piramidal hücreler de mevcuttur.

5. İç Piramidal Katman: Bu katman, internöronlarla iç içe geçmiş, katman 3'tekinden daha büyük olan piramidal hücreler içerir. frontal lobda korteksin birincil motor alanındaki dev piramidal hücreler (Betz) tabakada bulunur. 5. tabakadaki nöronlar striatum, beyin sapı ve omurilik gibi subkortikal hedeflere projeksiyon yapar.

6. Çok Biçimli Katman. Fuziform hücreler bu katmanın tipik olmasına rağmen, yramidal hücreler ve çeşitli şekillerde internöronlar da mevcuttur. Talamus ve klosturunda biten etkili lifler 6. tabakadan ortaya çıkar.

4.1.3. Serebral Lateralizasyon:

Lateralizasyon, bir durumun belirli bilişsel ilerleyişinin beynin bir yarım küresinin kontrolünde sürdürüldüğünde ortaya çıkmaktadır. Bu durum el tercihi gibi seçilen hemisfere göre zıt taraftaki perifere eğilim olarak görülmektedir. Lateralizasyon

omurgalılar canlılar da yaygın olarak görülen bir durumdur. Bu canlılarda hem motor ve duyuşsal hem de bilişsel tepkilerde, bireysel olarak ya da popölasyon seviyesinde vücudun bir tarafına yönelimli davranışların sergilendiğı görölmektedir. Bu tek taraflı eğilimin, farklı yarım kürelerde gerçekleştirilen farklı görevlerin yerine getirilebilmesi sonucu ortaya çıkan çoklu görevi kolaylaştırmak adına bu gerçekleştiğı tahmin edilmektedir (Phillips et al., 2015)

Serebral hemisferler, birbirinin simetriğı gibi düşünölse de anatomik olarak incelendiklerinde asimetrik oldukları görölmektedir. Sağ hemisfer ile sol hemisfer karşılaştırıldığında sağ hemisferin sol hemisfere oranla biraz daha ağır, ayrıca öne doğru uzandığı, sol hemisferin ise arkaya doğru meyil verdiği bilinmektedir. Sol hemisferde beyaz madde gri maddeye oranla daha yoğun bulunmaktadır. Bu durum sol hemisferin aksolan bağlantı lifleri açısından zengin sağ hemisferin ise nöron gövdeleri yönünden daha yoğun olduğunu anlatmaktadır. Dilin anlamlandırılmasına ilişkin bölgenin sol hemisferde sağa oranla daha geniş alan kapladığı bilinmektedir (Phillips et al., 2015)

Ayrıca bilateral olarak farklı olmadığı düşünölen beyin bölgelerinden salgılanan nörotransmitter maddelerdeki farklılıklar ve histolojik araştırmalarda sağ ve sol neokortikal bölgelerdeki nöronal dallanmaların oldukça farklı tipte olması serebral lateralizasyonun varlığı fikrini desteklemektedir (Phillips et al., 2015) Serebral lateralizasyon ile ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki sol hemisfer konuşmanın üretilmesi, algılanması, mantıksal analiz, gibi dilsel becerilerde daha baskın iken, sağ yarım küre, duyguları hem algılama hem de ifade etme konusunda uzmanlaşmıştır ve beklenmedik uyaranlara yanıt verme, kaçış işlevlerini kontrol etme ve özellikle sol taraftan avcılarını algılama ve bunlara yanıt verme işlevine hizmet eder (Phillips et al., 2015).

4.2.ELEKTROENSEFALOGRAFİ VE ELEKTROKORTİKOĞRAFİ:

Elektroensefalografi (EEG) saçlı deri üzerine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla serebral biyoelektriksel aktivitenin kaydedilmesi işlemine denir (Picton & Mazaheri, 2006). İlk defa Hans Berger tarafından insan beyninden elektriksel aktivite kaydı yapılmıştır. 1929 yılına dayanan tarihine ve alternatif görüntölleme tekniklerine (PET, fMR ve magnetoensefalografiye) rağmen halen serebral biyoelektriksel aktivitenin değerlendirilmesinde kılavuzluk etmektedir. EEG epilepsi tanısının konulması, nöbet sınıflandırılmasında ve hastaların takibinde kullanılmaktadır Buna ek olarak mental

durum, uyku bozuklukları, beyin ölümünün değerlendirilmesinde de sıklıkla kullanılan bir tekniktir(Bora et al., 2008). EEG, düşük maliyetli ve noninvaziv bir teknik olması sebebiyle epilepsi teşhisi için tercih edilmektedir(Acharya et al., 2019).

Beyinde nöron olarak adlandırılan sinir hücreleri ve yardım görevinde bulunan glial hücreler olmak üzere iki ana hücre sınıfı bulunmaktadır. Her iki hücre sınıfında da hücrelerin dinlenme membran potansiyelleri yaklaşık olarak 80mV'dir ve hücre içi negatif potansiyeldedirler. Hücre zarında meydana gelen negatif potansiyelin kaynağı K^+ , Na^+ , Cl^- ve büyük organik anyonların hücre içi ve dışı dağılımlarındaki farklılıktır. Ca^{++} iyonları ise diğer iyonlara göre daha az miktarda bulunur, ancak önemli bir düzenleyici role sahiptirler. Hücrenin sahip olduğu bu elektriksel potansiyel, enerji kullanılarak K^+ katyonlarının hücrenin içine ve Na^+ 'nın dışarıya aktif taşınmasıyla oluşmaktadır.

Nöronlarda elektriksel aktivite, aksiyon potansiyellerinin ve postsinaptik potansiyellerin (PSP) meydana gelmesi ile oluşur. Hücre membranının elektriksel uyarımı bir eşiği şiddetini aşacak olursa aksiyon potansiyeli meydana getirmektedir. Ancak postsinaptik potansiyeller eşik altı olaydır.

Nöron membranında Na^+ iyonuna geçirgenlikteki hızlı artış sebebiyle hücre içerisine yoğun miktarda Na^+ iyonunun akışı gerçekleşmektedir. Bu akış hücre içerisindeki potansiyelin hızlı bir şekilde artmasına ve iç ile dışı ortam arasındaki potansiyelin hücre içinde negatiften pozitif (yaklaşık +30 mV) doğru değişimine neden olmaktadır. Daha sonra K^+ iyonlarına karşı membran geçirgenliğinde meydana gelen artış K^+ iyonlarının ise hücre içerisinden dışarısına doğru çıkışına izin vermekte, Na^+ iyonları için ise geçirgenlikte azalmaya sebep olmaktadır. Hücre içi ortamın elektriksel farkı dış ortama göre negatifleşir yani eski konumuna geri döner. Bu şekilde aksiyon potansiyeli oluşmuş olur. "Ya hep ya hiç" kuralın uygun olarak eşik üstü uyaranlar için, sabit büyüklükte bir aksiyon potansiyeli üretilirken, eşik altı uyaranlar için nöronda aksiyon potansiyeli gerçekleşmez. Oluşan aksiyon potansiyeli diğer bir nöron hücrelerine aktarılırken sinaptik aralıkta bir sonraki nöronun postsinaptik zarının geçirgenliğinde bir değişikliğe sebep olacak nörotransmitterlerin (aracı kimyasalların) salınımını sağlamaktadır. Presinaptik nörondan salınan nörotransmitterler postsinaptik nöron membranında reseptörü ile bağlantı kurarak iyonların zarıdan geçirgenliğine sebep olurlar ve zar boyunca potansiyeller yaratılır. Sinaptik aktivitenin eksitator ya da inhibitör olarak etki göstermesi postsinaptik membranın depolarize ya da hiperpolarize olması ile ilişkilidir. Eksitator postsinaptik potansiyeller (EPSP), hücre

içine pozitif yüklü iyonların akımını kolaylaştırarak hücrenin depolarize olmasını sağlamaktadır. İnhibitör postsinaptik potansiyeller (İPSP) ise hücre dışına K^+ iyon akımını arttırarak ya da hücre içerisine Cl^- girişini sağlayarak hiperpolarizasyona neden olurlar. Binlerce, hatta milyonlarca nöronun (özellikle kortikal piramidal hücrelerin) net EPSP ve İPSP'lerinin toplamının meydana getirdiği elektriksel akım, yüzeyel EEG aktivitesini oluşumunu sağlamaktadır.

Farklı frekanstaki ritimlerin EEG'ye sağladığı katkı , deneğin yaşına ve davranışsal durumuna, özellikle de uyanıklık düzeyine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Picton & Mazaheri, 2006).

4.2.1.Delta Ritmi

Delta ritmi, 4 Hz den daha yavaş olan elektriksel aktivitelerdir. Derin uyku (NREM III) sırasında yetişkin bireylerde görülebilmektedir. Ancak istirahat halindeki uyanık yetişkinlerde delta aktivitesinin varlığı mutlak bir patolojinin varlığını gösterir. (Picton & Mazaheri, 2006). Buna karşın süt çocuklarında delta aktivitesi normaldir ve sıklıkla görülmektedir.

4.2.2.Teta Ritmi

Frekansı 4-7Hz arasındadır. Çocuklarda belirgin olarak görülen teta ritimleri yetişkin insanlarda serebral gelişimi takiben nadir olarak görülmektedir. Bununla birlikte, kemirgenlerde baskındır; yüksek genliğe ve karakteristik testere dişi şekline sahiptir. Kemirgenlerdeki teta ritimlerinin beyin yapıları arasındaki bilgi transferinde bir geçit mekanizması görevi gördüğü varsayılmaktadır (2). İnsanlarda, teta bandındaki aktivite duygusal veya bazı bilişsel durumlarda ortaya çıkabilir; patolojinin neden olduğu alfa ritimlerinin yavaşlamasıyla da bağlantılı olabilir. Yetişkinlerde fokal veya lateralize teta aktivitesinin tespiti bölgesel bir serebral patoloji göstergesi olabilirken, diffüz teta aktivitesinin varlığı nörolojik hastalıklarda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur.

4.2.3.Alfa Ritmi

Alfa ritimleri, uyanık durumda, gözler kapalı ve rahat bir konumdayken baskındır. Alfa ritmi frekans aralığı 8-13Hz dir. Yetişkinlik düzeyinde ise sıklıkla alfa ritminin 9-11 Hz aralığında olduğu görülmektedir En fazla başın arka bölgelerinde (parietal ve oksipital bölgelerde) bulunmasına rağmen santral ve temporal bölgelerde de

görülmektedir. Görsel uyarılma, dikkat, zihinsel aktivite gibi bilişsel fonksiyonlar alfa ritminin zayıflamasına veya baskılanmasına sebep olur(Picton & Mazaheri, 2006). Sağlıklı bireylerde EEG kaydında alfa aktivitesi baskındır ancak serebral patoloji görülenlerde, antikonvulzan kullananlarda, ileri yaşlarda alfa ritminde azalma görülebilmektedir. Bunun tersine çocuklarda ve tirotoksik ileri yaşlılarda alfa ritminde artışlar tespit edilebilmektedir. Alfa aktivitesinde iki hemisfer arasında amplitütler değerlendirildiğinde hafif bir asimetrinin olabileceği görülmektedir. Bunun sebebinin de genellikle sağ hemisferin dominant hemisfer olmaması ve kranium kalınlığının farklarından doğabileceği düşünülmektedir. Alfa ritmi baskılanması ve amplitütteki artış hemisferde bir lezyonun varlığını işaret edebilmektedir.

4.2.4.Beta Ritmi

Beta ritmi, 13-30 Hz frekansa sahip, artan uyanıklık ve odaklanmış dikkat ile bilişsel performansın aktif olarak sergilendiği durumlarda ortaya çıkan ritmik bir elektriksel aktivitedir (Picton & Mazaheri, 2006). Ayrıca Rem uykusu, uykuya dalma, yüzeysel uyku ve hızlı göz hareketlerinin belirgin olduğu zamanlarda beta ritmi sıklıkla görülmektedir. Beta ritmi, barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi çeşitli farmakolojik ajanlardan etkilenebilmektedir.

4.2.5.Gama Ritmi:

30Hz den daha yüksek frekansa sahip ritimlere denir. Gama aktivitesinin bilgi işleme (duyusal uyaranların anlamlandırılması) ve istemli hareketlerin hayata geçirilmesiyle bağlantılı olduğu bilinmektedir(Picton & Mazaheri, 2006); (Bora et al., 2008).

4.3.EPİLEPSİ

4.3.1.Tanımı

Epilepsi, nörobiyolojik, kognitif, psikolojik, ve sosyal durumun sonuçları ile bir veya birden fazla epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlık ile kendini gösteren beynin geçici fizyolojik disfonksiyonudur (Raol & Brooks-Kayal, 2012).

Epileptik bir nöbet “beyindeki anormal- haddinden fazla veya senkron bir şekilde nöronal aktiviteden kaynaklanan, ani ve geçici belirtiler ve/veya semptomlar” olarak tanımlanmaktadır. Epileptik bir nöbet, şiddetli ve istemsiz kas kasılmalarını içeren çok ani ve anlaşılması zor bir durumdur. (Raol & Brooks-Kayal, 2012).

4.3.2.Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsi 3000 yıl önce ilk kez Mezopotamya’da adlandırılmıştır. Epilepsi terimi (attack, seizure) yunanca “epilambanein” kelimesinden köken almaktadır. Epilepsi ‘yakalamak, tutmak’ anlamına gelmektedir. İlk çağdan bu yana çin de konvüzyon tipi ve tedavisi ile ilgili çalışmalara ait kaynaklar bulunmaktadır. Bitkisel temelli tedavi ve akupunktur tedavileri uygulanmıştır. Batı da ise kilise baskısı sebebiyle epilepsinin tanımlanması ve tedavi süreçleri gecikmiştir. 17. yüzyılın erken dönemlerinde William Gilbert, epilepsinin elektriksel bir fenomen olduğunu açıklamıştır (İlginel et al., 2018). İlk ilacın bildirilmesi 1857 yılına kadar bekletilmiştir. Bu ilacın kullanımına 1912 yılında başlanabilmektedir. 1900 lü yılların başında epilepsili hastaların psikiyatrik hastalar olarak değerlendirilmeleri ve hastalığın da ruhani bir hastalık olarak görülmesi dikkat çekmektedir. 1940’lı yıllarda Elektroensefalografi tekniğinin yurdumuzda tanınmasının ardından epilepsili hastalar nöroloji polikliniklerinde değerlendirilmeye alınmıştır(Bora et al., 2008).

4.3.3.Epilepsinin Epidemiyolojisi

Yaygın olarak görülen nörolojik bir bozukluk olan epilepsi, dünya çapında yaklaşık olarak 70 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir (Thijs et al., 2019). Epilepsili bireylerin yaklaşık %80’i düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde yaşamlarını sürdürmektedir ve bu sebeple dünyanın birçok yerinde bireyler epilepsili olarak adlandırılır ancak tedavi görememektedir. Bu sebeplerden ötürü epilepsi, tedavi önceliği olarak değerlendirildiğinde ölüm ve sakatlık oranlarının düşeceği öngörülmektedir.(Thijs et al., 2019).

Epilepsi insidansının, Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre çocukluk çağında ve yaşlılıkta en yüksek düzeyde olduğu görülürken, erken erişkinlikte bu düzeyde bir düşüş meydana geldiği belirlenmiştir(Bambal et al., 2011). Epilepsi de, özellikle erişkinlerde nöbetlerin seyrekliği yada bazı epilepsi çeşitlerinde bilişsel bozukluk hariç nöbete ait bir belirtinin tespit edilememesi sebebiyle pratikte tanı koymak oldukça zordur (Manford, 2017).

4.3.4. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepside tanı koymadaki güçlüler, 1960’lı yıllarda uluslararası düzeyde epilepsi alanında uzman danışmanların bir araya toplanmasına sebep olmuş ve bu sayede

epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasının temellerini atılması sağlanmıştır. Bu sınıflandırmada temel, bireyin klinik bilgileri ve elektroensefalografi verilerinin birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Epileptik nöbetler; jeneralize nöbetler, parsiyal nöbetler ve sınıflandırılmayan nöbetler olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır (Bambal et al., 2011).

Ardından 1989 yılında Dünya Epilepsiyle Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) yıllardır süregelen çalışmaların ışığında epilepsi ve epileptik sendromun; nöbet tipi, nöbetin başlangıç yaşı, etiyolojisi, nöbeti uyaran faktörler ve tedavi sürecini de kapsayan yeni bir sınıflandırma yöntemini ortaya koymuştur (Bambal et al., 2011). Bu sınıflandırmaya göre iki ana grup belirlenmiştir; bunlardan ilkinde bulunan epileptik sendromlar jeneralize (tüm beyine yayılan), ikincisinde bulunan epileptik sendromlar ise lokalize epilepsileri kapsamaktadır (Bambal et al., 2011).

2017 yılında Dünya Epilepsiyle Savaş Derneği epileptik sınıflandırma ile ilgili tekrar bir düzenleme yapmıştır ve şu şekilde tanımlamıştır: Aralarında 24 saatten fazla süre bulunan iki provoke edilmemiş nöbet ya da tekrarlama riski yüksek (yani, önümüzdeki 10 yıl içinde tekrar etme olasılığı $> \% 60$) tek bir provoke edilmemiş nöbet veya epilepsi sendromu tanısı(Thijs et al., 2019).

4.3.4.1.Fokal Odaklı Nöbetler:

Nöbetler beynin bir yarımküresi ile sınırlı ise fokal (bölgesel-tek odaklı) başlangıçlı nöbetler olarak adlandırılır(Fisher, 2017). Fokal odaklı nöbetler bilincin yerinde olup olmama durumuna göre ikiye ayrılır:

Basit Parsiyal Nöbetler: Bilincin yerinde olduğu nöbet tipine denir.

Kompleks Parsiyal Nöbetler: Kompleks parsiyel nöbetler her iki hemisfer ile de ilişkilidir. Nöbet esnasında bir şuur kaybı söz konusudur(Fisher, 2017).

Fokal nöbetlerin bir sonraki sınıflandırma seviyesi motor veya motor dışı nöbetlerdir. Motor başlangıç nöbetleri isteğe bağlı olarak, alt sınıflandırılmalara dahil edilebilmektedir. Bu alt sınıflandırma otomatizm, atonik aktivite, klonik aktivite, epileptik spazmlar, hiperkinetik hareketler, miyoklonik refleksler veya tonik sertleşmeyi kapsamaktadır (Fisher, 2017).

Bilateral (jeneralize) Tonik-Klonik Nöbetler: Fokal başlangıçlı parsiyel nöbetler bir süre sonra bilateral (jeneralize) tonik-klonik nöbetlere dönüşebilir. Bu nöbetler 2.cil jeneralize tonik-klonik nöbetler olarak da adlandırılır(Marangoz, 1997).

4.3.4.2.Jeneralize Odaklı Nöbetler:

Beynin her iki yarıküresinde birçok odaklı belirgin klinik veya EEG ile başlangıçlı nöbetler jeneralize nöbetler olarak isimlendirilir (Fisher, 2017).Tonik-klonik nöbet (Grand mal), absans nöbet (Petit-mal), atonik nöbet, tonik nöbet, klonik nöbet ve miyoklonik nöbet olmak üzere altı başlıkta incelenmektedir:

Petit-mal nöbet: 3-30sn arasında süren belirgin göz kırpma hareketi gibi otomatik hareketlerle tanımlanan şuurun kısa bir süre yitirildiği jeneralize nöbet türüdür. EEG de diken dalga şekli ile karakterizedir.

Grand-mal nöbet: şuur aniden ve tamamen kaybolur. Tonik-klonik hareketler ile karakterizedir. Nöbetin başlaması sırasında hasta garip sesler çıkarabilir ve yere düşebilir. Dil ısırma baş çarpma gibi travmatik olaylar gerçekleşebilmektedir. EEG, tonik faz sırasında frekansta azalan ve genlikte artan genel ritmik deşarjlar gösterir. Klonik faz esnasında ise yavaş dalgalar görülür.

Miyoklonik nöbet: Yüz ve ekstremitelerde bir veya birden fazla gerilme söz konusudur. Ancak gerilmeler uzun sürmez ve ritmik değildir.

Tonik nöbetler: Kaslarda sertleşmeyle karaterizedir. Tonik nöbetler sırasında, kas tonusunda ani bir artış olur ve tonik uzama veya baş, gövde ve / veya ekstremitelerde saniyelik bükülmeler görülmektedir. Tonik nöbet EEG’inde bilateral ve senkron orta ile yüksek voltajlı hızlı aktiviteler (10-25 Hz) meydana gelmektedir. Tonik nöbetler en sık küçük yaşlarda görülmektedir.

Klonik nöbetler: gerilme hareketi belirgindir. En sık yenidoğanlarda ve küçük yaşlarda rastlanır. Klonik nöbetler sırasında EEG de genellikle hızlı aktivite (>10 Hz) ve yavaş dalgalar ile nadiren de ani spike dalga paternleri görülmektedir.

Atonik nöbet: Atonik nöbette postüral bir güç kaybı yaşanması sebebiyle genellikle düşme ve yaralanmalar meydana gelir. Postüral güç kaybıyla neredeyse eş zamanlı bir şekilde şuur kaybı gözlenir. Bu nöbet tipinde EEG genellikle ritmik 1-2Hz diken ve dalga kompleksleri veya daha hızlı, düzensiz çok odaklı diken ve dalga aktivitesi görülür. (Marangoz, 1997)(Raol & Brooks-Kayal, 2012).

4.3.4.3.Sınıflandırılmayan Nöbetler:

Epilepsi nöbetlerinin yaklaşık olarak %10-25 kadarı henüz yukarıda belirtilen sınıflandırma kriterlerinin özelliklerini taşımamaktadır. Bu sebeple herhangi bir gruba dahil edilememiştir(Marangoz, 1997).

Nöbetler ve epilepsi, nedeni, başlangıç yaşı, fenomenolojisi, patogenetik geçmişi ve elektriksel uyarımı tetikleyen odak bölgenin anatomisi de dahil olmak üzere bir dizi kritere göre sınıflandırılmaya alındığında patogenetik geçmişe bağlı olarak, 3 alt sınıfa ayrılmaktadır:

İdiyopatik epilepsiler: Çoğunlukla serebral maturasyonun erken dönemlerinde meydana gelen genetik bir defekt sorumludur.

Semptomatik epilepsiler: Yapısal bir lezyonun varlığı düşünülmektedir. Örneğin baş yaralanmaları, tümörler, hidrosefali, ensefali ve neoplazi ...

Kriptojenik epilepsiler: Hastalığın bir nedeninin olduğu düşünülmektedir ancak tespit edilememiştir (Bora et al., 2008),

4.3.5.Epilepsinin Etiyolojisi

Yaş, cins, ırk, epilepsi sendromunun tipi ve sosyoekonomik durum etiyojide rol oynar. Gelişmiş ülkelerde gelişim anomalileri, genetik, vasküler ve dejeneratif hastalıklara bağlıdır. Oysaki gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonlar, parazitler, kafa travmaları etiyojide yer alır. Çocuklarda mental retardasyon, serebral palsi, otizm, psikiyatrik davranış bozuklukları yüksektir. Adolösan dönemde değişik epilepsi tiplerinde %30 oranında otizm bulunmaktadır. Epileptik hastada beklenmeyen ölüm oranı, status epileptikus (SE) ve intihar oranı da yüksektir. SE insidansı 10-41/100 000'dir ve inmeden sonra görülen en yaygın nörolojik acıdır (İlgınel et al., 2018), (Thijs et al., 2019).

4.3.6.Epilepsinin Fizyopatolojisi

Nörotransmitterler, bir presinaptik nöron aracılığıyla sinaptik yarığa serbest bırakıldığında postsinaptik membran potansiyelinde değişimlere sebep olabilen küçük moleküllerdir.

Başlıca eksitator nörotransmitterler glutamat, aspartat, serotonin, noradrenalin ve adrenalindir. Başlıca inhibitör nörotransmitterler ise GABA ve glisinidir. Dopamin ve asetilkolin çoğunlukla eksitator olmasına rağmen inhibitör etkileri de bulunmaktadır. Glutamaterjik ve GABA'erişik nöronlar arasındaki denge, geçici nöron senkronizasyonunu kontrol etmektedir (Bambal et al., 2011). Epileptik süreçte eksitator ve inhibitör nöronal dengenin bozulmasında en önemli nörotransmitterler GABA ve Glutamattır. (Badawy et al., 2009).

4.3.6.1.GABA erjik Sistem

GABA, kortikal yapılarıdaki birincil inhibe edici nörotransmitterdir. GABA, Glutamattan L-glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile sentezlenmektedir. GABA, hem presinaptik nöronlarda hem de post sinaptik nöronlarda spesifik reseptörlerine bağlanarak etki eder. Bu bağlanma sonucunda iki etki görülmektedir. Bunlardan biri Cl^- iyonlarının hücre içerisine doğru akışı diğeri ise K^+ iyonlarının hücre dışına çıkmasıdır. Bağlanma sonrası görülen bu iyon değişimleri hücrede hiperpolarizasyonuna neden olmaktadır. GABA reseptörü üç temel sınıfa ayrılmaktadır. İyon kanalları olan $GABA_A$ ve $GABA_C$ iyonotropik reseptörlerini ve G proteinine bağlı reseptörler olan $GABA_B$ metabotropik reseptörlerini içerir. (Badawy et al., 2009).

4.3.6.2.Glutamaterjik Sistem

Glutamatın, korteks ve hipokampüste hızlı uyarıcı sinaptik iletimde önemli görevleri bulunmaktadır. Bir amino asit olan glutamat beyindeki granül hücreler tarafından sentezlenmektedir. Glutamat, SSS de en yaygın kullanılan uyarıcı nörotransmitterdir ve iki temel reseptör alt tipini aktive etmektedir: ligandlı iyonotropik reseptörler olarak- katyon seçici kanallar- (örneğin NMDA, AMPA, kâinat) ve metabotropik reseptörler olarak G proteinlerine ve regülasyona bağlı ikincil haberciler üzerinden görevini sürdürmektedir. AMPA ve kâinat reseptörleri hücre içerisine Na^+ girişini artırarak EPSP lere neden olur. NMDA reseptörleri ise seçici olmayan katyon kanalları olup Na^+ , K^+ , Ca^{+2} a karşı geçirgenlik gösterir (Badawy et al., 2009) (Ağar E. 2021). NMDA reseptörleri AMPA reseptörlerine göre daha yavaş fakat daha uzun süren bir eksitasyon meydana getirir. NMDA kanallarının açılabilmesi için glutamatın bağlanmasının yanı sıra kanalı tıkayan Mg^{+2} iyonunun da bulunduğu yerden uzaklaşmasına bağlıdır. Bu durumun gerçekleşebilmesi için zarın depolarize durumda olması gerekir. Sinaptik aralığa bırakılan fazla miktardaki glutamat öncelikle AMPA reseptörlerini bağlanarak kanalı açar depolarize olan postsinaptik nöronda Mg^{+2} un kapattığı NMDA iyon kanalı Mg^{+2} un uzaklaşması ile açık hale gelir, hücre içerisine Na ve yoğun miktarda Ca^{+2} girişi gerçekleşir. Postsinaptik hücrede depolarizasyon NMDA aracılı yavaş gerçekleşmiş olur ve etkisi uzun süre devam eder (Ağar E. 2021) (Badawy et al., 2009).

Sebepler her ne olursa olsun epilepsinin oluşmasında temel patofizyoloji eksitasyon-inhibisyon dengelerinin kurulamaması ve bu dengenin eksitasyon yönüne

kaymasından kaynaklanır. Sistem içerisindeki dengesizlik hücre zarındaki iyon kanallarını kodlayan gen diziliminde birtakım varyasyonlar sebebiyle oluşmaktadır. Bu durum hücre eksitasyonu sırasında açılan voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{+2} kanallarına ait kapıların daha düşük depolarizasyon seviyelerinde açılmasına neden olur. Diğer yandan da hücrede zarın dinlenim membran potansiyelinde tutulmasını sağlayan K^+ kanalı veya inhibisyonundan sorumlu Cl^- kanallarının yeterli geçirgenliğe ulaşamamasına sebep olmaktadır (Ağar E. 2021).

Ayrıca beyinde oluşan lezyonlar ve beyin hasarı sonrasında meydana gelen skar dokudan kaynaklı basınç, sağlam nöronal dokunun elektrofizyolojik yapısını etkileyerek eksitasyona ve istemsiz deşarjlara sebep olabilmektedir (Ağar E. 2021).

4.4. EPILEPSİ ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Deneysel epilepsi çalışmaları etik sebeplerden dolayı insanlarda uygulanamamaktadır. Bu nedenle çalışmalar belirlenmiş hayvan modelleri üzerinde uygulanmaktadır. Epileptogenik çalışmaların yapılması yeni ilaçların keşfi, epileptogenik mekanizmanın açıklığa kavuşturulması, nöbet tipinin belirlenmesi bu sayede önemli olaylar ve süreçler arasındaki karmaşanın çözülebilmesi açısından çok önemlidir. Hayvan modellemeleri ilaçların insan sağlığı üzerindeki etkilerinin güvenli bir biçimde onaylanması ve ilaç için özel modellerin tasarlanması açısından hayati öneme sahiptir. Ayrıca hayvan modellemesi sonrasında ortaya çıkartılacak olan mekanizmalar ilaca direnç gösteren nöbetler için spesifik ilaç tasarımı açısından da yarar sağlamaktadır(Ergul Erkeç, 2015).

Epileptik nöbetlerin öncelikle beyin dokusundaki kortikal nöronlardaki anormal aktivitelerden kaynaklandığı bilinmektedir. Buna ek olarak beyaz cevher içerisindeki aksonlar ve glial hücreler de bu bozulmaya sekonder olarak etki edebilmektedir. Bu bozulmanın tespiti elektriksel stimülasyon, prokonvulsant kimyasallar ya da travmatik beyin hasarı hayvan modellemeleri ile ortaya konmuştur(Thijs et al., 2019). Elektriksel, kimyasal ve travmatik beyin hasarı modellemeleri, birçok alt modeli başlığı altında barındırmaktadır. Çalışmamız travmatik beyin hasarı hayvan modeli ve prokonvulsan kimyasal olan Pentilentetrazol (PTZ) kullanımı ile oluşturulan akut epilepsi modellerini kapsamaktadır.

4.4.1.Kafa Travması Epilepsi Hayvan Modeli

4.4.1.1.Kafa Travmasının Tanımı

Travmatik beyin hasarı (TBH), kafa tasına çarpma, darbe ve sarsıntı gibi künt bir yaralanma ve / veya delici bir kafa yaralanmasının sebep olduğu normal beyin fonksiyonunda meydana gelen bozulmalara denir (Mufti ve ark.2019.) TBH sonrasında sağlıklı beyin fonksiyonlarında meydana gelen değişiklik sonucunda kafa karışıklığı, bilinç düzeyi değişiklikleri, nöbet, koma veya kafaya nüfuz eden travma kuvvetinden kaynaklanan bölgesel duyuşal veya motor nörolojik noksanlıklar ortaya çıkmaktadır (Bruns ve Hauser 2003).

4.4.1.2.Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılına kadar travmatik beyin hasarının dünya genelinde önde gelen ilk üç ölüm ve sakatlık sebebinden biri olduğu tahmininde bulunmuştur (Coyle, Ponsford ve Hoy 2018). Her yıl 10 milyondan fazla insanın bir TBH ye maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 1.7 milyon kişi TBH dan muzdarip olmaktadır ve bu kişilerin yaklaşık %80'i acil serviste, %16'sı yatarak tedavi edilir iken % 3'ü ölmektedir. (Mufti ve ark.2019).

TBH yaşlara göre değerlendirildiğinde en yüksek oran çok genç yaş grubunda (0-4 yaş), ergenlerde ve genç yetişkinlerde (15-24 yaş) görülmektedir ve bu yüksek oranı yaşlılar (> 65 yaş) takip etmektedir (Galgano ve ark. 2017a).

Dünya çapında en sık karşılaşılan travmatik beyin hasarı sebepleri başta düşme ve motorlu taşıt kazaları olmak üzere, spor ve silahlı faaliyetlerden kaynaklanan kazalardır (Cheng ve ark.2019). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin değerlendirmesine göre, TBH sonrası sıklıkla karşılaşılan semptomlar dört kategoride gruplandırılabilir: bunlar uyku, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, dengesizlik, fotofobi gibi fiziksel semptomlar, dikkati toplamakta zorlanma, konsantrasyon ve hafıza bilişsel semptomlar ve sinirlilik, depresyon ve benzeri emosyonel semptomlardır (Piantino ve ark.2019).

4.4.1.3.Kafa Travmalarının Sınıflandırılması

Yapılan araştırmalarda travmatik beyin yaralanmalarının Avustralya da 100.000 kişiden yaklaşık olarak 107'sini etkilediği tespit edilmiştir. Ülkelerde kafa travmalarının bu kadar az görülmesinin önemli sebeplerinden bir tanesi sınıflandırma

kriterlerinin yetersiz standardizasyonu nedeniyle çok sayıda vakanın rapor edilememesidir ya da yeterli düzeyde tanımlanamamasından kaynaklıdır (Coyle, Ponsford ve Hoy 2018)

Travmatik beyin hasarında, hastanın bilinç düzeyini belirleyebilmek adına Glasgow Koma ölçeği kullanılmaktadır. Bu ölçekte hastanın göz yanıtı, sözlü yanıt ve motor yanıt değerlendirilmeye alınarak travmanın ciddiyet derecesi ortaya konmaktadır ve kafa travması sınıflandırılması yapılmaktadır. Glasgow Koma Ölçeği skorunun 13-15 aralığında olması hafif beyin hasarını, 9-12 aralığında olması orta derecede beyin hasarını ve 3-8 aralığında olması ise ciddi beyin hasarının varlığını göstermektedir (Mufti et al., 2019).

Bu konuda yapılmış hayvan çalışmaları, hafif derecede meydana gelen beyin hasarının beyindeki protein/lipid moleküllerinde bozulmalara, hafif ila orta kuvvetlerdeki beyin hasarının miyelin dejenerasyonuna ve orta ila şiddetli derecede meydana gelen beyin hasarının ise kanlanmada bozulmalara yol açtığını göstermektedir (Thatcher et al., 2001).

İnsanlarda hafif derece TBH dahi, konsantrasyon güçlüğü, kısa süreli hafıza bozukluğu, düşüncede yavaşlık, depresyon, doğru kelimeyi seçmede güçlük, azalmış dikkat, tepki verme süresinde ve benzeri bilişsel işlevlerin hızında ve etkinliğinde bir azalma ile sonuçlanabilmektedir. Bunun yanında psikososyal bozukluklar da görülebilmektedir (Thatcher ve ark. 2001).

4.4.1.4.Kafa Travması Fizyopatolojisi

TBH' de, kontüzyon (ezik), laserasyon (yırtılma) ve intrakraniyal kanamaya neden olabilecek temaslı yaralanmalar fokal beyin hasarı, yaygın aksonal hasara ve beyinde şişmeye neden olan hızlanma / yavaşlama yaralanmaları difüz (yaygın) beyin hasarı olarak sınıflandırılmaktadır (Werner & Engelhard, 2007).

Travmatik Beyin Hasarı iki farklı dönemden oluşmaktadır: Bunlardan ilki akut (birincil-primer) yaralanma dönemidir, ikincisi ise gecikmiş (ikincil) yaralanma dönemidir. Birincil yaralanma, travma anında oluşan değişimler sebebiyle oluşmaktadır. Birincil yaralanma sonrası hipoksi, hiperkapni, hipotansiyon, kafa içi basınç artışı ve hiperglisemi gibi bazı faktörler ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan bu istenmeyen faktörler sonucunda ikincil yaralanma yavaş yavaş meydana gelmektedir(Dilmen et al., 2015) (Piantino et al., 2019)(b).

Kafa travmasında birincil yaralanmaya bağı olarak, doğrudan travmanın neden olduğu doku hasarı ve serebral kan akışında ve beyin metabolizmasında hasar görülmektedir. Bu evrede anaerobik glikoliz sonucu yoğun laktik asit birikimi, membran geçirgenliğinde artış ve ödem oluşmaktadır. Oluşan hasar sonucunda ATP depoları tükenir ve anaerobik glikoliz yeterli miktarda ATP üretimi sağlayamaz. Sonucunda ATP bağımlı iyon pompaları işlev göremez hale gelir(Pearn et al., 2017)(Dilmen et al., 2015).

İkincil yaralanma, travmadan sonra saatler içerisinde görülebileceği gibi günler ve ayları kapsayan uzun bir periyot sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. İkincil yaralanma döneminde iskemi benzeri bir patern ile mitokondri işlev bozuklukları, iyonik dengesizlikler, aşırı nörotransmitter salınımı, lipid peroksidasyonu, hücre membran yıkımı ve nöron ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Glutamat, aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin aşırı salınımı NMDA ve AMPA reseptörlerini uyarak voltaj bağımlı Na^+ ve Ca^{+2} kanallarının aktivasyonu ile terminal membranda aşırı uyarılma meydana getirir. Na^+ ve Ca^{+2} un sürekli hücre içine yönelik akışı hücrelerin ölümüyle sonuçlanacak bir dizi intraselüler mekanizmayı başlatmaktadır. Hücre içi kalsiyum miktarındaki aşırı artış, lipid peroksidaz, proteaz ve fosfolipazları aktive ederek intraselüler serbest yağ asidi ve serbest radikallerin konsantrasyonunun artmasına sebep olmaktadır. Ayrıca hücre içi translokaz ve endonükleaz gibi enzimlerin aktivasyonu hücre membranı ve DNA'ya hasar vererek nekroz ve/veya apoptozise neden olabilmektedir(Pearn et al., 2017)(Dilmen et al., 2015).

Beynin travmaya karşı inflamatuvar yanıtı çok yönlü olup, merkezi sinir sistemine ait bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, periferik sisteme ait bağışıklık hücrelerinin beyin infiltrasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin yukarı regülasyonundan meydana gelmektedir (McGinn & Povlishock, 2016) (Werner & Engelhard, 2007). Kafa travmasının tedavisi, morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde azaltacak sekonder beyin hasarını önlemeyi amaçlamaktadır.

4.4.1.5. Ödem

Intrakraniyal bölüm üç farklı hacimden meydana gelmiştir. Beyin parankim dokusu en fazla hacme sahip olan intrakraniyal beyin kompartmanıdır ve yaklaşık olarak tüm hacmin % 83'ünü oluşturmaktadır. Diğer intrakraniyal kompartmanlar ise beyin omurilik sıvısı (BOS,% 11) ve kandır (% 6). Bu hacimlerin her biri intrakraniyal homeostatik dengenin düzenlenmesinde sıkı bir ilişki içerisinde. Ancak herhangi

bir sebep ile kafa içi hacim normal bileşenlerin hacmini aşacak olursa sistemdeki aksaklığı telafi edici bir dizi mekanizma devreye girmektedir. TBH sonrası beyinde hem sitotoksik hem de vazojenik ödem ve venöz tıkanıklık meydana gelebilmekte sonucunda ise intrakraniyal hacimde bir artış görülmektedir. Ancak beyin dokusunun sıkıştırılamayan bir dokudur. Sonuç olarak, ödemli beyin dokusu başlangıçta serebrospinal sıvının spinal bölmeye ekstrüzyonuna neden olacaktır. Sonunda, kan, özellikle de venöz kaynaklı, beyinden de çıkarılır. Uygun müdahale olmadan ve bazen maksimum müdahaleyle bile, telafi edici mekanizmalar başarısız olur ve nihai sonuç patolojik beyin sıkışması ve ardından ölümdür (Galgano ve diğerleri 2017).

4.4.2.Kimyasal Kullanımı ile Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modeli

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerin varlığı ile karakterize uzun bir zaman dilimine yayılmış kronik bir bozukluktur. Kompleks parsiyel epilepsinin çok önemli bir modeli olan tutuşma modeli limbik yapılara ve beynin diğer bölgelerine verilen tekrarlayan elektriksel veya kimyasal uyaranlar aracılığı ile lokal dokuda hem elektrofizyolojik hem de morfolojik değişimlere sebep olur. Hayvanlarda oluşturulan bu deneysel epilepsi tutuşma modeli insanlarda görülen psikomotor epilepsi ile EEG yapısı, davranış ve ilaçlara olan cevap bakımından büyük benzerlikler göstermektedir (Marangoz, 1997). Tutuşma modeli elektriksel uyaran ile sağlanabileceği gibi pentilentetrazol (PTZ), karbakol, klordimeform, lidokain, kokain, fluorotil gibi uyaranlar ile de oluşturulabilmektedir.

4.4.2.1.Pentilentetrazol (PTZ) ile Oluşturulan Akut Deneysel Epilepsi Modeli

Kimyasal uyaranlar grubuna dahil olan PTZ' nin etki mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Genel olarak pikrotoksinin bağlanma bölgesi olan postsinaptik Cl⁻ kanalları ile bağlantılı γ - aminobutirik asid tipA (GABA_A) reseptörlerine bağlanarak reseptör blokajı üzerinden etkisini gösterdiği bilinmektedir. PTZ, GABA ve diğer inhibitör nörotransmitterlerin etkisini azaltarak nöronların depolarizasyonunu kolaylaştırmaktadır. PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde GABA taşıyıcılarının miktarının nöbet, nöbete meyillilik ve epileptogenez için belirleyici olabileceği bildirilmiştir. PTZ ile indüklenen konvülsiyonlarda, GABA ile Glutamat arasındaki denge bozulmaktadır. Glutamat reseptör aktivasyonunda bir artış ve inhibitör GABA nörotransmitterlerinin inhibisyonu yönünde bir mekanizmanın devreye girdiği belirtilmiştir. Ayrıca PTZ ile indüklenen jeneralize tonik klonik nöbet oluşumunda N-

Metil-Aspartat (NMDA) reseptörleri ile düzenlenen iletinin önemi büyüktür (Ergul Erkeç, 2015). PTZ nin uygulandığı hayvan modellerinde hipokampal bölgede glutamat nörotransmitterinin yoğunluğunda ve İnositol trifosfat (IP3) oluşumunda bir artış meydana geldiği belirlenmiştir. Düzenli olarak subkonvülsif dozda PTZ uygulanması sonrasında, provoke olan nöbetler nedeniyle spesifik membran fonksiyonlarında bozukluklar, extra ve intrasellüler iyon miktarlarında değişiklikler gözlemlenmiştir ve artmış eksitator ve/veya azalmış inhibitör aktivite, bu durumun sebebi olarak gösterilmiştir (ERDOĞAN et al., 2006).

PTZ' nin hipokampal kültür piramidal nöronlarında Na^+ 'ya bağlı aksiyon potansiyeli patlamaları ile tanınan epileptiform aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir. Kısa süreli PTZ inkübasyonunun mitokondriyal metabolizmayı azalttığı ve serebellar astrositlerde glikolizi tetiklediği, uzun süreli inkübasyonunun hem kortikal hem de serebellar astrositlerde glikolizi teşvik ettiğini yeni çalışmalarda ortaya konmuştur (kalantaripour et al., 2017). Bu duruma ek olarak, PTZ'nin epileptojenik ve toksik etkisinin görüldüğü süreçte, siklooksijenaz-2 (COX-2), prostaglandin sentezi ve buna bağlı olarak nöroinflamasyonun ortaya çıktığı bilinmektedir (Erbaş et al., 2013).

PTZ kaynaklı tutuşma epilepsi modeli esnasında çeşitli davranışsal, nörofizyolojik ve nörokimyasal değişiklikler meydana gelebilmektedir. PTZ kindling yöntemi ile yapılan öğrenme ve hafıza çalışmalarının sonuçlarına göre, tutuşma sırasında $GABA_B$ reseptör mekanizmalarında meydana gelen değişikliklerle ilgili bulgular bulunmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde PTZ uygulaması sonrasında anormal EEG dalgalarını içeren delta, teta ve diken dalga kompleks yüzdelerinde artış gözlemlenmiştir. (Erbaş et al., 2013).

PTZ sonrası birkaç dakika içerisinde hayvanların nöbete girdiği ve 30 dakika boyunca nöbet işaretleri gözlemlenebilir. Racine skor tablosuna göre nöbet şiddeti derecelendirilir:

Evre 0. Cevap yok

Evre 1. Kulaklar ve yüzde seyirmeler

Evre 2. Vücuda yayılan konvülsif dalga

Evre 3. Myoklonik jerkler ya da arka ayaklar üzerinde şaha kalkma

Evre 4. Hayvanın olduğu yere düşmesi ile klonik nöbetler

Evre 5. Tekrarlayan şiddetli tonik-klonik yada ölümcül nöbetler (ERDOĞAN et al., 2006), (Kalantaripour et al., 2016a).

Santral sinir sistemi, epileptik nöbetlerden sonra nöronal hasarı engellemeyi yada olabildiğince az hasarla süreci sürdürmeyi amaçlamaktadır. Bu sebeple birçok olağanüstü gerek otoprotektif gerekse onarım mekanizması kullanmaktadır. Nöbetin ardından saatler ile günler içinde, beyinde çeşitli koruyucu ajanların üretildiği ve antioksidan enzimler, antioksidanlar, nörotrofik faktörler, nöropeptitler, stresle ilişkili proteinler, glutamat dekarboksilaz ve adenosin dahil olmak üzere çeşitli koruyucu sinyal verme süreçlerinin aktive olduğu görülmektedir. Nöroprotektif ve onarımsal mekanizmalarda bir diğer endojen nöronal peptid ise apelin(X. Zhang et al., 2011b).

4.4.3.Apelin

1998 yılında Tatamoto K. ve arkadaşları tarafından adlandırılan Apelin, G proteini ile ilişkili APJ reseptörünün endojen bir ligandıdır(Tatamoto et al., 1998). Apelin ilk defa 1998 yılında sığır mide ekstraktından elde edilmiştir (Chun et al., 2010). APJ reseptörü ise 1993 yılında O'Dowd ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. APJ reseptörü Anjiotensin I reseptörü ile %54 oranında sekans homolojisi göstermiştir ancak Anjiotensin II ye bağlamamaktadır.

Apelin reseptörünün varlığı fare, sıçan, inek, rhesus makası, *Xenopus laevis* ve *Danio rerio* dâhil birçok türde tespit edilmiştir. Apj reseptörünün insanda bulunan formu 380 amino asit içerir ve 7 adet transmembran bölgesine sahiptir (Chun et al., 2010). Apelin ve APJ reseptörü kalp, böbrek, adipoz doku, akciğer, retina endotelyum, hipokampus, hipotalamus, serebellum, hipofiz bezi, piriform korteks, koku alma yolu, substantia nigra, merkezi gri madde, dorsal raphe çekirdeği ve entorhinal korteks gibi çeşitli santral ve periferik dokularda görülmektedir (O'Donnell et al., 2007),(Cheng et al., 2012). SSS'deki apelinergic nöronların dağılım paterni, apelinin, sirkadiyen ritimleri kontrol etme, beslenme davranışları, vücut sıvısı homeostazı veya hipofiz hormonu salınımı gibi çeşitli rollerini gösterir. Buna ek olarak yapılan çalışmalarda APJ reseptörünün yalnızca hücre membranında değil serebellum ve insan hipotalamus hücre çekirdeğinde de var olduğu tespit edilmiştir. Bu durum da APJ reseptörünün gen transkripsiyon regülasyonunda da bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Ladeiras-Lopes et al., 2008). APJ ve apelin, sıvı homeostazını düzenleyen ve strese nöroendokrin yanıtı kontrol eden hipotalamo-nöro-hipofiziyal sistemde yüksek oranda eksprese edilir. Ön beyin ve alt beyin sapı bölgelerindeki APJ ve apelin, kardiyovasküler işlevselliği düzenler(Masri et al., 2005).

4.4.3.1. Apelin erjrik peptit:

İnsanlarda preproapelin kodlayıcı gen, 3 ekson içerir, 1.726 baz çiftine sahiptir ve Xq25-26.1 de lokalizedir (Ladeiras-Lopes et al., 2008). Preproapelin 77 amino asitlik inaktif formunda bulunur ve apelin-13, -17 ve -36 gibi farklı biyoaktif izoformlara ayrılabilir (Kalantaripour et al., 2016a) (Kalantaripour et al., 2016b). Bununla birlikte, apelin-13, apelin-36'dan çok daha fazla biyolojik etki gösterir. Apelin-13, merkezi sinir sisteminde önemli bir nöroprotektif ajan olarak tanımlanan yeni bir peptiddir (Kalantaripour et al., 2016b).

Kısa izoformlardan kardiyovasküler siteme ait olayları gerçekleştirmede daha güçlü olan apelin-36, APJ-pozitif hücrelerde HIV enfeksiyonunu bloke etmede daha etkilidir. (Ladeiras-Lopes et al., 2008).

Apelin, siklik adenosin monofosfat (cAMP) retiminin azaltılması, hücre dışı sinyal tarafından düzenlenen kinazların 1/2 (ERK1/2) aktivasyonu, fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) / Akt ve p70S6 kinazın fosforilasyonunun aktivasyonu; nitrik oksit sentazın (NOS) uyarılması ve kalsiyumun mobilizasyonu gibi birçok sinyal yolunun indüklenmesinde farklı G proteinleri aracılığı ile benzeri olmayan hücresel etkilere sahiptir (Y. Zhang et al., 2018).

Apelin tarafından aktive edilen protein-bağlı APJ nin esas reseptörleri Gi/o ve Gq/11 alt tipleridir. G protein reseptörünün Gi/o alt tipinin uyarılmış durumda olması, adenilil siklazın (AC), siklik adenosin monofosfat (cAMP) retmesini engel olarak hem sitozolik ve hem de membran proteinlerinin protein kinaz A (PKA) aracılı fosforilasyonunun aktivasyonunu azalmasına sebep olabilir.

Buna ek olarak bu reseptörün uyarılır hali protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna katılabilmektedir, mitojenik hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) sinyal yolunu etkinleştirebilmektedir ya fosfatidilinositid 3-kinaz (PI3K) /protein kinaz B (PKB, AKT) aktivasyonuna katkı sağlamaktadır. ERK, gen ekspresyonunu düzenleyen birçok transkripsiyon faktörünü çekirdeğe taşıyarak ve burada bu faktörlerin fosforile olması sağlamaktadır.

Bir başka ana apelin aktive edici G protein-bağlı APJ reseptörü ise Gq/11'dir. APJ reseptörü Gq/11 ile birleşmektedir ve bu sayede fosfolipaz C beta'yı (PLCβ) aktive edebilmekte, diaçilgliserol (DAG) retimini tetikleyebilmekte ve PKC kaskadının aktivasyonuna destek sağlayabilmektedir. Diğer yandan APJ Gq/11 ile birleşerek fosfolipaz C beta aktivasyonu üzerinden inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) retimini tetikleyebilmektedir ve bu sayede hücre içi Ca⁺² salınımının aktivasyonunu

kolaylaştırabilmektedir. Burada meydana gelen Ca^{+2} salınımı ise sonrasında nitrik oksit sentazı (NOS) aktive edebilmektedir. NOS un aktive olması vazodilatör görevi gören kalmodulin'i aktifleştirmektedir(Zhou et al., 2021).

Apelinin nöroprotektif etkisi, travmatik beyin hasarından sonrası gelişen ikincil hasar sırasında ve intraserebral kanamalı farelerde de tespit edilmiştir. Farelerde apelin-13 uygulamasının motor performansı iyileştirdiği, akuaporin-4 ekspresyonunu, serebral su içeriğini, kan-beyin bariyeri yıkımını azalttığı, buna ek olarak serebral kortekste kaspaz-3 ve Bax ekspresyonunu ve anjiyogenez sırasında kan damarı çapının düzenlenmesini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca Apelin / APJ sistemi Na^{+} tutulumunu inhibe ederek ve bir antidiüretik hormon olan Arjinin Vazopressin (AVP)'in salgılanmasını artırarak kan basıncını düşürür. Kafkas nüfusu üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, dolaşımdaki düşük apelin seviyesinin hipertansiyonun bir nedeni olabileceği bulunmuştur. Bu nedenle, apelin / APJ sisteminin hipertansiyon için umut verici bir terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir(Antushevich & Wójcik, 2018).

Pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen toksisiteye karşı sıçan beyni birincil kültüründe Apelin-13, koruyucu özellikler göstermiştir. Primer kortikal hücrelerde apelin-13 PTZ ile indüklenen hücre toksisitesini engellediği bildirilmiştir. Ayrıca bu hücreler üzerinde bir toksik etki olmaksızın inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu, hücre içi kalsiyum $[Ca^{++}]$ seviyesini ve kaspaz-3 ekspresyonunu azalttığı fark edilmiştir(Antushevich & Wójcik, 2018).

4. 5. HİSTOPATOLOJİ:

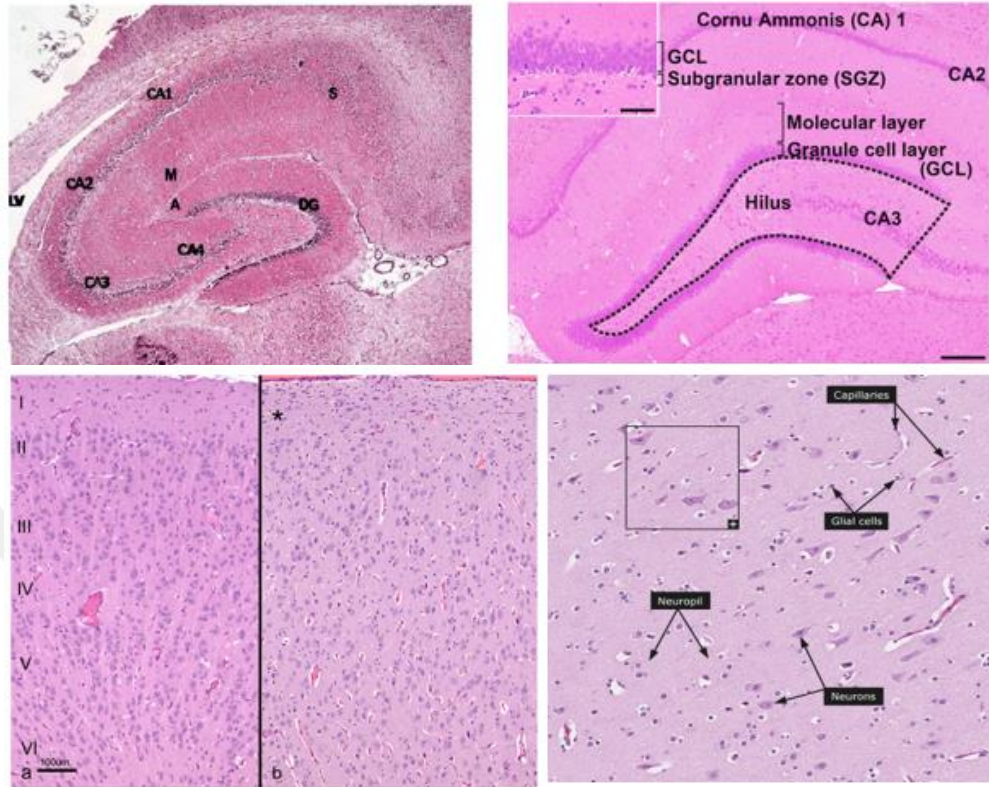
4.5.1. Histoloji:

Travmayı takiben ilerleyen dakikalar, saatler hatta günler içerisinde ortaya çıkan ve başlangıçtaki darbeye karşı vücudun sistemik fizyolojik cevabı sonucunda oluşan vasküler ve nöronal hasardır. Sekonder hasarın patofizyolojisinde oto regülasyon kaybı, KİBA, sistemik hipotansiyon, hemoraji, tromboz, ödem, inflamasyon, vazospazm oluşarak hipoperfüzyon ve beyin ödemi gelişimi, yani önlenebilen ve tedavi edilebilen komplikasyonlardır. TBH'nı takiben nöronal hasarın yayılmasında rol oynadığı düşünülen birçok biyokimyasal madde mevcuttur. Bu maddelerin salınımı hücrelerin membran bütünlüğünü bozarak ve iyon değişikliklerine yol açarak hasar görmüş olan beynin daha da kötüleşmesine yol açacak bir süreci başlatmaktadır. Bu maddeler glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler, serbest oksijen radikalleri, endotel adezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinlerdir. Glutamat reseptörlerine

bağlanır ve büyük bir, kalsiyum akınına neden olur. Kalsiyum, kalsiyum bağımlı fosfolipazları, proteazları ve endonükleazlar harekete geçirir. Mitokondride kalsiyum bozukluğu, enerji açıkları, serbest radikal oluşumu ve apoptoz başlamasına neden olur. İkincil hücre hasarında nöroinflamasyonun rolü tanımlanmıştır. Farklı hücre tipleri ve moleküler beyin hasarını etkilemektedir. Nöroinflamasyon doku hasarının tamirinde etkili olabildiği gibi, nörotoksik ve proapoptotik özellik göstererek hücre ölümünü artırabilir. Ayrıca bu süreçte mikrovasküler oklüzyon, serbest oksijen radikalleri ve sitolitik proteaz aktivitesi de rol oynamaktadır.

CA bölgesinde yerleşik nöron tipleri arasındaki farklılığa biraz daha yakından bakacak olursak, subiculuma yakın olan CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerinin tipik olarak üçgenimsi şekilde ve genellikle küçük ve dağınık yerleşim gösterdikleri görülür. Bu bölgeyle ilgili olarak dikkatimizi çeken diğer bir özellikse, insan CA1 bölgesinin stratum pyramidale si uzun ve dar, sıçanlarda ise ilgili bölgenin küçük ve yoğun olmasıdır. İnsan CA1 bölgesinin stratum pyramidalesinde iki alt tabaka seçilebilmektedir. Bu alt tabakalar stratum profundum ve stratum superficiale olarak adlandırılır. CA'nın ikinci parçası olan CA2 bölgesinde dikkati çeken ilk özellik yoğun bir şekilde yerleşim eğilimine sahip büyük ve ovoid piramidal hücrelerin varlığıdır. CA bölgesinde dikkati çeken diğer bir özellik ise stratum pyramidale tabakasının yoğun, küçük ve dar olmasıdır (Şekil 4.5.1). CA'nın üçüncü parçası olan CA3 bölgesinde yerleşik bulunan piramidal hücrelerin CA2 bölgesinin içindeki piramidal hücrelere benzerlik göstermelerine rağmen yoğunluklarının daha az olduğu bilinir. CA3 bölgesinde dikkati çeken en önemli özellik ise miyelinleşmemiş liflerin ve dental gyrusdan kaynaklanan Mossy liflerinin mevcudiyetidir. CA3 bölgesinde yukarıda ifade edilen yapıların ek bir tabakanın oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir. Bu tabaka, tipik olarak liflerden meydana gelen CA3 bölgesinin karakteristiği olarak bilinen stratum lucidum tabakasıdır. CA4 bölgesi; CA3'ten CA4'u seçebildiğimiz dental gyrus'un iç bükey kavitesinin içinde yerleşmiştir. Bu bölgedeki hücreler büyük boyutlu, ovoid yapıda, miktar olarak ise birkaç tane olup birbirleri arasında karışıklık

gösterir tarzda dağınıktırlar. CA4 bölgesinin karakteristiği Mossy miyelinli liflerin dağınık yerleşime sahip olmalarıdır



Şekil 2. Sıçan korteks ve hipokampusünün histolojisi

Kortekste değişik tipte nöronlar bulunur. Piramidal nöron; nöron gövdesi piramit biçimlidir. Hücre gövdelerinin çoğunluğu 10-15 μm uzunluğundadır. Apikal dendrit yukarı dışa uzanırken, lateral dendrit horizontal uzanır. Akson ise gövdenin bazalinden çıkarak içe derinlere doğru uzanır, bir kısmı ak cevhere geçer, bir kısmı ak cevherden yeniden ortekse girerek assosiasyon fibrillerini oluşturur. Gövde uzunluğu 120 μm olan en büyüklerine ise Betz'in dev piramidal hücreleri denir. Bunlar lobus frontalis'in motor gyrus precentralisinde bulunurlar. Stellat (Granüler)nöron; uzantıları nedeniyle yıldız biçiminde olan, 8 μm çaplı küçük nöronlardır. Aksonu çok kısadır ve korteks içinde kalarak yakınındaki piramidal hücrelerin dendritleri çevresinde pleksus yapar. Fuziform nöronlar; modifiye stellat nöronlardır. Genellikle korteksin en derin tabakasında bulunurlar. Dendritler hücre gövdesinin her bir kutbundan çıkarlar. Yüzeyel dendrit, korteksin yüzeyine doğru uzanıp yüzeyel tabakalarda dallanırken, alttaki dendrit aynı hücre tabakası içinde dallanır. Akson, hücre gövdesinin alt bölümünden çıkar ve beyaz cevhere bir projeksiyon, assosiasyon veya komissural lif olarak girer. Horizontal nöron (Cajal'ın horizontal hücreleri); yüzeye yerleşmiş

horizontal konumdaki küçük, füziform nöronlardır. Martinotti nöronları; küçük multipolar, tersine dönük piramidal nöronlardır. Hücre kısa dendritlere sahiptir. Akson ise korteksin yüzeyine doğrudur; çoğunluğu en yüzeysel tabakada olmak üzere daha yüzeysel bir tabakada sonlanır. Akson seyri boyunca, az sayıda kısa kollateral dallar verir.

4.5.2 Patoloji:

4.5.2.1 Oksidatif stres

Beyinde travma sonrası oluşan iskemik dokunun reperfüzyonu sırasında gerçekleşen reoksijenasyon bir yandan nöronal canlılığın devamını sağlarken diğer yandan da reaktif oksidanların oluşumuna yol açan sayısız enzimatik oksidasyon reaksiyonu için substrat olarak gerekli olan oksijeni ortama getirmektedir. Oksijenin indirgenmesini izleyen dönemden süperoksid, hidroperoksil, hidrojen peroksid ve hidroksil radikalının dahil olduğu birçok reaktif oksijen türü oluşmaya başlar. Hidroksil radikalleri son derece aktif oksidanlardır. Bu radikaller hücrede lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarını başlatırlar. Oksijen kaynaklı radikallerin, özellikle membranlardaki lipid yapılarında bulunan doymamış yağ asitlerinin reaktif metilen gruplarından allilik bir hidrojen atomunu koparmaları ile başlayan lipid peroksidasyonu reperfüzyon hasarının en önemli nedenidir. Beyinde iskeminin derinliği süresi ve reperfüzyonda oluşan reaktif oksidan miktarı ile ilişkili olarak hücrenin temel makromoleküler yapılarında meydana gelen değişiklikler nedeniyle farklı derecelerde fonksiyonel ve morfolojik doku hasarı ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller, bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron bulunduran, kimyasal olarak reaktiviteleri yüksek moleküller ya da bileşiklerdir. Bunlar, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötr durumda bulunabilirler. Reaktivitelerinin yüksek olması nedeniyle hücrede protein, lipid ve nükleik asit yapılarında hasar oluştururlar. Akut SSS ve travmatik beyin yaralanmalarında SOR'a (Süper Oksit Radikalleri) bağımlı lipid peroksidasyonunun fizyopatoloji üzerinde kilit rol oynadığına dair birçok yayın vardır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden meydana gelen serbest radikallerdir. Bu reaktif oksijen maddelerinin oluşumunu ve bu maddelerin yarattığı hasarı önlemek için oluşan savunma sistemlerine antioksidanlar denir. Serbest radikaller kimyasal olarak güçlü reaktif moleküllerdir. İki yoldan hücre hasarı meydana getirir;

- 1) lipidlerin peroksidasyonu ile hücre zarının geçirgenliği bozulur

2) oluşan serbest radikaller çevrelerindeki zincirleme reaksiyonun yayılmasıyla daha uzaklardaki biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek hasar oluşturur. Tüm bu reaksiyonlar ikincil hasardan sorumludurlar. Deneysel direkt mekanik etki ile oluşan TBH merkezi sinir sistemi dejenerasyonu ve nöronal hücre ölümünü tetikler. İlk mekanik etkiyi takiben, iskeminin sebep olduğu dolaşım bozukluğu nedeniyle KBB zedelenmesi, eksitotoksik hasar, nöronal dejenerasyon ve apoptotik hücre ölümünü içeren sekonder etkiler artar. Nekroz nedeniyle dokuda arkan serbest radikaller, eksitator aminoasitler, sitokinler, Ca^{+2} nedeniyle apoptoz indüklenmektedir. Geçmişte, TBH'da nöronal ve glial hücre kaybının, inflamatuvar hücreler ile nekrozun sonucu olduğu düşünülürken, son yıllarda yapılan araştırmalar apoptozu ön plana çıkartmaktadır. Sıçanlarda TBH sonrası erken dönemde, nöronlarda apoptotik hücre ölümünün indüklendiği ve bu nedenle serebral disfonksiyonun uzadığı belirtilmiştir. Ayrıca apoptozun, TBH ile ilişkili sekonder hasarın ve sonrasında gelişen morbiditeye önemli katkısı olduğu bildirilmiştir (Sun et al., 2013). TBH gibi periferik sinir hasarı da apoptotik nöronal hücre ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca TBH ve fokal serebral iskemi sonrası mitokondrial yolların indüklendiği de gösterilmiş.

NO ve diğer klasik inflamatuvar mediatörlerden farklı olarak yeni tanımlanan suda ve lipitte çözünebilen bir gazdır. Nitrik oksit, üç farklı NOS (Nitrik Oksit Sentaz) tarafından arjininden sentezlenir. eNOS (Endotelial NOS) ve nNOS (Nöronal NOS) kalsiyum/kalmodilin bağımlı olarak NO sentezlerler. Fakat iNOS (İndüklenebilir NOS) birçok patolojik durumda kalsiyumdan bağımsız olarak NO sentezler. nNOS, özellikle arteria serebri medianın beslediği alanlarda bulunur ve iskemi ve travmada uyarılır. eNOS endotel hücrelerinde bulunur ve iskemide vazodilatasyona yol açtığı için diğerlerinden farklı olarak nöroprotektif etkilidir. NO'nun aktivitesi, redoks fazına bağlıdır. NO ve O_2 birbirleri ile reaksiyona girerler ve nitrojendioksid ve peroksinitrit gibi daha güçlü oksidan moleküller meydana getirirler. Bu oksidanlar NO'dan daha toksiktir. Küçük miktarda NO oluştuğunda heme'e bağlanırken, daha büyük miktarlarda salındığında tiollere bağlanabilir veya hücre proteinler, lipidler veya DNA ile nitrasyon reaksiyonu yoluyla oksidatif hasara neden olur. Nitrik oksit sentetaz (NOS), bazı hücre tiplerinde TNF (Tümör Nekroz Faktör), IL-1, IL-2 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerle indüklenir ve TGF (Tümör Growht Faktör), IL-4, IL-8, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerle baskılanır.

4.5.2.2. Nöron Hasarı:

Programlı hücre ölümü işlemi, farklı morfolojik karakteristik ve enerji bağımlı biyokimyasal mekanizmalar ile karakterizedir. Apoptoz, normal hücre döngüsü, immün sistemin uygun gelişim ve işlev görmesi, hormona bağımlı atrofi, embriyonik gelişim ve kimyasal tarafından indüklenmiş hücre ölümünü içeren birçok işlev için hayati rolü vardır. Uygun olmayan apoptoz (az veya çok), nörodejeneratif hastalıklar, iskemik hasar, otoimmün hastalıklar ve birçok kanser için gibi durumlarda önemli bir faktördür. İskemi sırasında ekzitotoksiste ile NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu içeri giren Ca^{+2} iyonu mitokondri membranında bulunan antiapoptotik protein Bcl-2'nin parçalanmasını ve pro-apoptotik protein Bid'in aktive olmasını sağlar. Aktive olan Bid, Bad-Box proteinleri ile mitokondri membranında delikler oluşturur ve bunun sonucunda mitokondriyel sitokrom c ve apoptoz indükleyici faktör (AIF) mitokondri membranından sitozole çıkar. Sitozole çıkan sitokrom c proteini apoptotik proteaz aktifleyen faktör 1 proteini ve pro-kaspaz 9'a bağlanarak apoptozom kompleksini oluşturur. Sitokrom c'nin ortamda bulunması ve apoptozom kompleksinin oluşması sonucunda kaspaz-3 proteaz enzimi aktive olur ve bu enzimin aktivasyonu sonucunda hücrede DNA hasarı ve apoptotik hücre ölümü meydana gelir. Bu enzimin aktive olmasının dışında kaspazlardan bağımsız bir şekilde AIF'nin nükleusa girmesi DNA'da kırıkların meydana gelmesine sebep olur ve sonrasında apoptotik hücre ölümü meydana gelebilir. Ekstrinsik uyarıda ise, TNF ailesinden herhangi bir ligandın hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanarak reseptörü aktive etmesi gerekir. Bu uyarı sonrasında sitokrom c'nin mitokondriden salınmasından bağımsız olarak kaspazlar aktive olup hasarı başlatabilir. Aktive olan reseptörler kaspaz kaskadını başlatır, sırasıyla kaspaz 8 ve kaspaz 10 enzimleri aktive olur ve son olarak kaspaz 3 enzimini aktive ederler. İntrinsik yolda da olduğu gibi kaspaz 3'ün aktive olması, mitokondri membranının bozulmasına, DNA kırıklarının oluşmasına ve hücre ölümüne neden olur.

Direkt mekanik etki ile oluşan TBH merkezi sinir sistemi dejenerasyonu ve nöronal hücre ölümünü tetikler. İlk mekanik etkiyi takiben, iskeminin sebep olduğu dolaşım bozukluğu nedeniyle KBB zedelenmesi, eksitotoksik hasar, nöronal dejenerasyon ve apoptotik hücre ölümünü içeren sekonder etkiler artar. Nekroz nedeniyle dokuda arkan serbest radikaller, eksitator aminoasitler, sitokinler, Ca^{+2} nedeniyle apoptoz indüklenmektedir. Geçmişte, TBH'da nöronal ve glial hücre kaybının, inflamatuvar hücreler ile nekrozun sonucu olduğu düşünülürken, son yıllarda

yapılan araştırmalar apoptozu ön plana çıkartmaktadır. Sıçanlarda TBH sonrası erken dönemde, nöronlarda apoptotik hücre ölümünün indüklendiği ve bu nedenle serebral disfonksiyonun uzadığı belirtilmiştir. Ayrıca apoptozun, TBH ile ilişkili sekonder hasarın ve sonrasında gelişen morbiditeye önemli katkısı olduğu bildirilmiştir.

4.5.2.3 Gliosis

s100B en iyi biçimde çalışması olan beyin hasarı belirteçidir. Hafif TBH sonrası s100 proteinleri, kalsiyum bağlayıcı proteinlerin geniş bir alt grubudur. Düşük moleküler ağırlığı (9-13 kDa arası) 21 proteinlik prognozu tahmin etmeye yönelik araştırmalar özellikle s100B üzerine odaklanmıştır. 60 dakika yarı ömrü ile, TBH sonrası hızlı ve geçici bir artış gösterir. Bu nedenle tanı için çok uygundur. Hücre fonksiyonların düzenleyecek olan hedef proteinlerle kalsiyum bağlanması ile etkilenir; intrasellüler ve ekstrasellüler çok sayıda sürecin kontrolüne katılırlar. Kırktan fazla proteinle etkileşimleri rapor edilmiştir.

s100B'nin daha önce gözden geçirilen birkaç özelliği vardır. Hücre içi olarak, s100B kalsiyum homeostazının normal bir parçasıdır, dolayısıyla ikinci habercilerden gelen sinyalleri aktarır. s100B ayrıca hücre farklılaşması ve hücre döngüsü ilerlemesinde rol oynar ve deneysel koşullarda uygulandığında apoptozu engellediği gösterilmiştir. Hücre dışı olarak hem normal fizyolojide hem de travmatik koşullar sırasında, uygulanan s100B, nörojenezi ve nöronal plastisiteyi teşvik eder, nöromodülasyon eylemleri gerçekteştirir ve hafıza ve öğrenme ile ilgili süreçleri geliştirir.

Bununla birlikte, s100B'nin etkisinin ve fizyolojik işlevlerinin, nanomolar düzeylerdeki konsantrasyonları faydalı olduğu ve mikromolar konsantrasyonların ise zararlı etkilerle ilişkili olduğu, konsantrasyona bağlı olduğu gösterilmiştir. s100B'nin artan hücre dışı seviyelerinin, astrositleri ve mikroglia'yı proinflatuar sitokinleri toplaması ve üretmesi için uyaran bir inflamatuvar yanıt nedeniyle nöronal disfonksiyon veya hücre ölümü ile sonuçlandığı ve daha sonra hücre dışı kalsiyum seviyelerinde bir artış ve nitrik oksit aktivasyonunun zararlı etkileri ile sonuçlandığı gösterilmiştir.

s100B'nin farklı etkilerinin, s100B seviyeleri tarafından yukarı regüle edilen ve proinflatuar gen aktivasyonuna neden olabilen Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri Reseptörüne (RAGE) bağlı olduğu öne sürülmüştür, ancak s100B'nin biyokimyasalını nasıl uyguladığı hakkında hala pek çok şey bilinmemektedir.

GFAP, astrositlerin temel ara filament proteinidir. Vücut sıvılarındaki düzeyi astrogliozisi saptamada önemli bir araçtır. Astroglioz; TBH, inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar da gözlenir. SSS hasarında reaktif astrogliozisin oynadığı rol tartışmalıdır, ancak reaktif astrogliozun ardından GFAP nin arttığı saptanmıştır. GFAP, esas olarak astrositlerde bulunan bir ara filament hücre iskeleti proteinidir; bu nedenle, s100B ile aynı kökene sahiptir. Bununla birlikte, s100B ile karşılaştırıldığında, GFAP daha beyne özgüdür. Hafif TBH hastalarında BT ile doğrulanabilir lezyonları saptamada ekstrakraniyal yaralanma varlığında s100B' ye kıyasla daha yüksek bir özgüllükte olduğu bilinmektedir. GFAP' nin beyin cerrahisi müdahalesi gereken hastalarda yükseldiği gösterilmiş. Orta-şiddetli TBH 'de sonuç tahmini için GFAP' nin s100B ile benzer sonuç tahmin yetenekleri sergilediği gösterilmiştir ve iki belirtecin bir kombinasyonu sonuç tahmin modellerini güçlendirebilir.

Hem GFAP hem de s100B ölçümü, TBH paternine ve eşlik eden çoklu travma ve/veya şoka bağlı olarak bazı farklılıklarla beyin hasarını tanımlamanın yararlı, invazif olmayan bir yoludur.

4.5.2.4 Damarlanma

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenez ve vasküler geçirgenlikte önemli bir araçtır. SSS şu şekilde çok önemli bir rol oynar: 1. endotelyal hücre proliferasyonu, göçü ve apoptoz inhibisyonu indüktörü olarak çalışır. 2. vasküler geçirgenliğin ve ardından beyin ödeminin bir aracıdır.

Bu her yerde görülebilen epifenomen, kafa travması ve inme dahil olmak üzere çeşitli SSS patolojilerinde ciddi bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. VEGF, insan dokusunda moleküler kütleleri ve biyolojik aktiviteleri bakımından farklılık gösteren VEGF206, VEGF189, VEGF165, VEGF145 ve VEGF121 gibi bir dizi izoformda görülebilmektedir. Hipoksiye yanıt olarak salınan bu anjiyojenik bu peptit, mevcut kan damarlarından yeni kılcal damarların filizlenmesini olanak sağlamak için endotel hücreleri üzerinde hareketini göstermektedir(Ye et al., 2008). Buna ek olarak anjiyojenik etkileri VEGF reseptörü 2'nin (VEGFR-2) aracılık ettiği endotel hücrelerinin PI3k'ye bağımlı sinyal yolları aracılığıyla hayatta kalmasını destekleyen bir antiapoptotik etkiyi de içermektedir(Huang et al., 2008). Beyin korteksinin bir bölümüne giden kan akışının ciddi şekilde azalması, doku hipoksisine ve hücre ölümüne yol açan oksijen ve besin taşıma eksikliği ile sonuçlanır. Organizma,

bu bölgedeki oksijen dağıtımını artırarak homeostatik dengenin düzenlenmesine olanak sağlar. Beyin hasarı (travma veya enfarktüs) sırasında VEGF ekspresyonunun arttığı ve böylece kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulmasının sebeplerinden biri olduğu açıklanmıştır. VEGF, nitrik oksit sentezi/salınımı ve ardından çözünür guanilat siklazın aktivasyonu yoluyla KBB'nin geçirgenliğini artırır. VEGF, kan damarlarında fenestrasyon oluşumunu ve kan kaynaklı proteinlerin ekstravaze edildiği kanalları oluşturan vezikülovakuolar organellerin oluşumunu tetikler. VEGF antagonistlerinin, iskemi/reperfüzyonla ilişkili beyin ödemi ve hasarını azalttığı, VEGF'yi patogeneizde ve nihayetinde inme ve ilgili bozuklukların tedavisinde etkilediği gösterilmiştir (Van Bruggen et al., 1999), (Lafuente et al., 2002).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmış olup 90 adet, ağırlıkları 300 ± 350 gr arasında değişen 10-12 haftalık erişkin erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar 3 gün boyunca (adaptasyon için) herhangi bir sağlık problemi belirtisine karşı bekletilmiştir. Çalışma boyunca hayvanlar stabil koşullar altında (22°C sıcaklık, %30-70 nem, aydınlık/karanlık döngüsü 12/12 saat) tutulmuştur. Kuru pelletler ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlanmıştır.

Sıçanların pençe tercihinin belirlenmesi için modifiye edilmiş yeni besine uzanma testi uygulanmıştır. Kafes $24 \times 17 \times 12$ cm (LxWxH) boyutlarında şeffaf ve plastiktendir. Kafesin ön yüzünde, sağ ve sol duvarlarından eşit uzaklıkta ve 1×1.5 cm (WxH) boyutlarında bir delik bulunmaktadır ve Kafes önündeki delik yerden 20 cm yüksekliktedir. Kafes içinde bulunan sıçanların bu delikten pellet yemleri görerek, tercih ettikleri pençeleriyle besinleri almaları gözlemlenmiştir. Sıçanlara iki gün boyunca sadece su verilmiştir. İki günlük açlık sürecinin ardından kafes ortasındaki delik önüne pellet yem konulmuştur. Daha sonra hayvanların bu yeme uzanmak için kaç kez sağ ve kaç kez sol pençelerini kullandıkları on gün boyunca günde 50 adet uzanma olacak şekilde sayılmıştır. Hayvanların besinlerini üç ayak üzerinde durarak tercih ettiği pençesiyle almaları beklenmiştir. Bu sayede gruplara dahil edilecek olan sıçanların pençe tercihleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler aşağıda verilen formüle göre oranlanarak bir kat sayı elde edilmiştir (Kutlu N., ve ark. 2012).

Lateralizasyon indeksi: $(\text{Sol pençe uzanma sayısı} - \text{Sağ pençe uzanma sayısı}) \times 100 / 500$

Epilepsi modelleri oluşturulmadan önce sıçanlara anestezi madde (10 mg/kg ksilazin ve 75 mg/kg Ketamin), uygulaması yapılmıştır.

5.1. Kafa Travması Epilepsi Modeli:

Çalışmamızda uygulanan Marmarou'nun darbe hızlandırma ağırlık düşürme modeli, yaygın bir aksonal yaralanma modelini indüklemek için kullanılır. Anestezi altında sıçanlar orta hatta bregma ve lambdoid olacak şekilde, sünger bir zemin üzerine yüzüstü yerleştirilmiştir. Kafatası üzerine bir çelik disk oturtulmuştur. İç çapı 20 mm, dış çapı 25 mm olan bir tüpün içinden 450 gr ağırlığındaki çelik çubuk 1 metre

yükseklikten bırakılarak serbest düşüş yapacak şekilde düşürülerek deneğin kafasına yerleştirilen çelik disk üzerine çarpması sağlanmıştır(Shultz et al., 2017).

5.1.1.Kafa Travması Epilepsi Modeli İçin EEG Kayıt Preparasyonu:

Kafa travmasının ardından ratlar stereotaksi aletine sabitlenmiştir. Kafa derisinde rostrokaudal yönde bir insizyon yapıldıktan sonra, toplamda 5 adet vida elektrodu, iki vida elektrodu sağ ve sol somatokorteks kafatası kemiğine, bregma referanslı 3 mm bilateral ve 4 mm rostralde, iki vidalı elektrot bregma referanslı 3 mm bilatera ve 4 mm caudalde, referans elektrot ise sağ somatokorteks kafatası kemiğine bregma referanslı 2 mm lateral ve 7 mm caudal olacak şekilde yerleştirilmiştir. Ardından kafatasına elektrotları dental akrilik ile açık alan kalmayacak şekilde sabitlenmiştir

5.2.Pentilentetrazol Epilepsi Modeli EEG Kayıt Preparasyonu:

Bu modelde öncelikle anestezi altında EEG kayıt preparasyonu gerçekleştirilmiştir. Kafa derisinde rostrokaudal yönde bir insizyon yapıldıktan sonra, iki vida elektrotu sağ somatokorteks kafatası kemiğine, ilk vidalı elektrot bregma referanslı 3 mm lateral ve 4 mm rostralde, ikinci vidalı elektrot bregma referanslı 3 mm lateral ve 4 mm caudalde, referans elektrot ise sol somatokorteks kafatası kemiğine bregma referanslı 3 mm lateral ve 4 mm caudal olacak şekilde yerleştirilmiştir. Apelin-13 uygulamasının anestezisiz kayıt esnasında yapılabilmesi için, sol somatokorteks kafatası kemiğine bregma referanslı 1,5 mm lateral, 1,1 mm caudal ve 4,2 mm derinliğe kanül yerleştirilmiştir. Ardından kafatasına elektrotlar dental akrilik ile açık alan kalmayacak şekilde sabitlenmiştir. Elektrot yerleştirme işleminin ardından sıçanlarda meydana gelen ameliyat etkisinin geçmesi beklenmiştir. 7. günde PTZ grubundaki sıçanların önce 20 dk boyunca kontrol kayıtları alınmıştır. Ardından 70mg/kg dozunda PTZ intraperitoneal uygulanarak model oluşturulmuştur.

Ardından sıçanlar 9 gruba ayrılmıştır. 1-7 arasındaki gruplar kafa travması modeline aittir.8 ve 9. Gruplar ise PTZ modeline aittir:

Grup 1: Kafa Travması epilepsi modeli Kontrol grubu: Elektrotların sabitlenmesi dışında hiçbir uygulama yapılmamıştır, (n:8+2).EEG kaydı 3 gün alındı.

Grup 2: Akut Kafa Travması epilepsi modeli travma grubu: Kafa travması oluşturuldu. Elektrotlar sabitlendi ve ilaç uygulanmadı, (n:8+2). EEG kaydı 3 gün alındı.

Grup 3: Akut Kafa Travma epilepsi modeli Sham grubu: Kafa travması oluşturuldu. Elektrotların sabitlendi (n:8+2). Ameliyat esnasında 5µl salin intracerebroventriküler olarak verildi. EEG kaydı 3 gün alındı.

Grup 4: Akut Kafa Travması epilepsi modeli Apelin grubu: travma + Apelin13grubu: Kafa travması oluşturuldu. Elektrotlar sabitlendi (8+2). Ameliyat esnasında 100µg/5µl Apelin-13 intracerebroventriküler olarak verildi. EEG kaydı 3 gün alındı.

Grup 5: Kronik Kafa Travması epilepsi modeli travma grubu: Kafa travması oluşturuldu. Elektrotlar sabitlendi ve ilaç uygulanmadı. EEG kaydı 21. güne kadar alınabildi.

Grup 6: Kronik kafa travması epilepsi modeli Sham grubu: Kafa travması oluşturuldu. Elektrotların sabitlendi (n:8+2). Ameliyat esnasında 5µl salin intracerebroventriküler olarak verildi. EEG kaydı 21. güne kadar alınabildi.

Grup 7: Kronik Kafa Travması epilepsi modeli, travma + Apelin13grubu: Kafa travması oluşturuldu. Elektrotlar sabitlendi (8+2). Ameliyat esnasında 100µg/5µl Apelin-13 intracerebroventriküler olarak verildi. EEG kaydı 21 güne kadar alınabildi.

Grup 8: PTZ deneysel Epilepsi modeli PTZ grubu: Elektrotlar sabitlendi (n:8+2) 7 günlük iyileşme periyodunun ardından öncelikle 20dk kontrol kaydı alındı ardından 70mg/kg PTZ intraperitoneal olarak uygulandı ve 60dk EEG kaydı ve kamera kaydı alındı.

Grup 9: PTZ deneysel Epilepsi modeli Apelin-13 + PTZ grubu: Elektrotlar sabitlendi (n:8+2) 7 günlük iyileşme periyodunun ardından öncelikle 20dk kontrol EEG kaydı alındı. Ardından 3µg/ 5µl Apelin-13 icv. kanül yardımıyla uygulandı. 10 dk EEG kaydı alındı. Ardından 70mg/kg PTZ intraperitoneal olarak uygulandı ve 60dk EEG kaydı ve kamera kaydı alındı.

Uygulamada kullanılan Pentilentetrazol ve Apelin-13 salin içerisinde çözdürülerek solüsyon hazırlanmıştır.



Resim 1. EEG elektrotlarının yerleştirilmesi ve kaydedilme esnasındaki sıçan görüntüleri

5.3.EEG Kayıtlarına Ait Analizler

Tüm hayvanların gruplarda belirtilen günlerde ve dakikalarda EEG kayıtları alınmıştır. Kayıtlar Powerlab/SP8 ADInstruments (Australia) kayıt sistemi kullanılarak alınmıştır. Örnekleme hızı 4000Hz olarak seçilmiştir. EEG verileri Fourier analizi ile değerlendirilmiştir. Kafa Travması epilepsi modelinde EEG Kayıtlarının 4dk'lık periyodu analiz edilmiştir. PTZ epilepsi modelinde ise nöbet süreleri temel alınmıştır. Ölçüm ve hesaplamalarda LabChart 7 yazılımı kullanılmıştır. EEG dalga frekansları aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

Delta: 0.2-4 Hz

Teta: 4-8 Hz

Alfa: 8-12 Hz

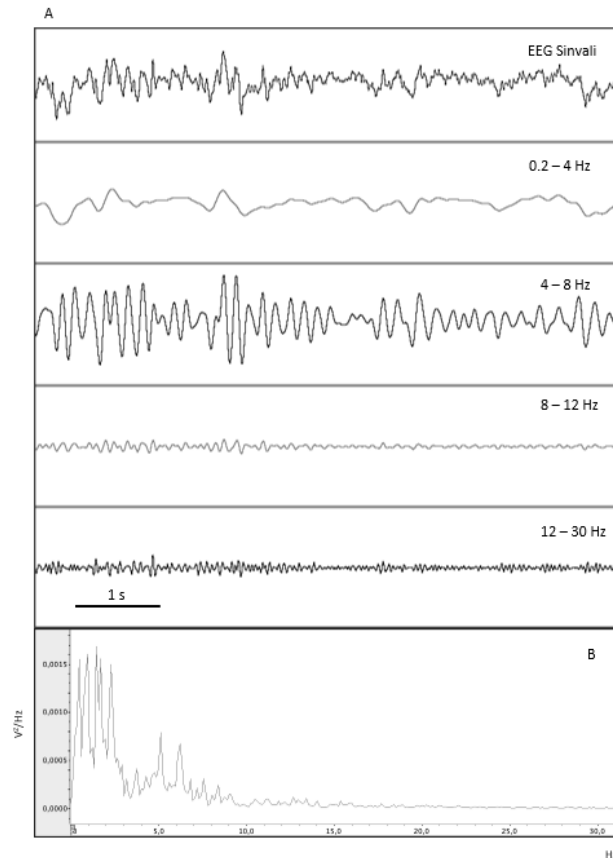
Beta: 12-30 Hz

Yüksek Frekanslı Osilasyonlar (HFO): 80-500Hz

Güç Spektral Yoğunluğu Analizi (GSY)

Beynin hücresel çeşitliliği ve sahip olduğu karmaşık nöron ağlarının ürettiği elektriksel aktivite farklı genlik ve frekansta salınımlar içerir. Elde edilen sinyalin, içerdiği bu yoğun bilgi nedeniyle görsel olarak analizi zor ve kullanışsızdır. Fourier'in varsayımına göre bir salınım farklı frekans ve genlikteki sinüsoidal salınımların üst üste binmesi ile oluşur. Fourier dönüşümü ise zaman ve uzay eksenindeki bir salınımı frekanslarına göre ayrıştırmaya imkan veren güçlü bir matematiksel araçtır. EEG dalgalarının içerdiği farklı frekans ve genliğe sahip sinyalleri ayrıştırmak için güç spektral yoğunluğu analizi (GSY) sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Herhangi bir sinyalin güç spektral yoğunluğunu frekans başına sinyalde bulunan güç olarak

tanımlayabiliriz. Sinyal gücünün birimi (Volt)², gücün spektral yoğunluğu ise birimi (Volt)²/hertz olarak ifade edilir. EEG dalgalarının fizyolojik ve anatomik karakterizasyonu içerdiği frekansların düşükten yükseğe göre nicel olarak ayrıştırarak mümkün olabilir. Bunun için sinyal fourier analizi ile zaman uzayından frekans uzayına dönüştürülür. Daha sonra farklı pencere algoritmaları kullanılarak elde edilen sonuç iyileştirilerek ham sinyalin farklı frekans bandlarındaki ağırlıkları belirlenir(Welch, 1967),(Norton, n.d.). Elde edilen spektrumun altında kalan alan toplam gücü verir. Tercih edilen frekans bandının gücünün toplam güce oranı ise “bağlı güç” olarak adlandırılır. Nicel sonuçları değerlendirirken “bağlı güç” kullanımı farklı örnekler arasındaki bireysel farklılıkları standartlaştırmaya imkan verir. Örneğin bir EEG sinyalinde güç spektrumundaki alfa bandının (8-12 Hz) altında kalan alan toplam güce oranlanarak yüzde olarak bağlı alfa gücü hesaplanmış olur ((Bian et al., 2014),(Norton, n.d.). Toplam güç bireyler arasında değişiklik gösterse de, alt frekans bandlarından elde edilen bağlı güçler farklı deney grupları arasında karşılaştırılabilir.



Şekil 3. A. Sıçandan elde edilmiş temsili bir EEG sinyalinin farklı frekans bandlarına göre filtre edilmesi ile elde edilen sahnımlar. B. EEG sinyalinin güç spektral yoğunluk grafiği.

Tüm kayıt sürecinin ardından hayvanların genel anestezi altında ötenazileri yapılmıştır. Hayvanlardan beyin, beyincik ve omurilik dokuları çıkarılarak gerekli tespit işlemlerinin sonrasında ödem, kanama, oksidatif stres, apoptoz ve nörodejeneratif değişiklikleri gösteren boyama işlemleri yapılmıştır.

5.4.Histopatolojik Değerlendirme

Deneyin sonlandırılmasından sonra sıçanlardan genel anestezi altında (10 mg/kg ksilazin ve 75 mg/kg Ketamin), ötenazileri yapıldıktan sonra beyin beyincik dokuları çıkarılarak %10' luk formalin içerisinde 24–72 saat tespit edilmiştir. Akar suda formalinden kurtarıldıktan sonra örnekler rutin doku takip prosedürünü takiben parafin bloklara gömülmüştür. Parafin bloklardan mikrotom ile yaklaşık 5 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Bu kesitler her bir adezivli lamda 3–4 adet olacak şekilde dizilmiştir. Kesitler 56°C derecede de etüv içinde deparafinize edildikten sonra çeşme suyunda yıkanıp histopatolojik inceleme için Hemotoksilen–Eozin boyası ile boyanmıştır.

5.4.1.Histokimyasal boyama:

Rotary mikrotom (RM 2135, Leica) aracılığı ile alınan 5 µm'lik parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 60°C'lik etüvde bırakıldıktan sonra, 30'ar dakika iki değişim ksilene tabi tutulmuştur. Ardından rehidratasyon işlemi için %95'den %60'a azalan alkol serilerinden geçirilen kesitler 5 dakika akarsu altında yıkanmıştır. Kesitler 2 dakika hematoksin ile boyamanın ardından, fazla boyanın dokudan uzaklaştırılması için 5 dakika akar suda yıkanan kesitler 30 saniye eozin ile boyanmıştır. Aynı şekilde 5 dakika akar su altında yıkama yapıldıktan sonra sırasıyla %80 ve %95'lik alkol serilerinden geçirilip havada kurutulan kesitler şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki değişim ksilende tutulduktan sonra entellan ile kapatılmıştır. Işık mikroskopunda incelenerek gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir.

5.4.2.İndirekt immunohistokimya boyaması:

Alınan kesitler immunohistokimyasal boyama için bir gece 60 °C'lik etüvde tutulduktan sonra, 30'ar dakika iki saat değişim ksilen ile şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Ardından % 95'ten % 60'a azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 5 dakika bekletilmiştir. Dakopen ile sınırlandırılan % 0,5'lik tripsin solüsyonu içinde oda sıcaklığında 15 dakika tutulan

kesitlere, doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk %3'lük H_2O_2 uygulanmıştır. 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu (PBS; Phosphate buffer solution) ile yıkanan kesitlere bloklama amacıyla 1 saat bloklama solüsyonu ile muamele edilmiştir. Bloklama solüsyonu dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikolar anti-NeuN, anti S-100, anti- GFAP, anti-eNOS, anti-Double Cortin ve anti-VEGF ile bir gece inkübe edilmiştir. Ertesi gün tampon solüsyonu ile 3 defa yıkanan kesitler, anti-mouse biotin-streptavidin hidrojen peroksidaz ikincil antikoru ile 30'ar dakika boyanmıştır. Yine üç defa 5'er dakika tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler, oluşturulan immunohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla DAB ile 5 dk boyanmıştır. Mayer's hematoksilen ile artalan boyaması sağlandıktan sonra distile su ile 10 dk yıkanan kesitler kapatma medyumuna ile kapatılmıştır. Immunohistokimyasal değerlendirme incelenerek zayıf (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirilmiştir. Boyanan hücre miktarı H-skor yöntemiyle hesaplanacak ve veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

5.4.3.TUNEL Boyaması:

Apoptotik hücre ölümünün belirlenmesinde Terminal Transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL) boyama yöntemi kullanılmıştır. Alınan 5 μm 'lik kesitler deparafinizasyon işlemini takiben önce distile suda daha sonra 3 defa 5'er dk PBS ile yıkılmıştır. Yıkandıktan sonra 1/500 oranında PBS ile dilüe edilen 20- $\mu g/ml$ Proteinaz-K 37°C'de 15 dak. uygulanmıştır. 5'er dakika 3 kez PBS ile yıkamayı takiben 5 dak. % 3'lük hidrojen peroksit ile muamele edildikten sonra yeniden 5'er dakika 3 kez PBS ile oda ısısında yıkanmıştır. Örnekler 5 dak. Equilibration buffer ile oda ısısında tutulduktan sonra TdT-enzimi ile nemli atmosferik ortamda 37°C de 60 dak. plastik slipler kesitleri kapatacak şekilde bekletilmiştir. Sürenin ardından Stop Wash Buffer ile 10 dak. bekletildikten sonra Antidioksigenin Peroksidaz Konjugatı ile 30 dak. muamele edilen örnekler 5'er dakika 3 kez PBS ile yıkanacaktır. Ardından DAB (Diaminobenzidin) ile boyama yapılacaktır, birkaç kez distile su ile yıkanmıştır. Artalan boyaması Mayer's Hematoksileni ile yapılmıştır. Kör yöntemle TUNEL pozitif hücreler saptanmış ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

5.4.4. İmmünohistokimyasal değerlendirmeye ait İstatistiksel analiz:

İmmünohistokimyasal boyama sonuçları H-skor ile incelenerek değerlendirilmiştir. Boyanma oranı semikantitatif olarak derecelendirilecek ve 0 =

hücrelerin %1'den azında boyanma; 1+ = hücrelerin %1- 10'unda boyanma; 2+ = hücrelerin %11-50'sinde boyanma; 3+ = hücrelerin %51-80'inde boyanma; 4+ = hücrelerin %80'inden fazlasında boyanma ile boyanma şiddeti de 0 = boyanma yok; 1 = soluk; 2 = orta dereceli; 3 = yoğun olarak kör yöntemle belirlenmiştir. Daha sonra “(1+boyanma şiddeti/3) x boyanma oranı” formülü ile toplam skor hesaplanmıştır. Elde edilen bulgular ile gruplar arasındaki farklılık Tek yönlü-ANOVA testi ile saptanacak ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



6. BULGULAR

6.1. Kafa Travması Grubuna Ait Bulgular

6.1.1. Kafa Travması Grubuna Ait EEG Bulguları

6.1.1.1 Tüm gruplarda kayıt elektrotlarının yerleştirildiği hemisfere göre EEG parametrelerinin bulguları

Tüm gruplarda kendi içlerinde EEG elektrodunun yerleştirildiği hemisfere değerlendirilmiştir. Gruplar EEG parametreleri açısından sağ hemisfer ve sol hemisfer olarak ayrı ayrı hesaplanmıştır ve sağ ve sol hemisfer değeri her bir grup için kıyaslanmıştır.



Tablo 1. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametrelerinin 1. Günde Değişimi

		T.P			Delta P.			Teta P.			Alfa P.			Beta P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
Ko.	Median	0,0474	0,0462		0,0246	0,0256		0,0089	0,0093		0,0037	0,0036		0,0045	0,0049	
	Min.	0,0239	0,0145		0,0121	0,0071		0,0055	0,0037		0,0017	0,0011		0,0022	0,0017	
	Max.	0,0821	0,09	0,51	0,0571	0,0609	0,39	0,0126	0,0136	0,88	0,0055	0,0063	0,96	0,0084	0,0066	0,65
A.T.	Median	0,0578	0,0582		0,0395	0,0398		0,01	0,0081		0,0047	0,0032		0,0058	0,0044	
	Min.	0,0295	0,0227		0,0157	0,0114		0,0067	0,0048		0,0021	0,0023		0,0029	0,0029	
	Max.	0,0866	0,098	0,59	0,053	0,0689	0,86	0,0146	0,0125	0,11	0,0075	0,0055	0,21	0,0074	0,007	0,37
A.T.SF	Median	0,0413	0,0414		0,0224	0,0239		0,0091	0,0082		0,0039	0,0035		0,0034	0,0033	
	Min.	0,0176	0,0265		0,0104	0,0175		0,0033	0,0039		0,0012	0,0017		0,0014	0,0017	
	Max.	0,0784	0,0843	0,24	0,0374	0,0398	0,20	0,0247	0,0266	0,65	0,0064	0,0073	0,44	0,0058	0,0064	0,24
A.T.A	Median	0,1428	0,0907		0,0901	0,0592		0,0162	0,0106		0,005	0,0036		0,0046	0,0039	
	Min.	0,0324	0,0196		0,017	0,0093		0,0074	0,0048		0,0027	0,0019		0,0024	0,0018	
	Max.	0,1893	0,1394	0,01	0,1439	0,1132	0,01	0,0344	0,0193	0,02	0,0108	0,0068	0,02	0,0134	0,0075	0,01
K.T	Median	0,0519	0,0551		0,0289	0,027		0,0113	0,0134		0,0042	0,0049		0,0048	0,0052	
	Min.	0,0148	0,0228		0,0095	0,0153		0,0026	0,0033		0,0006	0,0007		0,0008	0,001	
	Max.	0,0818	0,0825	0,33	0,0456	0,0469	0,44	0,0158	0,018	0,20	0,0083	0,0081	0,17	0,0069	0,0077	0,05
K.T.SF	Median	0,0677	0,0855		0,036	0,0505		0,0132	0,0155		0,0066	0,0062		0,0064	0,0066	
	Min.	0,0268	0,0318		0,0133	0,0183		0,0061	0,0057		0,0023	0,0021		0,0031	0,0029	
	Max.	0,1648	0,1843	0,03	0,1161	0,1443	0,047	0,0207	0,0246	0,24	0,0102	0,01	0,33	0,0103	0,0099	0,51
K.T.A	Median	0,0772	0,0899		0,0431	0,0599		0,0144	0,0151		0,0061	0,0058		0,0064	0,0063	
	Min.	0,0293	0,0552		0,0185	0,0381		0,005	0,0084		0,0022	0,003		0,0019	0,0028	
	Max.	0,1484	1,0835	0,075	0,1067	0,5625	0,046	0,0203	0,1238	0,25	0,0082	0,0627	0,75	0,0079	0,0907	0,75

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir

Gruplar: kontrol:Ko., Akut travma: A:T.; Akut travma+serum fizyolojik: A.T.SF; Akut travma +apelin 13 : A.T.A; Kronik travma : K.T;

Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: T.P : total power; Delta P. delta power; Teta P.: Teta power; Alfa P.: Alfa power; Beta P: Beta power

Tüm gruplar tablo 1 de kendi içerisinde elektrotların kafa tası üzerinde yerleşim bölgelerine göre kıyaslandığında birinci gün kayıtlarında A.T.A grubunda T.P ($p=0,01$), Delta P. ($p=0,01$), Teta P. ($p=0,02$), Alfa P. ($p=0,02$) ve Beta P. ($0,01$) sağ hemisfer değerleri sol hemisfer değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak K.T.SF grubunda ise T.P ($p=0,03$), Delta P ($p=0,047$), sol hemisfer değerleri sağ hemisfere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. K.T.A grubunda K.T.SF grubuna benzer şekilde Delta P. ($p=0,046$) sol hemisfer değeri sağ hemisfer değerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 1. Günde Değişimi

		Delta Rö. P			Teta Rö.P.			Alfa Rö. P.			Beta Rö. P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
Ko.	Median	0,575	0,555		0,2	0,2		0,075	0,08		0,09	0,11	
	Min.	0,41	0,45		0,15	0,15		0,05	0,05		0,05	0,06	
	Max.	0,73	0,71	0,33	0,24	0,26	0,17	0,12	0,11	1,00	0,19	0,16	0,51
A.T.	Median	0,62	0,62		0,17	0,14		0,08	0,06		0,08	0,08	
	Min.	0,46	0,44		0,14	0,12		0,04	0,04		0,05	0,05	
	Max.	0,68	0,73	0,95	0,23	0,22	0,16	0,11	0,11	0,39	0,15	0,18	0,23
A.T.SF	Median	0,53	0,56		0,21	0,205		0,09	0,09		0,08	0,09	
	Min.	0,48	0,47		0,17	0,15		0,06	0,06		0,06	0,07	
	Max.	0,61	0,66	0,12	0,31	0,32	0,20	0,11	0,1	0,24	0,1	0,1	0,10
A.T.A	Median	0,63	0,65		0,18	0,15		0,06	0,05		0,07	0,06	
	Min.	0,52	0,47		0,09	0,09		0,03	0,03		0,02	0,03	
	Max.	0,81	0,81	0,43	0,24	0,25	0,67	0,09	0,1	0,89	0,1	0,11	0,79
K.T	Median	0,565	0,525		0,205	0,22		0,08	0,085		0,09	0,095	
	Min.	0,46	0,45		0,16	0,14		0,04	0,03		0,05	0,04	
	Max.	0,64	0,67	0,09	0,27	0,28	0,40	0,1	0,12	0,08	0,12	0,14	0,16
K.T.SF	Median	0,535	0,58		0,215	0,185		0,09	0,08		0,095	0,08	
	Min.	0,48	0,52		0,13	0,09		0,06	0,04		0,06	0,04	
	Max.	0,7	0,78	0,07	0,23	0,23	0,08	0,11	0,11	0,046	0,13	0,11	0,04
K.T.A	Median	0,61	0,665		0,185	0,15		0,08	0,06		0,07	0,06	
	Min.	0,51	0,52		0,14	0,11		0,05	0,05		0,05	0,05	
	Max.	0,72	0,71	0,46	0,22	0,19	0,08	0,08	0,07	0,04	0,11	0,13	0,89

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar: kontrol:Ko., Akut travma: A:T.; Akut travma+serum fizyolojik: A.T.SF; Akut travma +apelin 13: A.T.A; Kronik travma : K.T; Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: T.P : total power; Delta Rö.P. delta rölatif power; Teta Rö.P.: Teta rölatif power; Alfa Rö.P.: Alfa rölatif power; Beta Rö.P: Beta rölatif power

Gruplar kendi içerisinde Tablo 2 de elektrotların kafatası üzerinde yerleşim bölgelerine göre kıyaslandığında birinci gün rölatif değerlerinde K.T.SF grubu Alfa Rö. P ($p=0,046$) ve Beta Rö P. ($p=0,04$) sağ hemisfer değerlerinin sola göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu duruma benzer olarak K.T.A grubunda da Alfa Rö. P.(0,04) sağ hemisfer ile sol hemisfer arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 3. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametrelerinin 2. Günde Değişimi

		T.P			DELTA P.			Teta P.			Alfa P.			Beta P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
Ko.	Median	0,0322	0,0315		0,0157	0,0153		0,0078	0,0081		0,0038	0,003		0,0043	0,0044	
	Min.	0,0141	0,0249		0,0072	0,0117		0,003	0,0044		0,0011	0,0015		0,0018	0,0026	
	Max.	0,0569	0,0492	0,86	0,0296	0,0265	0,95	0,0128	0,011	0,44	0,0049	0,005	0,14	0,0072	0,0067	0,86
A.T.	Median	0,0381	0,0302		0,0175	0,0161		0,0102	0,0065		0,004	0,0029		0,0048	0,0034	
	Min.	0,0219	0,0201		0,0107	0,0086		0,0054	0,0048		0,0012	0,0015		0,0018	0,0024	
	Max.	0,0573	0,0388	0,05	0,0305	0,0186	0,21	0,0119	0,009	0,02	0,0064	0,0048	0,03	0,0091	0,0066	0,05
A.T.SF	Median	0,0398	0,0437		0,0205	0,024		0,0073	0,0081		0,0031	0,0038		0,0031	0,004	
	Min.	0,0209	0,0217		0,0111	0,0099		0,0052	0,006		0,0013	0,0014		0,0016	0,0019	
	Max.	0,0754	0,1306	0,047	0,0414	0,0781	0,047	0,0224	0,0236	0,33	0,0094	0,0121	0,24	0,0074	0,0095	0,14
A.T.A	Median	0,0865	0,0644		0,0453	0,0375		0,0173	0,0119		0,0079	0,0045		0,0071	0,0043	
	Min.	0,0201	0,0135		0,0103	0,006		0,0045	0,0036		0,0013	0,001		0,0018	0,0016	
	Max.	0,1313	0,0997	0,01	0,083	0,0681	0,05	0,0256	0,0164	0,01	0,0126	0,008	0,01	0,0195	0,0133	0,01
K.T	Median	0,0414	0,0462		0,02	0,0217		0,0097	0,0108		0,0041	0,004		0,0042	0,0047	
	Min.	0,0225	0,0298		0,0097	0,0135		0,0068	0,0088		0,0015	0,0023		0,0022	0,0027	
	Max.	0,076	0,0928	0,24	0,0417	0,0375	0,33	0,0183	0,0226	0,07	0,0111	0,0133	0,14	0,0102	0,0148	0,047
K.T.SF	Median	0,0402	0,0464		0,0218	0,026		0,0079	0,0085		0,0033	0,0039		0,0044	0,0046	
	Min.	0,0257	0,028		0,0111	0,0168		0,0053	0,0048		0,0019	0,0018		0,0034	0,0028	
	Max.	0,082	0,0799	0,51	0,0464	0,042	0,33	0,0158	0,0162	0,65	0,008	0,0088	0,96	0,0073	0,0084	0,88
K.T.A	Median	0,0538	0,0437		0,027	0,0213		0,0111	0,0119		0,0054	0,0055		0,0052	0,006	
	Min.	0,0233	0,0307		0,0147	0,0181		0,0045	0,0064		0,001	0,0014		0,0014	0,0017	
	Max.	0,0816	0,121	0,89	0,0429	0,0771	0,89	0,0176	0,0203	0,69	0,0083	0,0076	0,69	0,0102	0,0095	0,89

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. p< 0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir

Gruplar: kontrol:Ko., Akut travma: A.T.; Akut travma+serum fizyolojik: A.T.SF; Akut travma +apelin 13 : A.T.A; Kronik travma : K.T; Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: T.P : total power; Delta P. delta power; Teta P.: Teta power; Alfa P.: Alfa power; Beta P: Beta power

Gruplar kendi içerisinde elektrotların kafatası üzerinde yerleşim bölgelerine göre kıyaslandığı 2. gün de A.T grubunda Teta P (p=0,02) ve Alfa P (p=0,03) sol hemisferde sağa oranla anlamlı derece de düşük olduğu görülmektedir. A.T.SF grubunda ise T.P (p=0,047) ve Delta P (p=0,047) değerleri sağ hemisferde sola göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. A.T.A grubuna bakıldığında T.P.(p=0,01), Teta P.(p=0,01), Alfa P.(p=0,01) ve Beta P. (p=0,01) sonuçları sağ hemisferde sol hemisfere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aksine K.T grubu 2. Gün değerlerine bakıldığında Beta P.(p=0,047) sol hemisfer verilerinin sağa göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer gruplarda ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 2. Gün Değişimi

		Delta Rö. P			Teta Rö.P.			Alfa Rö. P.			Beta Rö. P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p değ.	R	L	p
Ko.	Median	0,5	0,49		0,23	0,22		0,09	0,09		0,13	0,12	
	Min.	0,42	0,41		0,2	0,17		0,08	0,06		0,09	0,1	
	Max.	0,52	0,6	0,44	0,27	0,29	0,57	0,13	0,13	0,12	0,17	0,18	0,67
A.T.	Median	0,48	0,47		0,24	0,23		0,11	0,11		0,13	0,15	
	Min.	0,39	0,43		0,19	0,17		0,06	0,06		0,08	0,1	
	Max.	0,54	0,57	0,59	0,28	0,29	0,44	0,14	0,15	0,89	0,19	0,17	0,65
A.T.SF	Median	0,515	0,535		0,22	0,2		0,095	0,085		0,095	0,095	
	Min.	0,42	0,43		0,12	0,05		0,04	0,02		0,04	0,02	
	Max.	0,71	0,6	0,51	0,3	0,33	0,17	0,13	0,14	0,13	0,13	0,13	0,76
A.T.A	Median	0,54	0,58		0,21	0,19		0,07	0,07		0,09	0,09	
	Min.	0,51	0,45		0,15	0,13		0,05	0,04		0,05	0,04	
	Max.	0,63	0,71	0,18	0,26	0,27	0,16	0,1	0,1	0,07	0,15	0,13	0,72
K.T	Median	0,495	0,455		0,245	0,245		0,09	0,095		0,105	0,12	
	Min.	0,43	0,4		0,18	0,18		0,07	0,05		0,09	0,09	
	Max.	0,59	0,58	0,01	0,33	0,33	0,07	0,15	0,14	0,58	0,14	0,16	0,07
K.T.SF	Median	0,515	0,525		0,215	0,195		0,095	0,09		0,115	0,105	
	Min.	0,43	0,47		0,16	0,12		0,06	0,05		0,08	0,07	
	Max.	0,63	0,72	0,22	0,24	0,23	0,21	0,14	0,12	0,34	0,14	0,12	0,16
K.T.A	Median	0,54	0,54		0,205	0,21		0,09	0,09		0,1	0,1	
	Min.	0,47	0,42		0,16	0,15		0,04	0,04		0,06	0,06	
	Max.	0,63	0,64	1	0,26	0,27	0,45	0,12	0,13	1	0,12	0,14	0,79

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. p< 0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar: kontrol:Ko., Akut travma: A.T.; Akut travma+serum fizyolojik: A.T.SF; Akut travma +apelin 13: A.T.A;

Kronik travma : K.T; Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: T.P : total power; Delta Rö.P. delta rölatif power; Teta Rö.P.: Teta rölatif power; Alfa Rö.P.:

Alfa rölatif power; Beta Rö.P: Beta rölatif power

İkinci Gün EEG dalgalarına ait rölatif değerler incelendiğinde yalnızca K.T grubuna ait Delta Rö. P (p=0,01) değerinin sağ hemisferde sola göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer gruplarda tüm parametreler istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edilememiştir.

Tablo 5. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametrelerinin 3. Günde Değişimi

		T.P			Delta P.			Teta P.			Alfa P.			Beta P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
Ko.	Median	0,0334	0,0326		0,0142	0,0142		0,008	0,0081		0,0038	0,0031		0,0049	0,0049	
	Min.	0,0198	0,0169		0,0074	0,0076		0,0041	0,0036		0,0018	0,0014		0,0032	0,0027	
	Max.	0,0521	0,051	0,67	0,0276	0,0246	0,78	0,0122	0,0121	0,48	0,0069	0,0066	0,12	0,0096	0,0082	0,78
A.T.	Median	0,0398	0,0347		0,0199	0,0208		0,0092	0,0081		0,0036	0,0036		0,0041	0,0041	
	Min.	0,0206	0,0176		0,0085	0,0079		0,0044	0,0032		0,0017	0,0011		0,0026	0,002	
	Max.	0,0521	0,0582	0,51	0,0221	0,0293	0,86	0,0126	0,0133	0,44	0,0072	0,0052	0,21	0,0073	0,0074	0,51
A.T.SF	Median	0,0448	0,0464		0,024	0,028		0,0094	0,0105		0,0033	0,0042		0,0037	0,0044	
	Min.	0,0133	0,0101		0,0074	0,0057		0,0028	0,0019		0,0008	0,0006		0,0013	0,0011	
	Max.	0,072	0,083	0,44	0,0403	0,0384	0,39	0,0236	0,0285	0,44	0,008	0,0102	0,17	0,0069	0,0092	0,11
A.T.A	Median	0,0713	0,0465		0,0357	0,0259		0,015	0,009		0,0052	0,0038		0,0061	0,004	
	Min.	0,0317	0,0228		0,015	0,0107		0,0073	0,0042		0,0026	0,0015		0,0036	0,0022	
	Max.	0,094	0,077	0,01	0,0505	0,033	0,01	0,0233	0,018	0,01	0,014	0,011	0,01	0,012	0,011	0,03
K.T	Median	0,0499	0,0471		0,0237	0,0239		0,0128	0,0116		0,0049	0,0046		0,0064	0,0057	
	Min.	0,0198	0,0343		0,0115	0,0158		0,0046	0,0074		0,0012	0,0021		0,0016	0,0027	
	Max.	0,0663	0,0745	0,33	0,033	0,0306	0,80	0,0153	0,0186	0,24	0,0083	0,0104	0,09	0,008	0,0104	0,09
K.T.SF	Median	0,0407	0,0469		0,0211	0,0242		0,0092	0,0095		0,0041	0,0045		0,0051	0,005	
	Min.	0,0257	0,0226		0,0106	0,0107		0,0054	0,0051		0,0022	0,0023		0,0034	0,003	
	Max.	0,0647	0,074	0,58	0,0361	0,0421	0,58	0,0149	0,0162	0,96	0,0083	0,0106	0,65	0,008	0,0102	0,72
K.T.A	Median	0,0488	0,0579		0,0245	0,0293		0,0118	0,0116		0,0048	0,0045		0,006	0,0057	
	Min.	0,036	0,0347		0,0181	0,0167		0,0086	0,0074		0,0021	0,0037		0,0028	0,0042	
	Max.	0,0862	0,1203	0,75	0,0482	0,0784	0,75	0,0177	0,0194	0,92	0,0068	0,0075	0,75	0,0092	0,0098	0,46

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. p< 0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir

Gruplar: kontrol:Ko., Akut travma: A.T.; Akut travma+serum fizyolojik: A.T.SF; Akut travma +apelin 13 : A.T.A; Kronik travma : K.T;

Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: T.P : total power; Delta P. delta power; Teta P.: Teta power; Alfa P.: Alfa power; Beta P: Beta power

Tüm gruplarda Tablo 5 de görüldüğü gibi üçüncü günde kayıt elektrotlarının yerleştirildiği hemisfere göre EEG parametreleri değerlendirildiğinde A.T.A grubunda T.P (p=0,01), Delta P (p=0,01) , Teta P (p=0,01). Alfa P. (p=0,01) ve Beta P (0,03) grubunda sol hemisfer değerlerinin sağ hemisfere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Tablo 6. Tüm Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 3. Günde Değişimi

		Delta Rö. P			Teta Rö.P.			Alfa Rö. P.			Beta Rö. P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p değ.	R	L	p
Ko.	Median	0,49	0,47		0,22	0,22		0,11	0,11		0,15	0,15	
	Min.	0,34	0,39		0,17	0,18		0,07	0,08		0,11	0,12	
	Max.	0,59	0,54	0,78	0,3	0,29	0,86	0,16	0,14	0,73	0,2	0,17	1,00
A.T.	Median	0,46	0,5		0,23	0,22		0,1	0,09		0,13	0,12	
	Min.	0,4	0,36		0,14	0,15		0,05	0,06		0,09	0,1	
	Max.	0,65	0,63	0,26	0,32	0,24	0,27	0,16	0,17	0,12	0,16	0,18	0,83
A.T.SF	Median	0,545	0,56		0,22	0,195		0,08	0,08		0,09	0,09	
	Min.	0,4	0,37		0,14	0,15		0,05	0,05		0,06	0,06	
	Max.	0,7	0,68	0,41	0,33	0,34	0,15	0,14	0,15	1,00	0,13	0,14	0,76
A.T.A	Median	0,5	0,53		0,23	0,21		0,08	0,09		0,1	0,1	
	Min.	0,44	0,43		0,2	0,14		0,06	0,06		0,07	0,08	
	Max.	0,57	0,57	0,59	0,31	0,28	0,07	0,14	0,14	1,00	0,13	0,14	0,26
K.T	Median	0,49	0,465		0,23	0,25		0,1	0,1		0,11	0,125	
	Min.	0,45	0,41		0,17	0,21		0,06	0,06		0,07	0,08	
	Max.	0,58	0,59	0,11	0,28	0,3	0,08	0,13	0,14	0,04	0,13	0,14	0,03
K.T.SF	Median	0,53	0,495		0,21	0,215		0,095	0,1		0,115	0,11	
	Min.	0,41	0,42		0,17	0,14		0,07	0,06		0,09	0,09	
	Max.	0,61	0,63	0,72	0,26	0,33	0,78	0,13	0,14	0,92	0,15	0,15	1,00
K.T.A	Median	0,52	0,555		0,21	0,2		0,09	0,085		0,11	0,1	
	Min.	0,46	0,46		0,18	0,16		0,06	0,06		0,08	0,08	
	Max.	0,59	0,65	0,34	0,27	0,29	0,6	0,1	0,11	0,67	0,14	0,16	0,34

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. p< 0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar: kontrol:Ko., Akut travma: A.T.; Akut travma+serum fizyolojik: A.T.SF; Akut travma +apelin 13: A.T.A;

Kronik travma : K.T; Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: Delta Rö.P. delta rölatif power; Teta Rö.P.: Teta rölatif power; Alfa Rö.P.: Alfa rölatif power;

Beta Rö.P: Beta rölatif power

Üçüncü güne ait EEG parametrelerinin rölatif değerleri incelendiğinde tablo 6'dan da anlaşılacağı üzere yalnızca K.T grubuna ait Alfa Rö.P (p=0,04)ve Beta rölatif P(0,03) değerlerinde farklılık tespit edilmiştir.

Tablo 7. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Değerlerinin 7. Günde Değişimi

		T.P			Delta P.			Teta P.			Alfa P.			Beta P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
K.T	Median	0,0473	0,0557		0,0219	0,0232		0,0103	0,0121		0,0052	0,0062		0,0058	0,0066	
	Min.	0,0283	0,0362		0,0132	0,0172		0,0062	0,0085		0,0032	0,0035		0,0043	0,0045	
	Max.	0,0749	0,0691	0,58	0,0384	0,0329	0,88	0,0164	0,0164	0,24	0,0119	0,0114	0,51	0,0102	0,0099	0,20
K.T.SF	Median	0,0391	0,04		0,0176	0,0196		0,0089	0,0096		0,0042	0,0045		0,0051	0,0052	
	Min.	0,0195	0,0272		0,0078	0,0131		0,0048	0,005		0,0028	0,0025		0,0034	0,0031	
	Max.	0,0585	0,0527	0,86	0,0406	0,0296	0,95	0,0124	0,0118	0,86	0,0074	0,0072	0,86	0,0075	0,0078	0,86
K.T.A	Median	0,0483	0,0435		0,0217	0,0192		0,0123	0,0112		0,0045	0,0051		0,0057	0,0068	
	Min.	0,0282	0,0336		0,0126	0,0118		0,0074	0,0084		0,0028	0,0037		0,0044	0,0045	
	Max.	0,0729	0,0654	0,72	0,0354	0,0281	1,00	0,021	0,0134	1,00	0,0111	0,0085	0,72	0,0102	0,008	0,14

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar: kontrol: K.T; Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: T.P : total power; Delta P. delta power; Teta P.: Teta power; Alfa P.: Alfa power; Beta P: Beta power

Yedinci güne ait EEG parametrelerinin değerleri incelendiğinde tablo 7’ den de anlaşılacağı üzere istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 8. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 7. Günde Değişimi

		Delta Rö. P			Teta Rö.P.			Alfa Rö. P.			Beta Rö. P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
K.T	Median	0,47	0,445		0,23	0,235		0,11	0,115		0,135	0,14	
	Min.	0,37	0,4		0,17	0,19		0,09	0,09		0,1	0,11	
	Max.	0,58	0,56	0,11	0,25	0,26	0,15	0,18	0,16	0,60	0,17	0,17	0,34
K.T.SF	Median	0,45	0,5		0,23	0,23		0,11	0,1		0,15	0,13	
	Min.	0,39	0,4		0,12	0,18		0,05	0,09		0,08	0,1	
	Max.	0,69	0,56	0,55	0,28	0,3	0,93	0,15	0,15	0,52	0,17	0,16	0,50
K.T.A	Median	0,45	0,435		0,25	0,255		0,11	0,12		0,135	0,12	
	Min.	0,36	0,35		0,22	0,2		0,06	0,1		0,09	0,1	
	Max.	0,49	0,46	0,46	0,37	0,26	0,28	0,16	0,15	1,00	0,18	0,15	0,26

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar: kontrol: K.T; Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: Delta Rö.P. delta rölatif power; Teta Rö.P.: Teta rölatif power; Alfa Rö.P.: Alfa rölatif power; Beta Rö.P: Beta rölatif power

Tüm kronik gruplarda kayıt elektrotlarının yerleştirildiği hemisfere göre EEG parametreleri rölatif değerlerinin yedinci güne değerleri incelendiğinde tablo 8’ den de anlaşılacağı üzere istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir($p > 0,05$).

Tablo 9. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Değerlerinin 14. Günde Değişimi

		T.P			Delta P.			Teta P.			Alfa P.			Beta P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
K.T	Median	0,0358	0,0361		0,0178	0,0165		0,0082	0,0084		0,0033	0,0038		0,004	0,0044	
	Min.	0,0103	0,0123		0,0064	0,0072		0,0015	0,0016		0,0007	0,0007		0,0008	0,0009	
	Max.	0,0578	0,0652	0,89	0,0305	0,0331	0,78	0,0134	0,0167	0,40	0,007	0,0056	0,40	0,0065	0,0065	0,40
K.T.SF	Median	0,0333	0,0299		0,0156	0,0146		0,0068	0,007		0,0032	0,0033		0,0038	0,004	
	Min.	0,0163	0,0234		0,0086	0,013		0,003	0,0034		0,0014	0,0016		0,0021	0,0022	
	Max.	0,0678	0,0966	0,58	0,0286	0,0524	0,58	0,0155	0,0199	0,78	0,0081	0,0097	0,67	0,0091	0,0096	0,89
K.T.A	Median	0,0373	0,0325		0,0172	0,0157		0,0078	0,006		0,0045	0,003		0,0049	0,0034	
	Min.	0,014	0,0107		0,0061	0,0047		0,0037	0,0029		0,001	0,0007		0,0017	0,0013	
	Max.	0,0575	0,0402	0,72	0,0265	0,0198	0,72	0,017	0,0075	0,27	0,0056	0,0048	0,07	0,0064	0,0056	0,27

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar: kontrol: K.T; Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: T.P : total power; Delta P. delta power; Teta P.: Teta power; Alfa P.: Alfa power; Beta P: Beta power

14. güne ait EEG parametrelerinin değerleri incelendiğinde tablo 9'dan da anlaşılacağı üzere istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 10. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 14. Günde Değişimi

		Delta Rö. P			Teta Rö.P.			Alfa Rö. P.			Beta Rö. P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
K.T	Median	0,495	0,48		0,2	0,225		0,095	0,095		0,11	0,12	
	Min.	0,44	0,43		0,14	0,13		0,07	0,06		0,08	0,08	
	Max.	0,62	0,58	0,04	0,29	0,28	0,17	0,13	0,14	0,26	0,14	0,14	0,08
K.T.SF	Median	0,47	0,5		0,23	0,215		0,11	0,1		0,13	0,125	
	Min.	0,42	0,45		0,17	0,14		0,07	0,06		0,09	0,08	
	Max.	0,53	0,62	0,09	0,24	0,26	0,17	0,12	0,13	0,48	0,16	0,14	0,11
K.T.A	Median	0,46	0,485		0,22	0,195		0,1	0,09		0,12	0,115	
	Min.	0,41	0,44		0,19	0,17		0,07	0,07		0,1	0,1	
	Max.	0,57	0,49	0,1	0,3	0,27	0,18	0,14	0,12	0,10	0,15	0,14	0,18

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar: kontrol: K.T; Kronik travma + serum fizyolojik:K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: Delta Rö.P. delta rölatif power; Teta Rö.P.: Teta rölatif power; Alfa Rö.P.: Alfa rölatif power; Beta Rö.P: Beta rölatif power

Tüm kronik gruplarda kayıt elektrotlarının yerleştirildiği hemisfere göre EEG parametrelerinin on dördüncü gündeki rölatif değerleri incelendiğinde tablo 10'dan da anlaşılacağı üzere istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 11. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Değerlerinin 21. Günde Değişimi

		T.P			Delta P.			Teta P.			Alfa P.			Beta P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
K.T	Median	0,0198	0,0259		0,0104	0,0134		0,0042	0,0052		0,0019	0,0023		0,0024	0,0035	
	Min.	0,0147	0,0124		0,0075	0,0067		0,0026	0,0022		0,0011	0,0011		0,0019	0,0013	
	Max.	0,0772	0,09	0,14	0,0514	0,0595	0,14	0,0124	0,0138	0,22	0,0051	0,0061	0,14	0,0049	0,0058	0,35
K.T.SF	Median	0,0257	0,0313		0,011	0,0149		0,0064	0,007		0,0034	0,0036		0,0037	0,0038	
	Min.	0,0164	0,0068		0,009	0,0035		0,003	0,0013		0,0015	0,0006		0,0017	0,0008	
	Max.	0,0847	0,1331	0,46	0,0296	0,0692	0,46	0,0208	0,0252	0,25	0,013	0,0163	0,60	0,014	0,016	0,46
K.T.A	Median	0,0346	0,0222		0,0156	0,0118		0,0095	0,0046		0,0032	0,002		0,004	0,0021	
	Min.	0,0271	0,0222		0,013	0,0118		0,0066	0,0046		0,0027	0,002		0,0031	0,0021	
	Max.	0,042	0,0222	1,00	0,0183	0,0118	1,00	0,0124	0,0046	1,00	0,0037	0,002	1,00	0,0049	0,0021	1,00

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar: kontrol: K.T; Kronik travma + serum fizyolojik: K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: T.P : total power; Delta P. delta power; Teta P.: Teta power; Alfa P.: Alfa power; Beta P: Beta power

21. güne ait EEG parametrelerinin değerleri incelendiğinde tablo 11’den de anlaşılacağı üzere istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 12. Tüm Kronik Gruplarda Kayıt Elektrotlarının Yerleştirildiği Hemisfere Göre EEG Parametreleri Rölatif Değerlerinin 21. Günde Değişimi

		Delta Rö. P			Teta Rö.P.			Alfa Rö. P.			Beta Rö. P.		
		R	L	p	R	L	p	R	L	p	R	L	p
K.T	Median	0,54	0,54		0,21	0,2		0,08	0,09		0,1	0,1	
	Min.	0,51	0,52		0,16	0,15		0,07	0,07		0,06	0,06	
	Max.	0,67	0,66	0,79	0,21	0,22	0,85	0,1	0,09	1,00	0,13	0,13	0,32
K.T.SF	Median	0,43	0,495		0,235	0,21		0,13	0,12		0,125	0,12	
	Min.	0,35	0,42		0,18	0,19		0,09	0,09		0,1	0,11	
	Max.	0,55	0,54	0,34	0,26	0,25	0,68	0,15	0,13	0,10	0,16	0,14	0,26
K.T.A	Median	0,46	0,53		0,27	0,21		0,095	0,09		0,115	0,1	
	Min.	0,44	0,53		0,24	0,21		0,09	0,09		0,11	0,1	
	Max.	0,48	0,53	1,00	0,3	0,21	1,00	0,1	0,09	1,00	0,12	0,1	1,00

R: sağ hemisfer, L sol hemisfer. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar: kontrol: K.T; Kronik travma + serum fizyolojik: K.T.SF; Kronik travma +apelin 13: K.T.A

EEG parametreleri: Delta Rö.P. delta rölatif power; Teta Rö.P.: Teta rölatif power; Alfa Rö.P.: Alfa rölatif power; Beta Rö.P: Beta rölatif power

Tüm kronik gruplarda kayıt elektrotlarının yerleştirildiği hemisfere göre EEG parametrelerinin yirmi birinci gündeki rölatif değerleri incelendiğinde tablo 12’ den de anlaşılacağı üzere istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).

6.1.1.2. Kafa Travması Modelinde Tüm Elektroensefalografik Verilerin Gruplar Arasında Kıyaslanması

Kafa travması modelinde farklı gruplarda aynı beyin bölgelerinden alınan EEG parametreleri kıyaslanmıştır.

Tablo 13. Tüm Grupların 1. Güne Ait Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p *	gruplar arası p değeri **
		sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin		
TP	Median	0,0474	0,0578	0,0413	0,1428	0,0519	0,0677	0,0772	0,021	a=b=c=e=f=g, a=d, b=d, c<d , d=e=f=g
	Min.	0,0239	0,0295	0,0176	0,0324	0,0148	0,0268	0,0293		
	Max.	0,0821	0,0866	0,0784	0,1893	0,0818	0,1648	0,1484		
Delta P	Median	0,0246	0,0395	0,0224	0,0901	0,0289	0,036	0,0431	0,021	a=b=c=e=f=g, a=d, b=d, c<d , d=e=f=g
	Min.	0,0121	0,0157	0,0104	0,017	0,0095	0,0133	0,0185		
	Max.	0,0571	0,053	0,0374	0,1439	0,0456	0,1161	0,1067		
Teta P	Median	0,0089	0,01	0,0091	0,0162	0,0113	0,0132	0,0144	0,071	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0055	0,0067	0,0033	0,0074	0,0026	0,0061	0,005		
	Max.	0,0126	0,0146	0,0247	0,0344	0,0158	0,0207	0,0203		
Alfa P	Median	0,0037	0,0047	0,0039	0,005	0,0042	0,0066	0,0061	0,124	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0017	0,0021	0,0012	0,0027	0,0006	0,0023	0,0022		
	Max.	0,0055	0,0075	0,0064	0,0108	0,0083	0,0102	0,0082		
Beta P	Median	0,0045	0,0058	0,0034	0,0046	0,0048	0,0064	0,0064	0,62	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0022	0,0029	0,0014	0,0024	0,0008	0,0031	0,0019		
	Max.	0,0084	0,0074	0,0058	0,0134	0,0069	0,0103	0,0079		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Tüm gruplar tablo 13 de görüldüğü gibi 1. güne ait sağ hemisferden elde edilen EEG parametreleri açısından kıyaslandığında A.T.A grubunun T.P değerinin A.T.SF grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($c < d$ için p değeri = 0,045). Ayrıca A.T.A grubu A.T.SF grubu ile Delta P değeri açısından kıyaslandığında delta P değerinin A.T.A grubunda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($c < d$ için p değeri = 0,040).

Tablo 14. Tüm Grupların 1. Güne Ait Sağ Hemisferden Elde Edilen EEG Rölatif Değerlerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p [*]	gruplar arası p değeri ^{**}
		sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin		
DeltaRö.P	Median	0,58	0,62	0,53	0,63	0,57	0,535	0,61	0,143	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,41	0,46	0,48	0,52	0,46	0,48	0,51		
	Max.	0,73	0,68	0,61	0,81	0,64	0,7	0,72		
TetaRö.P	Median	0,2	0,17	0,21	0,18	0,205	0,215	0,185	0,115	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,15	0,14	0,17	0,09	0,16	0,13	0,14		
	Max.	0,24	0,23	0,31	0,24	0,27	0,23	0,22		
AlfaRö.P	Median	0,08	0,08	0,09	0,06	0,08	0,09	0,08	0,85	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,05	0,04	0,06	0,03	0,04	0,06	0,05		
	Max.	0,12	0,11	0,11	0,09	0,1	0,11	0,08		
BetaRö.P	Median	0,09	0,08	0,08	0,07	0,09	0,095	0,07	0,263	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,05	0,05	0,06	0,02	0,05	0,06	0,05		
	Max.	0,19	0,15	0,1	0,10	0,12	0,13	0,11		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Tablo 14’ de görüldüğü gibi tüm gruplar 1. Güne ait sağ hemisfer EEG dalgalarına ait rölatif değerler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Tablo 15. Tüm Grupların 1. Güne Ait Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p *	gruplar arası p değeri **
		sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin		
TP	Median	0,0462	0,0582	0,0414	0,0907	0,0551	0,0855	0,0899	0,013	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0145	0,0227	0,0265	0,0196	0,0228	0,0318	0,0552		
	Max.	0,09	0,098	0,0843	0,1394	0,0825	0,1843	1,0835		
Delta P	Median	0,0256	0,0398	0,0239	0,0592	0,027	0,0505	0,0599	0,006	a=b=c=d=e=f, c<g, a=b=d=e=f=g
	Min.	0,0071	0,0114	0,0175	0,0093	0,0153	0,0183	0,0381		
	Max.	0,0609	0,0689	0,0398	0,1132	0,0469	0,1443	0,5625		
Teta P	Median	0,0093	0,0081	0,0082	0,0106	0,0134	0,0155	0,0151	0,008	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0037	0,0048	0,0039	0,0048	0,0033	0,0057	0,0084		
	Max.	0,0136	0,0125	0,0266	0,0193	0,018	0,0246	0,1238		
Alfa P	Median	0,0036	0,0032	0,0035	0,0036	0,0049	0,0062	0,0058	0,036	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0011	0,0023	0,0017	0,0019	0,0007	0,0021	0,003		
	Max.	0,0063	0,0055	0,0073	0,0068	0,0081	0,01	0,0627		
Beta P	Median	0,0049	0,0044	0,0033	0,0039	0,0052	0,0066	0,0063	0,06	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0017	0,0029	0,0017	0,0018	0,001	0,0029	0,0028		
	Max.	0,0066	0,007	0,0064	0,0075	0,0077	0,0099	0,0907		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Tüm gruplar 1. Güne ait sol hemisferden elde edilen EEG parametreleri açısından kıyaslandığında Delta P parametresi açısından karşılaştırıldığında (Tablo 6.1.1.2.3) A.K.SF grubuna ait değer K.T.A. grubuna kıyasla istatistiksel açıdan önemli derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (c<g için p değeri = 0,047).

Tablo 16. Tüm Grupların 1. Güne Ait Sol Hemisferden Elde Edilen EEG Rölatif Değerlerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g		
		sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	krus. p*	gruplar arası p değeri **
DeltaRö.P	Median	0,555	0,62	0,56	0,65	0,525	0,58	0,665	0,081	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,45	0,44	0,47	0,47	0,45	0,52	0,52		
	Max.	0,71	0,73	0,66	0,81	0,67	0,78	0,71		
TetaRö.P	Median	0,2	0,14	0,205	0,15	0,22	0,185	0,15	0,008	a=b=c=d=e=f, g<e, a=b=c=d=f=g
	Min.	0,15	0,12	0,15	0,09	0,14	0,09	0,11		
	Max.	0,26	0,22	0,32	0,25	0,28	0,23	0,19		
AlfaRö.P	Median	0,08	0,06	0,09	0,05	0,085	0,08	0,06	0,067	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,05	0,04	0,06	0,03	0,03	0,04	0,05		
	Max.	0,11	0,11	0,1	0,1	0,12	0,11	0,07		
BetaRö.P	Median	0,11	0,08	0,09	0,06	0,095	0,08	0,06	0,065	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,06	0,05	0,07	0,03	0,04	0,04	0,05		
	Max.	0,16	0,18	0,1	0,11	0,14	0,11	0,13		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF, g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Gruplar sol hemisferden elde edilen 1. Güne ait EEG rölatif değerleri açısından kıyaslandığında (tablo 16) Teta Rö P değerinin K.T grubunda K.T.A grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (g<e için p değeri = 0,031).

Tablo 17. Tüm Grupların 2. Güne Ait Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p*	gruplar arası p değeri **
		sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin		
TP	Median	0,0322	0,0381	0,0398	0,0865	0,0414	0,0402	0,0538	0,034	a=b=c=e=f=g, d=b=c=e=f=g, a<d,
	Min.	0,0141	0,0219	0,0209	0,0201	0,0225	0,0257	0,0233		
	Max.	0,0569	0,0573	0,0754	0,1313	0,076	0,082	0,0816		
Delta P	Median	0,0157	0,0175	0,0205	0,0453	0,02	0,0218	0,027	0,01	a=b=c=e=f=g, d=c=e=f=g, a<d, b<d,
	Min.	0,0072	0,0107	0,0111	0,0103	0,0097	0,0111	0,0147		
	Max.	0,0296	0,0305	0,0414	0,083	0,0417	0,0464	0,0429		
Teta P	Median	0,0078	0,0102	0,0073	0,0173	0,0097	0,0079	0,0111	0,088	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,003	0,0054	0,0052	0,0045	0,0068	0,0053	0,0045		
	Max.	0,0128	0,0119	0,0224	0,0256	0,0183	0,0158	0,0176		
Alfa P	Median	0,0038	0,004	0,0031	0,0079	0,0041	0,0033	0,0054	0,53	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0011	0,0012	0,0013	0,0013	0,0015	0,0019	0,001		
	Max.	0,0049	0,0064	0,0094	0,0126	0,0111	0,008	0,0083		
Beta P	Median	0,0043	0,0048	0,0031	0,0071	0,0042	0,0044	0,0052	0,512	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0018	0,0018	0,0016	0,0018	0,0022	0,0034	0,0014		
	Max.	0,0072	0,0091	0,0074	0,0195	0,0102	0,0073	0,0102		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Grupların 2. Güne ait sağ hemisfer parametreleri kıyaslandığında A.T.A grubu T.P parametresinin Ko. Grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (a<d için p değeri = 0,024). Tüm gruplar Delta P parametresi açısından değerlendirildiğinde ise Ko. ile A.T.A grupları ve A.T ile A.T.A grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklar olduğu tespit

edilmiştir(a<d için p değeri = 0,010 ve b<d için p değeri 0,034 tür). A.T.A grubu Delta P değerinin hem Ko. Grubu hem de A.T grubundan önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 18. Tüm Grupların 2. Güne Ait Sağ Hemisferden Elde Edilen EEG Rölatif Değerlerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p [*]	gruplar arası p değeri ^{**}
		sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin		
DeltaRö.P	Median	0,5	0,48	0,515	0,54	0,495	0,515	0,54	0,014	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,42	0,39	0,42	0,51	0,43	0,43	0,47		
	Max.	0,52	0,54	0,71	0,63	0,59	0,63	0,63		
TetaRö.P	Median	0,23	0,24	0,22	0,21	0,245	0,215	0,205	0,042	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,2	0,19	0,12	0,15	0,18	0,16	0,16		
	Max.	0,27	0,28	0,3	0,26	0,33	0,24	0,26		
AlfaRö.P	Median	0,09	0,11	0,095	0,07	0,09	0,095	0,09	0,223	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,08	0,06	0,04	0,05	0,07	0,06	0,04		
	Max.	0,13	0,14	0,13	0,1	0,15	0,14	0,12		
BetaRö.P	Median	0,13	0,13	0,095	0,09	0,105	0,115	0,1	0,002	a=b=c=e=f=g, d=c=e=f=g, d<a, d<b
	Min.	0,09	0,08	0,04	0,05	0,09	0,08	0,06		
	Max.	0,17	0,19	0,13	0,15	0,14	0,14	0,12		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,
g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.
*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Tüm grupların 2. Güne ait sağ hemisfer EEG rölatif değerleri incelendiğinde BetaRö.P sonucunun Ko. ve A.T gruplarında A.T.A grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (d<a için p değeri = 0,012 ve d<b için p değeri 0,033

tür.). Tabloda belirtilen kruskal walis değerlerlerinde anlamlılık görülen DeltaRö P ve TetaRö P değerlerinde posthoc testinde anlamlılık tespit edilememiştir.

Tablo 19. Tüm Grupların 2. Güne Ait Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p [*]	gruplar arası p değeri ^{**}
		sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin		
TP	Median	0,0315	0,0302	0,0437	0,0644	0,0462	0,0464	0,0437	0,004	a=b=c=e=f=g, d=a=c=e=f=g, b<d
	Min.	0,0249	0,0201	0,0217	0,0135	0,0298	0,028	0,0307		
	Max.	0,0492	0,0388	0,1306	0,0997	0,0928	0,0799	0,121		
Delta P	Median	0,0153	0,0161	0,024	0,0375	0,0217	0,026	0,0213	0,001	a=b, a=c=e=f=g, b=c=e=g, a<d, b<d, b<f,
	Min.	0,0117	0,0086	0,0099	0,006	0,0135	0,0168	0,0181		
	Max.	0,0265	0,0186	0,0781	0,0681	0,0375	0,042	0,0771		
Teta P	Median	0,0081	0,0065	0,0081	0,0119	0,0108	0,0085	0,0119	0,015	a=b=c=d=f=g, e=a=c=d=f=g, b<e,
	Min.	0,0044	0,0048	0,006	0,0036	0,0088	0,0048	0,0064		
	Max.	0,011	0,009	0,0236	0,0164	0,0226	0,0162	0,0203		
Alfa P	Median	0,003	0,0029	0,0038	0,0045	0,004	0,0039	0,0055	0,627	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0015	0,0015	0,0014	0,001	0,0023	0,0018	0,0014		
	Max.	0,005	0,0048	0,0121	0,008	0,0133	0,0088	0,0076		
Beta P	Median	0,0044	0,0034	0,004	0,0043	0,0047	0,0046	0,006	0,634	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0026	0,0024	0,0019	0,0016	0,0027	0,0028	0,0017		
	Max.	0,0067	0,0066	0,0095	0,0133	0,0148	0,0084	0,0095		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Gruplar, tablo 19’ da görüldüğü gibi 2. Güne ait sol hemisfer EEG parametreleri açısından kıyaslandığında A.T ve A.T.A gruplarının T.P. parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir (b<d için p değeri = 0,012). Tüm gruplar Delta P parametresi açısından değerlendirildiğinde Ko.ve A.T. Delta P değerinin A.T.A grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (a<d için p değeri = 0,045; b<d için p değeri 0,002). Ayrıca A.T ile K.T.SF grupları arasında Delta P değeri incelendiğinde A.T grubuna ait değer K.T.SF e göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (b<f için p değeri 0,035 tir). Tüm grupların 2. Gün sol hemisfer EEG dalgalarına ait kayıtlarına bakıldığında Teta P parametresinin K.T grubunda A.T grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (b<e için p değeri = 0,024 tür).

Tablo 20. Tüm Grupların 2. Güne Ait Sol Hemisferden Elde Edilen EEG Rölatif Değerlerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p*	gruplar arası p değeri**
		sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin		
DeltaRö.P	Median	0,49	0,47	0,535	0,58	0,455	0,525	0,54	0,006	a=b=c=e=f=g, d=a=c=f, g, b<d, e<d
	Min.	0,41	0,43	0,43	0,45	0,4	0,47	0,42		
	Max.	0,6	0,57	0,6	0,71	0,58	0,72	0,64		
TetaRö.P	Median	0,22	0,23	0,2	0,19	0,245	0,195	0,21	0,011	a=b=c=d=f=g, d=a=b=c=g d<e, f<e,
	Min.	0,17	0,17	0,05	0,13	0,18	0,12	0,15		
	Max.	0,29	0,29	0,33	0,27	0,33	0,23	0,27		
AlfaRö.P	Median	0,09	0,11	0,085	0,07	0,095	0,09	0,09	0,111	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,06	0,06	0,02	0,04	0,05	0,05	0,04		
	Max.	0,13	0,15	0,14	0,1	0,14	0,12	0,13		
BetaRö.P	Median	0,12	0,15	0,095	0,09	0,12	0,105	0,1	0,002	a=c=d=e=f=g, b=a=e=f=g, c<b,d<b,
	Min.	0,1	0,1	0,02	0,04	0,09	0,07	0,06		
	Max.	0,18	0,17	0,13	0,13	0,16	0,12	0,14		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Grupların 2. gün sol hemisfer kayıtları DeltaRö.P parametresi açısından değerlendirildiğinde (Tablo 20) A.T. ile A.T.A grupları ve K.T ile A.T.A arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($b < d$ için p değeri = 0,041 ve $e < d$ için p değeri 0,029 dur). TetaRö.P parametresi açısından gruplar değerlendirildiğinde A.T.A. ile K.T.SF gruplarına ait değerlerin K.T grubu değerlerinden istatistiksel olarak düşük olduğu belirlenmiştir ($d < e$ için p değeri = 0,026 ve $f < e$ için p değeri 0,025 tir). Ayrıca Beta Rö.P parametresi açısından gruplar kıyaslandığında A.T grubuna ait değerlerin A.T.A ile A.T.SF gruplarına ait değerlerden istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($c < b$ için p değeri = 0,036 ve $d < b$ için p değeri 0,007).

Tablo 21. Tüm Grupların 3. Güne Ait Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p [*]	gruplar arası p değeri ^{**}
		sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin		
TP	Median	0,0334	0,0398	0,0448	0,0713	0,0499	0,0407	0,0488	0,015	a=b=c=e=f=g, d=c=e=f=g, a<d, b<d
	Min.	0,0198	0,0206	0,0133	0,0317	0,0198	0,0257	0,036		
	Max.	0,0521	0,0521	0,072	0,094	0,0663	0,0647	0,0862		
Delta P	Median	0,0142	0,0199	0,024	0,0357	0,0237	0,0211	0,0245	0,004	a=b=c=e=f=g, d=c=e=f=g, a<d, b<d
	Min.	0,0074	0,0085	0,0074	0,015	0,0115	0,0106	0,0181		
	Max.	0,0276	0,0221	0,0403	0,0505	0,033	0,0361	0,0482		
Teta P	Median	0,008	0,0092	0,0094	0,015	0,0128	0,0092	0,0118	0,02	a=b=c=e=f=g, d=b=c=e=f=g, a<d
	Min.	0,0041	0,0044	0,0028	0,0073	0,0046	0,0054	0,0086		
	Max.	0,0122	0,0126	0,0236	0,0233	0,0153	0,0149	0,0177		
Alfa P	Median	0,0038	0,0036	0,0033	0,0052	0,0049	0,0041	0,0048	0,554	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0018	0,0017	0,0008	0,0026	0,0012	0,0022	0,0021		
	Max.	0,0069	0,0072	0,008	0,014	0,0083	0,0083	0,0068		
Beta P	Median	0,0049	0,0041	0,0037	0,0061	0,0064	0,0051	0,006	0,191	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0032	0,0026	0,0013	0,0036	0,0016	0,0034	0,0028		
	Max.	0,0096	0,0073	0,0069	0,012	0,008	0,008	0,0092		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Tablo 21 de görüldüğü gibi tüm gruplar 3. Gün sağ hemisfer EEG parametreleri açısından kıyaslandığında Ko. Grubu T.P (a<d için p değeri = 0,024), Delta P (a<d için p değeri = 0,008) ve Teta P(a<d için p değeri = 0,035tir) değerleri ile A.T grubu TP (b<d için p değeri = 0,042) ve Delta P (b<d için p değeri 0,018) değerlerinin A.T.A grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Tablo 22. Tüm Grupların 3. Güne Ait Sağ Hemisferden Elde Edilen EEG Rölatif Değerlerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p *	gruplar arası p değeri **
		sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin		
DeltaRö.P	Median	0,49	0,46	0,545	0,5	0,49	0,53	0,52	0,44	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,34	0,4	0,4	0,44	0,45	0,41	0,46		
	Max.	0,59	0,65	0,7	0,57	0,58	0,61	0,59		
TetaRö.P	Median	0,22	0,23	0,22	0,23	0,23	0,21	0,21	0,79	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,17	0,14	0,14	0,2	0,17	0,17	0,18		
	Max.	0,3	0,32	0,33	0,31	0,28	0,26	0,27		
AlfaRö.P	Median	0,11	0,1	0,08	0,08	0,1	0,095	0,09	0,46	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,07	0,05	0,05	0,06	0,06	0,07	0,06		
	Max.	0,16	0,16	0,14	0,14	0,13	0,13	0,1		
BetaRö.P	Median	0,15	0,13	0,09	0,1	0,11	0,115	0,11	0,001	a=b=e=f=g, b=d, c=d=e=f=g, c<a, d<a, c<b
	Min.	0,11	0,09	0,06	0,07	0,07	0,09	0,08		
	Max.	0,2	0,16	0,13	0,13	0,13	0,15	0,14		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF, g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Tablo 22’de grupların sağ hemisferlerinden elde edilen 3. Güne ait EEG rölatif değerleri kıyaslandığında Ko. Grubu Beta Rö. P. değeri A.T.SF grubu ve A.T.A gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (c<a için p değeri = 0,001; d<a için p değeri 0,035) Ayrıca A.T grubu Beta Rö P değerinin Ko. Grubuna benzer şekilde A.T.SF grubundan yüksek olduğu tespit edilmiştir (c<b için p değeri 0,031 dir).

Tablo 23. Tüm grupların 3. Güne ait sol hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p [*]	gruplar arası p değeri ^{**}
		sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin		
TP	Median	0,0326	0,0347	0,0464	0,0465	0,0471	0,0469	0,0579	0,062	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0169	0,0176	0,0101	0,0228	0,0343	0,0226	0,0347		
	Max.	0,051	0,0582	0,083	0,077	0,0745	0,074	0,1203		
Delta P	Median	0,0142	0,0208	0,028	0,0259	0,0239	0,0242	0,0293	0,026	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0076	0,0079	0,0057	0,0107	0,0158	0,0107	0,0167		
	Max.	0,0246	0,0293	0,0384	0,033	0,0306	0,0421	0,0784		
Teta P	Median	0,0081	0,0081	0,0105	0,009	0,0116	0,0095	0,0116	0,132	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0036	0,0032	0,0019	0,0042	0,0074	0,0051	0,0074		
	Max.	0,0121	0,0133	0,0285	0,018	0,0186	0,0162	0,0194		
Alfa P	Median	0,0031	0,0036	0,0042	0,0038	0,0046	0,0045	0,0045	0,703	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0014	0,0011	0,0006	0,0015	0,0021	0,0023	0,0037		
	Max.	0,0066	0,0052	0,0102	0,011	0,0104	0,0106	0,0075		
Beta P	Median	0,0049	0,0041	0,0044	0,004	0,0057	0,005	0,0057	0,496	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,0027	0,002	0,0011	0,0022	0,0027	0,003	0,0042		
	Max.	0,0082	0,0074	0,0092	0,011	0,0104	0,0102	0,0098		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Gruplar 3. Güne ait sol hemisfer EEG parametreleri açısından kıyaslandığında Delta P. değeri kruskal walis testinde anlamlı bulunmuştur, ancak posthoc du testi uygulandığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülememiştir.

Tablo 24. Tüm Grupların 3. Güne Ait Sol Hemisferden Elde Edilen EEG Rölatif Değerlerinin Kıyaslanması

		Ko. ^a	A.T ^b	A.T.SF ^c	A.T.A ^d	K.T ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	krus. p [*]	gruplar arası p değeri ^{**}
		sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin	sol beyin		
DeltaRö.P	Median	0,47	0,5	0,56	0,53	0,465	0,495	0,555	0,224	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,39	0,36	0,37	0,43	0,41	0,42	0,46		
	Max.	0,54	0,63	0,68	0,57	0,59	0,63	0,65		
TetaRö.P	Median	0,22	0,22	0,195	0,21	0,25	0,215	0,2	0,171	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,18	0,15	0,15	0,14	0,21	0,14	0,16		
	Max.	0,29	0,24	0,34	0,28	0,3	0,33	0,29		
AlfaRö.P	Median	0,11	0,09	0,08	0,09	0,1	0,1	0,085	0,429	a=b=c=d=e=f=g
	Min.	0,08	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06	0,06		
	Max.	0,14	0,17	0,15	0,14	0,14	0,14	0,11		
BetaRö.P	Median	0,15	0,12	0,09	0,1	0,125	0,11	0,1	0,001	, b=c=d=e=f=g, a=b=e=f c<a, d<a ,g<a
	Min.	0,12	0,1	0,06	0,08	0,08	0,09	0,08		
	Max.	0,17	0,18	0,14	0,14	0,14	0,15	0,16		

a: Kontrol grubu, b: Akut travma grubu, c: Akut travma+ SF grubu, d: Akut travma + Apelin 13 grubu, e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF, g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Gruplar 3. Güne ait sol hemisferden elde edilen EEG rölatif değerleri açısından kıyaslandığında Ko. Grubuna ait BetaRö.P değerinin A.T.SF grubundan ($c < a$ için p değeri = 0,001), A.T.A grubundan ($d < a$ için p değeri 0,035) ve K.T.A grubundan ($c < b$ için p değeri 0,031 dir) istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 25. Tüm Kronik Grupların 7. Güne Ait Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Kıyaslanması

		K.T. ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g		
		sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	p değeri	Anlamlılık
TP	Median	0,0473	0,0391	0,0483	0,589	e=f=g
	Min.	0,0283	0,0195	0,0282		
	Max.	0,0749	0,0585	0,0729		
Delta P	Median	0,0219	0,0176	0,0217	0,529	e=f=g
	Min.	0,0132	0,0078	0,0126		
	Max.	0,0384	0,0406	0,0354		
Teta P	Median	0,0103	0,0089	0,0123	0,143	e=f=g
	Min.	0,0062	0,0048	0,0074		
	Max.	0,0164	0,0124	0,021		
Alfa P	Median	0,0052	0,0042	0,0045	0,493	e=f=g
	Min.	0,0032	0,0028	0,0028		
	Max.	0,0119	0,0074	0,0111		
Beta P	Median	0,0058	0,0051	0,0057	0,434	e=f=g
	Min.	0,0043	0,0034	0,0044		
	Max.	0,0102	0,0075	0,0102		
DeltaRö.P	Median	0,47	0,45	0,45	0,557	e=f=g
	Min.	0,37	0,39	0,36		
	Max.	0,58	0,69	0,49		
TetaRö.P	Median	0,23	0,23	0,25	0,088	e=f=g
	Min.	0,17	0,12	0,22		
	Max.	0,25	0,28	0,37		
AlfaRö.P	Median	0,11	0,11	0,11	0,998	e=f=g
	Min.	0,09	0,05	0,06		
	Max.	0,18	0,15	0,16		
BetaRö.P	Median	0,135	0,15	0,135	0,896	e=f=g
	Min.	0,1	0,08	0,09		
	Max.	0,17	0,17	0,18		

e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc dü testi uygulanmıştır.

Kronik travma gruplarında sağ hemisfere ait EEG parametreleri ve rölatif değerleri 7. gün değerleri temel alınarak kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 26. Tüm kronik grupların 7. Güne ait sol hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması

		K.T. ^e	K.T.SF ^f	K.T.A. ^g	p değeri	Anlamlılık
		sol beyin	sol beyin	sol beyin		
TP	Median	0,0557	0,04	0,0435	0,133	e=f=g
	Min.	0,0362	0,0272	0,0336		
	Max.	0,0691	0,0527	0,0654		
Delta P	Median	0,0232	0,0196	0,0192	0,394	e=f=g
	Min.	0,0172	0,0131	0,0118		
	Max.	0,0329	0,0296	0,0281		
Teta P	Median	0,0121	0,0096	0,0112	0,188	e=f=g
	Min.	0,0085	0,005	0,0084		
	Max.	0,0164	0,0118	0,0134		
Alfa P	Median	0,0062	0,0045	0,0051	0,096	e=f=g
	Min.	0,0035	0,0025	0,0037		
	Max.	0,0114	0,0072	0,0085		
Beta P	Median	0,0066	0,0052	0,0068	0,03	e=f=g
	Min.	0,0045	0,0031	0,0045		
	Max.	0,0099	0,0078	0,008		
DeltaRö.P	Median	0,445	0,5	0,435	0,3	e=f=g
	Min.	0,4	0,4	0,35		
	Max.	0,56	0,56	0,46		
TetaRö.P	Median	0,235	0,23	0,255	0,316	e=f=g
	Min.	0,19	0,18	0,2		
	Max.	0,26	0,3	0,26		
AlfaRö.P	Median	0,115	0,1	0,12	0,445	e=f=g
	Min.	0,09	0,09	0,1		
	Max.	0,16	0,15	0,15		
BetaRö.P	Median	0,14	0,13	0,135	0,671	e=f=g
	Min.	0,11	0,1	0,12		
	Max.	0,17	0,16	0,2		

e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Kronik travma gruplarında sol hemisfere ait EEG parametreleri ve rölatif değerleri 7. Gün değerleri temel alınarak kıyaslandığında K.T grubuna ait Beta P değeri anlamlı

bulunmuştur($p=0,03$) ancak posthoc testi sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 27. Tüm Kronik Grupların 14. Güne Ait Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin Kıyaslanması

		K.T. ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g		
		sağ beyin	sağ beyin	sağ beyin	p değeri	Anlamlılık
TP	Median	0,0358	0,0333	0,0373	0,934	e=f=g
	Min.	0,0103	0,0163	0,014		
	Max.	0,0578	0,0678	0,0575		
Delta P	Median	0,0178	0,0156	0,0172	0,843	e=f=g
	Min.	0,0064	0,0086	0,0061		
	Max.	0,0305	0,0286	0,0265		
Teta P	Median	0,0082	0,0068	0,0078	0,856	e=f=g
	Min.	0,0015	0,003	0,0037		
	Max.	0,0134	0,0155	0,017		
Alfa P	Median	0,0033	0,0032	0,0045	0,965	e=f=g
	Min.	0,0007	0,0014	0,001		
	Max.	0,007	0,0081	0,0056		
Beta P	Median	0,004	0,0038	0,0049	0,997	e=f=g
	Min.	0,0008	0,0021	0,0017		
	Max.	0,0065	0,0091	0,0064		
DeltaRö.P	Median	0,495	0,47	0,46	0,373	e=f=g
	Min.	0,44	0,42	0,41		
	Max.	0,62	0,53	0,57		
TetaRö.P	Median	0,2	0,23	0,22	0,538	e=f=g
	Min.	0,14	0,17	0,19		
	Max.	0,29	0,24	0,3		
AlfaRö.P	Median	0,095	0,11	0,1	0,734	e=f=g
	Min.	0,07	0,07	0,07		
	Max.	0,13	0,12	0,14		
BetaRö.P	Median	0,11	0,13	0,12	0,119	e=f=g
	Min.	0,08	0,09	0,1		
	Max.	0,14	0,16	0,15		

e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Kronik travma gruplarında sağ hemisfere ait EEG parametreleri ve rölatif değerleri 14. Gün değerleri temel alınarak kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 28. Tüm kronik grupların 14. Güne ait sol hemisfer EEG parametrelerinin kıyaslanması

		K.T. ^e	K.T.SF ^f	K.T.A ^g	p değeri	Anlamlılık
		sol beyin	sol beyin	sol beyin		
TP	Median	0,0361	0,0299	0,0325	0,782	e=f=g
	Min.	0,0123	0,0234	0,0107		
	Max.	0,0652	0,0966	0,0402		
Delta P	Median	0,0165	0,0146	0,0157	0,839	e=f=g
	Min.	0,0072	0,013	0,0047		
	Max.	0,0331	0,0524	0,0198		
Teta P	Median	0,0084	0,007	0,006	0,312	e=f=g
	Min.	0,0016	0,0034	0,0029		
	Max.	0,0167	0,0199	0,0075		
Alfa P	Median	0,0038	0,0033	0,003	0,715	e=f=g
	Min.	0,0007	0,0016	0,0007		
	Max.	0,0056	0,0097	0,0048		
Beta P	Median	0,0044	0,004	0,0034	0,747	e=f=g
	Min.	0,0009	0,0022	0,0013		
	Max.	0,0065	0,0096	0,0056		
DeltaRö.P	Median	0,48	0,5	0,485	0,464	e=f=g
	Min.	0,43	0,45	0,44		
	Max.	0,58	0,62	0,49		
TetaRö.P	Median	0,225	0,215	0,195	0,645	e=f=g
	Min.	0,13	0,14	0,17		
	Max.	0,28	0,26	0,27		
AlfaRö.P	Median	0,095	0,1	0,09	0,892	e=f=g
	Min.	0,06	0,06	0,07		
	Max.	0,14	0,13	0,12		
BetaRö.P	Median	0,12	0,125	0,115	0,875	e=f=g
	Min.	0,08	0,08	0,1		
	Max.	0,14	0,14	0,14		

e: Kronik travma grubu, f: kronik travma +SF,

g: Kronik travma +Apelin 13 grubu.

*: kruskal walis istatistiksel anlamlılık değeri, ** gruplar arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc du testi uygulanmıştır.

Kronik travma gruplarında sol hemisfere ait EEG parametreleri ve rölatif değerleri 14. Gün değerleri temel alınarak kıyaslandığında istatistiksel açıdan sağ hemisfere benzer şekilde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

6.1.1.3. Tüm Grupların EEG Parametrelerinin Kendi İçerisinde Günlere Göre Kıyaslanması

Kafa travması modelindeki tüm gruplar elektrotların kafatası üzerinde yerleştirildikleri yerlerin kayıt parametreleri temel alınarak 1.,2.,3.,7., 14. ve 21. Günler birbiriyle kıyaslanmıştır. Günlere göre grup içi değişimler istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık ölçütü $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 29. Kontrol Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		a	b	c	Friedman	Günler
		1.gün	2.gün	3.gün	p değeri	arası p değeri
TP	Median	0,0474	0,0322	0,0334	0,121	a=b=c
	Min.	0,0239	0,0141	0,0198		
	Max.	0,0821	0,0569	0,0521		
Delta P	Median	0,0246	0,0157	0,0142	0,05	a=b=c
	Min.	0,0121	0,0072	0,0074		
	Max.	0,0571	0,0296	0,0276		
Teta P	Median	0,0089	0,0078	0,008	0,459	a=b=c
	Min.	0,0055	0,003	0,0041		
	Max.	0,0126	0,0128	0,0122		
Alfa P	Median	0,0037	0,0038	0,0038	0,717	a=b=c
	Min.	0,0017	0,0011	0,0018		
	Max.	0,0055	0,0049	0,0069		
Beta P	Median	0,0045	0,0043	0,0049	0,641	a=b=c
	Min.	0,0022	0,0018	0,0032		
	Max.	0,0084	0,0072	0,0096		
DeltaRö.P	Median	0,575	0,5	0,49	0,015	a=b,b=c, c<a
	Min.	0,41	0,42	0,34		
	Max.	0,73	0,52	0,59		
TetaRö.P	Median	0,2	0,23	0,22	0,118	a=b=c
	Min.	0,15	0,2	0,17		
	Max.	0,24	0,27	0,3		
AlfaRö.P	Median	0,075	0,09	0,11	0,027	a=b=c
	Min.	0,05	0,08	0,07		
	Max.	0,12	0,13	0,16		
BetaRö.P	Median	0,09	0,13	0,15	0,041	a=b=c
	Min.	0,05	0,09	0,11		
	Max.	0,19	0,17	0,2		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

Ko. Grubuna ait sağ hemisfer EEG parametreleri incelendiğinde Delta Rö.P değerinin üçüncü günde birinci güne oranla istatistiksel olarak anlamlı derece de azaldığı

görülmektedir ($c < a$ için p değeri 0,014tür). Friedman testinde Alfa Rö. P ve Beta Rö. P. değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen uygulanan posthoc bonferroni testi sonucunda anlamlılık tespit edilememiştir.

Tablo 30. Kontrol Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		a	b	c	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
		1.gün	2.gün	3.gün		
TP	Median	0,0462	0,0315	0,0326	0,264	a=b=c
	Min.	0,0145	0,0249	0,0169		
	Max.	0,09	0,0492	0,051		
Delta P	Median	0,0256	0,0153	0,0142	0,097	a=b=c
	Min.	0,0071	0,0117	0,0076		
	Max.	0,0609	0,0265	0,0246		
Teta P	Median	0,0093	0,0081	0,0081	0,236	a=b=c
	Min.	0,0037	0,0044	0,0036		
	Max.	0,0136	0,011	0,0121		
Alfa P	Median	0,0036	0,003	0,0031	0,717	a=b=c
	Min.	0,0011	0,0015	0,0014		
	Max.	0,0063	0,005	0,0066		
Beta P	Median	0,0049	0,0044	0,0049	0,717	a=b=c
	Min.	0,0017	0,0026	0,0027		
	Max.	0,0066	0,0067	0,0082		
DeltaRö.P	Median	0,555	0,49	0,47	0,003	b=c, b < a, c < a,
	Min.	0,45	0,41	0,39		
	Max.	0,71	0,6	0,54		
TetaRö.P	Median	0,2	0,22	0,22	0,157	a=b=c
	Min.	0,15	0,17	0,18		
	Max.	0,26	0,29	0,29		
AlfaRö.P	Median	0,08	0,09	0,11	0,044	a=b=c
	Min.	0,05	0,06	0,08		
	Max.	0,11	0,13	0,14		
BetaRö.P	Median	0,11	0,12	0,15	0,011	a=b, b=c, a < c
	Min.	0,06	0,1	0,12		
	Max.	0,16	0,18	0,17		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

Tablo 30'da Ko. Grubuna ait sol hemisfer EEG parametreleri kıyaslandığında, Delta Rö.P değerinin birinci günde, ikinci ve üçüncü güne oranla istatistiksel açıdan önemli derece de yüksek olduğu tespit edilmiştir (b < a için p değeri 0,040; c < a için p değeri 0,004). Buna ek olarak Ko. Grubuna ait Beta Rö. P değerinin üçüncü günde birinci güne oranla anlamlı derecede artış gösterdiği görülmektedir (a < c için p değeri 0,014 tür). Ancak

Friedman testinde Alfa R . P istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen uygulanan posthoc bonferroni testi sonucunda anlamlılık tespit edilememiştir.

Tablo 31. Akut Travma Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		a 1.gün	b 2.gün	c 3.gün	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,0578	0,0381	0,0398	0,013	a=c, b=c, b<a
	Min.	0,0295	0,0219	0,0206		
	Max.	0,0866	0,0573	0,0521		
Delta P	Median	0,0395	0,0175	0,0199	0,016	a=c, b=c, b<a
	Min.	0,0157	0,0107	0,0085		
	Max.	0,053	0,0305	0,0221		
Teta P	Median	0,01	0,0102	0,0092	0,717	a=b=c
	Min.	0,0067	0,0054	0,0044		
	Max.	0,0146	0,0119	0,0126		
Alfa P	Median	0,0047	0,004	0,0036	0,641	a=b=c
	Min.	0,0021	0,0012	0,0017		
	Max.	0,0075	0,0064	0,0072		
Beta P	Median	0,0058	0,0048	0,0041	0,717	a=b=c
	Min.	0,0029	0,0018	0,0026		
	Max.	0,0074	0,0091	0,0073		
DeltaRö.P	Median	0,62	0,48	0,46	0,005	a=c, b=c, b<a
	Min.	0,46	0,39	0,4		
	Max.	0,68	0,54	0,65		
TetaRö.P	Median	0,17	0,24	0,23	0,02	a=c, b=c, a<b
	Min.	0,14	0,19	0,14		
	Max.	0,23356	0,28	0,32		
AlfaRö.P	Median	0,08	0,11	0,1	0,063	a=b=c
	Min.	0,04	0,06	0,05		
	Max.	0,11492	0,14	0,16		
BetaRö.P	Median	0,08	0,13	0,13	0,035	a=c, b=c, a<b
	Min.	0,05	0,08	0,09		
	Max.	0,15184	0,19	0,16		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, **: günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

Tablo 31’de A.T grubuna ait günlere göre sağ hemisfer değerleri kıyaslandığında T.P ın ikinci günde birinci güne oranla istatistiksel açıdan önemli derecede azaldığı görülmüştür (b<a için p değeri 0,014dir) . Buna ek olarak Delta P ((b<a için p değeri 0,029) ve Delta R  P (b<a için p değeri 0,004) değerlerinin de ikinci günde birinci güne oranla anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Bunun aksine Teta R . P (a<b için p

değeri 0,040) ve Beta Rö.P ($a < b$ için p değeri 0,040) değerlerinde birinci güne oranla ikinci günde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görülmüştür.

Tablo 32. Akut Travma Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		a	b	c	Friedman	Günler
		1.gün	2.gün	3.gün	p değeri	arası p değeri
TP	Median	0,0582	0,0302	0,0347	0,008	a=c, b=c, b<a
	Min.	0,0227	0,0201	0,0176		
	Max.	0,098	0,0388	0,0582		
Delta P	Median	0,0398	0,0161	0,0208	0,013	a=c, b=c, b<a
	Min.	0,0114	0,0086	0,0079		
	Max.	0,0689	0,0186	0,0293		
Teta P	Median	0,0081	0,0065	0,0081	0,641	a=b=c
	Min.	0,0048	0,0048	0,0032		
	Max.	0,0125	0,009	0,0133		
Alfa P	Median	0,0032	0,0029	0,0036	0,717	a=b=c
	Min.	0,0023	0,0015	0,0011		
	Max.	0,0055	0,0048	0,0052		
Beta P	Median	0,0044	0,0034	0,0041	1	a=b=c
	Min.	0,0029	0,0024	0,002		
	Max.	0,007	0,0066	0,0074		
DeltaRö.P	Median	0,62	0,47	0,5	0,062	a=b=c
	Min.	0,44	0,43	0,36		
	Max.	0,73	0,57	0,63		
TetaRö.P	Median	0,14	0,23	0,22	0,001	a=c, b=c, a<b
	Min.	0,12	0,17	0,15		
	Max.	0,22	0,29	0,24		
AlfaRö.P	Median	0,06	0,11	0,09	0,026	a=c, b=c, a<b
	Min.	0,04	0,06	0,06		
	Max.	0,11	0,15	0,17		
BetaRö.P	Median	0,08	0,15	0,12	0,022	a=c, b=c, a<b
	Min.	0,05	0,1	0,1		
	Max.	0,18	0,17	0,18		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

Tablo 32’de görüldüğü gibi A.T grubuna ait sol hemisfer değerleri günlere göre kıyaslandığında T.P (b<a için p değeri 0,007) ve Delta P (b<a için p değeri 0,014) değerlerinin ikinci günde birinci güne kıyasla istatistiksel açıdan önemli derecede azaldığı görülmüştür. Buna tersine TetaRö. P (a<b için p değeri 0,001) , Alfa Rö P(a<b için p değeri 0,029) ve Beta Rö.P. (a<b için p değeri 0,020) değerlerinin de ikinci günde birinci güne oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir.

Tablo 33. Akut Travma + SF Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		a 1.gün	b 2.gün	c 3.gün	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,0413	0,0398	0,0448	0,905	a=b=c
	Min.	0,0176	0,0209	0,0133		
	Max.	0,0784	0,0754	0,072		
Delta P	Median	0,0224	0,0205	0,024	0,905	a=b=c
	Min.	0,0104	0,0111	0,0074		
	Max.	0,0374	0,0414	0,0403		
Teta P	Median	0,0091	0,0073	0,0094	0,67	a=b=c
	Min.	0,0033	0,0052	0,0028		
	Max.	0,0247	0,0224	0,0236		
Alfa P	Median	0,0039	0,0031	0,0033	0,67	a=b=c
	Min.	0,0012	0,0013	0,0008		
	Max.	0,0064	0,0094	0,008		
Beta P	Median	0,0034	0,0031	0,0037	1	a=b=c
	Min.	0,0014	0,0016	0,0013		
	Max.	0,0058	0,0074	0,0069		
DeltaRö.P	Median	0,525	0,515	0,545	0,9	a=b=c
	Min.	0,48	0,42	0,4		
	Max.	0,61	0,71	0,7		
TetaRö.P	Median	0,21	0,22	0,22	0,916	a=b=c
	Min.	0,17	0,12	0,14		
	Max.	0,31	0,3	0,33		
AlfaRö.P	Median	0,09	0,095	0,08	0,973	a=b=c
	Min.	0,06	0,04	0,05		
	Max.	0,11	0,13	0,14		
BetaRö.P	Median	0,08	0,095	0,09	0,326	a=b=c
	Min.	0,06	0,04	0,06		
	Max.	0,1	0,13	0,13		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

A.T.SF grubu sağ hemisfer değerlerinin günlere göre kıyaslandığı tablo 33' de EEG parametreleri ve rölatif değerleri arasında günlere göre istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim bulunamamıştır.

Tablo 34. Akut travma + SF grubu sol hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi

		a 1.gün	b 2.gün	c 3.gün	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,0414	0,0437	0,0464	0,905	a=b=c
	Min.	0,0265	0,0217	0,0101		
	Max.	0,0843	0,1306	0,083		
Delta P	Median	0,0239	0,024	0,028	1	a=b=c
	Min.	0,0175	0,0099	0,0057		
	Max.	0,0398	0,0781	0,0384		
Teta P	Median	0,0082	0,0081	0,0105	0,497	a=b=c
	Min.	0,0039	0,006	0,0019		
	Max.	0,0266	0,0236	0,0285		
Alfa P	Median	0,0035	0,0038	0,0042	0,905	a=b=c
	Min.	0,0017	0,0014	0,0006		
	Max.	0,0073	0,0121	0,0102		
Beta P	Median	0,0033	0,004	0,0044	0,67	a=b=c
	Min.	0,0017	0,0019	0,0011		
	Max.	0,0064	0,0095	0,0092		
DeltaRö.P	Median	0,56	0,535	0,56	0,497	a=b=c
	Min.	0,47	0,43	0,37		
	Max.	0,66	0,6	0,68		
TetaRö.P	Median	0,205	0,2	0,195	0,717	a=b=c
	Min.	0,15	0,05	0,15		
	Max.	0,32	0,33	0,34		
AlfaRö.P	Median	0,09	0,085	0,08	0,911	a=b=c
	Min.	0,06	0,02	0,05		
	Max.	0,1	0,14	0,15		
BetaRö.P	Median	0,09	0,095	0,09	0,828	a=b=c
	Min.	0,07	0,02	0,06		
	Max.	0,1	0,13	0,14		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

A.T.SF grubunda sol hemisfere ait EEG parametreleri ve rölatif değerleri günler temel alınarak kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 35. Akut Travma + Apelin 13 Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		a 1.gün	b 2.gün	c 3.gün	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,1428	0,0865	0,0713	0,121	a=b=c
	Min.	0,0324	0,0201	0,0317		
	Max.	0,1893	0,1313	0,094		
Delta P	Median	0,0901	0,0453	0,0357	0,907	a=b=c
	Min.	0,017	0,0103	0,015		
	Max.	0,1439	0,083	0,0505		
Teta P	Median	0,0162	0,0173	0,015	0,641	a=b=c
	Min.	0,0074	0,0045	0,0073		
	Max.	0,0344	0,0256	0,0233		
Alfa P	Median	0,005	0,0079	0,0052	0,459	a=b=c
	Min.	0,0027	0,0013	0,0026		
	Max.	0,0108	0,0126	0,014		
Beta P	Median	0,0046	0,0071	0,0061	0,641	a=b=c
	Min.	0,0024	0,0018	0,0036		
	Max.	0,0134	0,0195	0,012		
DeltaRö.P	Median	0,63	0,54	0,5	0,002	a=b, b=c, c<a
	Min.	0,52	0,51	0,44		
	Max.	0,81	0,63	0,57		
TetaRö.P	Median	0,18	0,21	0,23	0,032	a=b, b=c, a<c
	Min.	0,09	0,15	0,2		
	Max.	0,24	0,26	0,31		
AlfaRö.P	Median	0,06	0,07	0,08	0,045	a=b=c
	Min.	0,03	0,05	0,06		
	Max.	0,09	0,1	0,14		
BetaRö.P	Median	0,07	0,09	0,1	0,004	a=b, b=c, c<a
	Min.	0,02	0,05	0,07		
	Max.	0,1	0,15	0,13		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

Tablo 35' den anlaşıldığı gibi A.T.A grubuna ait sağ hemisfer EEG parametreleri ve rölatif değerleri günlere göre kıyaslandığında Delta Rö P ($b < a$ için p değeri 0,014) değeri üçüncü günde birinci güne oranla azalırken bunun tersine Teta Rö. P ($a < c$ için p değeri 0,040) değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca Beta Rö.P. ($a < b$ için p değeri 0,020) değerinin de üçüncü günde birinci güne oranla istatistiksel

açından önemli oranda arttığı görülmüştür. Alfa RÖ. P. değeri friedman testinde anlamlı olduğu görülse de posthoc test uygulandığında anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Tablo 36. Akut Travma + Apelin 13 Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		a 1.gün	b 2.gün	c 3.gün	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,0907	0,0644	0,0465	0,236	a=b=c
	Min.	0,0196	0,0135	0,0228		
	Max.	0,1394	0,0997	0,077		
Delta P	Median	0,0592	0,0375	0,0259	0,236	a=b=c
	Min.	0,0093	0,006	0,0107		
	Max.	0,1132	0,0681	0,033		
Teta P	Median	0,0106	0,0119	0,009	0,459	a=b=c
	Min.	0,0048	0,0036	0,0042		
	Max.	0,0193	0,0164	0,018		
Alfa P	Median	0,0036	0,0045	0,0038	0,895	a=b=c
	Min.	0,0019	0,001	0,0015		
	Max.	0,0068	0,008	0,011		
Beta P	Median	0,0039	0,0043	0,004	0,641	a=b=c
	Min.	0,0018	0,0016	0,0022		
	Max.	0,0075	0,0133	0,011		
DeltaRö.P	Median	0,65	0,58	0,53	0,011	a=b, b=c, c<a
	Min.	0,47	0,45	0,43		
	Max.	0,81	0,71	0,57		
TetaRö.P	Median	0,15	0,19	0,21	0,099	a=b=c
	Min.	0,09	0,13	0,14		
	Max.	0,25	0,27	0,28		
AlfaRö.P	Median	0,05	0,07	0,09	0,01	a=b, b=c, a<c
	Min.	0,03	0,04	0,06		
	Max.	0,1	0,1	0,14		
BetaRö.P	Median	0,06	0,09	0,1	0,002	a=b, b=c, a<c
	Min.	0,03	0,04	0,08		
	Max.	0,11	0,13	0,14		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

A.T.A grubuna ait sol hemisfer EEG parametreleri ve rölatif değerleri kıyaslandığında Delta Rö P (c<a için p değeri 0,010) değeri üçüncü günde birinci güne oranla azalırken, bunun aksine Alfa Rö. P (a<c için p değeri 0,014) ve Beta Rö.P (a<c için p değeri 0,002) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derece arttığı tespit edilmiştir.

Tablo 37. Kronik Travma Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		1.gün ^a	2.gün ^b	3.gün ^c	7.gün ^d	14.gün ^e	21.gün ^f	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,0519	0,0414	0,0499	0,0473	0,0358	0,0198	0,587	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0148	0,0225	0,0198	0,0283	0,0103	0,0147		
	Max.	0,0818	0,076	0,0663	0,0749	0,0578	0,0772		
Delta P	Median	0,0289	0,02	0,0237	0,0219	0,0178	0,0104	0,489	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0095	0,0097	0,0115	0,0132	0,0064	0,0075		
	Max.	0,0456	0,0417	0,033	0,0384	0,0305	0,0514		
Teta P	Median	0,0113	0,0097	0,0128	0,0103	0,0082	0,0042	0,639	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0026	0,0068	0,0046	0,0062	0,0015	0,0026		
	Max.	0,0158	0,0183	0,0153	0,0164	0,0134	0,0124		
Alfa P	Median	0,0042	0,0041	0,0049	0,0052	0,0033	0,0019	0,208	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0006	0,0015	0,0012	0,0032	0,0007	0,0011		
	Max.	0,0083	0,0111	0,0083	0,0119	0,007	0,0051		
Beta P	Median	0,0048	0,0042	0,0064	0,0058	0,004	0,0024	0,152	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0008	0,0022	0,0016	0,0043	0,0008	0,0019		
	Max.	0,0069	0,0102	0,008	0,0102	0,0065	0,0049		
DeltaRö.P	Median	0,565	0,495	0,49	0,47	0,495	0,54	0,031	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,46	0,43	0,45	0,37	0,44	0,51		
	Max.	0,64	0,59	0,58	0,58	0,62	0,67		
TetaRö.P	Median	0,205	0,245	0,23	0,23	0,2	0,21	0,041	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,16	0,18	0,17	0,17	0,14	0,16		
	Max.	0,27	0,33	0,28	0,25	0,29	0,21		
AlfaRö.P	Median	0,08	0,09	0,1	0,11	0,095	0,08	0,022	a<d, a=b=c=e=f, d=b=c=e=f
	Min.	0,04	0,07	0,06	0,09	0,07	0,07		
	Max.	0,1	0,15	0,13	0,18	0,13	0,1		
BetaRö.P	Median	0,09	0,105	0,11	0,135	0,11	0,1	0,006	a<d, a=b=c=e=f, d=b=c=e=f
	Min.	0,05	0,09	0,07	0,1	0,08	0,06		
	Max.	0,12	0,14	0,13	0,17	0,14	0,13		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. Gün, d: 7.gün, e:14.gün; f: 21.günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

K.T grubu sağ hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi kıyaslandığında Alfa Rö.P (a<d için p değeri 0,015) ve Beta Rö. P (a<d için p değeri 0,006) değerlerinin birinci güne oranla yedinci günde istatistiksel açıdan anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur. Delta Rö. P. ve Teta Rö. P. değerlerinin friedman testinde anlamlı olduğu görülse de posthoc test uygulandığında anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Tablo 38. Kronik travma grubu sol hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi

	1.gün ^a	2.gün ^b	3.gün ^c	7.gün ^d	14.gün ^e	21.gün ^f	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
Median	0,0551	0,0462	0,0471	0,0557	0,0361	0,0259		
Min.	0,0228	0,0298	0,0343	0,0362	0,0123	0,0124		
Max.	0,0825	0,0928	0,0745	0,0691	0,0652	0,09	0,656	a=b=c=d=e=f
Median	0,027	0,0217	0,0239	0,0232	0,0165	0,0134		
Min.	0,0153	0,0135	0,0158	0,0172	0,0072	0,0067		
Max.	0,0469	0,0375	0,0306	0,0329	0,0331	0,0595	0,587	a=b=c=d=e=f
Median	0,0134	0,0108	0,0116	0,0121	0,0084	0,0052		
Min.	0,0033	0,0088	0,0074	0,0085	0,0016	0,0022		
Max.	0,018	0,0226	0,0186	0,0164	0,0167	0,0138	0,459	a=b=c=d=e=f
Median	0,0049	0,004	0,0046	0,0062	0,0038	0,0023		
Min.	0,0007	0,0023	0,0021	0,0035	0,0007	0,0011		
Max.	0,0081	0,0133	0,0104	0,0114	0,0056	0,0061	0,272	a=b=c=d=e=f
Median	0,0052	0,0047	0,0057	0,0066	0,0044	0,0035		
Min.	0,001	0,0027	0,0027	0,0045	0,0009	0,0013		
Max.	0,0077	0,0148	0,0104	0,0099	0,0065	0,0058	0,129	a=b=c=d=e=f
Median	0,525	0,455	0,465	0,445	0,48	0,54		
Min.	0,45	0,4	0,41	0,4	0,43	0,52		
Max.	0,67	0,58	0,59	0,56	0,58	0,66	0,54	a=b=c=d=e=f
Median	0,22	0,245	0,25	0,235	0,225	0,2		f<b,
Min.	0,14	0,18	0,21	0,19	0,13	0,15		a=b=c=d=e,
Max.	0,28	0,33	0,3	0,26	0,28	0,22	0,023	a=f=c=d=e
Median	0,085	0,095	0,1	0,115	0,095	0,09		a<d,
Min.	0,03	0,05	0,06	0,09	0,06	0,07		a=b=c=e=f,
Max.	0,12	0,14	0,14	0,16	0,14	0,09	0,033	d=b=c=e=f
Median	0,095	0,12	0,125	0,14	0,12	0,1		a<d,
Min.	0,04	0,09	0,08	0,11	0,08	0,06		a=b=c=e=f,
Max.	0,14	0,16	0,14	0,17	0,14	0,13	0,008	d=b=c=e=f

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. Gün, d: 7.gün, e:14.gün; f: 21.günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

K.T grubu sol hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi karşılaştırıldığında Teta Rö. P ($f < b$ için p değeri 0,011) değerinin 2. Güne oranla 21. günde anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca Alfa Rö.P ($a < d$ için p değeri

0,035) ve Beta Rö. P (a<d için p değeri 0,011) değerlerinin birinci güne oranla yedinci günde istatistiksel açıdan anlamlı derecede arttığı görülmüştür.

Tablo 39. Kronik Travma +SF Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		1.gün ^a	2.gün ^b	3.gün ^c	7.gün ^d	14.gün ^e	21.gün ^f	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,0677	0,0402	0,0407	0,0391	0,0333	0,0257	0,034	a=b=c=d=f, e=b=c=d=f, e<a,
	Min.	0,0268	0,0257	0,0257	0,0195	0,0163	0,0164		
	Max.	0,1648	0,082	0,0647	0,0585	0,0678	0,0847		
Delta P	Median	0,036	0,0218	0,0211	0,0176	0,0156	0,011	0,003	a=b=c=d, e=f=b=c=d, e<a, f<a,
	Min.	0,0133	0,0111	0,0106	0,0078	0,0086	0,009		
	Max.	0,1161	0,0464	0,0361	0,0406	0,0286	0,0296		
Teta P	Median	0,0132	0,0079	0,0092	0,0089	0,0068	0,0064	0,288	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0061	0,0053	0,0054	0,0048	0,003	0,003		
	Max.	0,0207	0,0158	0,0149	0,0124	0,0155	0,0208		
Alfa P	Median	0,0066	0,0033	0,0041	0,0042	0,0032	0,0034	0,78	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0023	0,0019	0,0022	0,0028	0,0014	0,0015		
	Max.	0,0102	0,008	0,0083	0,0074	0,0081	0,013		
Beta P	Median	0,0064	0,0044	0,0051	0,0051	0,0038	0,0037	0,862	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0031	0,0034	0,0034	0,0034	0,0021	0,0017		
	Max.	0,0103	0,0073	0,008	0,0075	0,0091	0,014		
DeltaRö.P	Median	0,535	0,515	0,53	0,45	0,47	0,43	0,0001	a=b=c=e=f, d=c=e=f, d<a, d<b,
	Min.	0,48	0,43	0,41	0,39	0,42	0,35		
	Max.	0,7	0,63	0,61	0,69	0,53	0,55		
TetaRö.P	Median	0,215	0,215	0,21	0,23	0,23	0,235	0,034	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,13	0,16	0,17	0,12	0,17	0,18		
	Max.	0,23	0,24	0,26	0,28	0,24	0,26		
AlfaRö.P	Median	0,09	0,095	0,095	0,11	0,11	0,13	0,001	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,06	0,06	0,07	0,05	0,07	0,09		
	Max.	0,11	0,14	0,13	0,15	0,12	0,15		
BetaRö.P	Median	0,095	0,115	0,115	0,15	0,13	0,125	0,001	b=c=d=e=f, a=b=c=e a<d, a<f,
	Min.	0,06	0,08	0,09	0,08	0,09	0,1		
	Max.	0,13	0,14	0,15	0,17	0,16	0,16		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. Gün, d: 7.gün, e:14.gün; f: 21.günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

K.T.SF grubu sağ hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi kıyaslandığında T.P değerinin 14. günde birinci güne oranla önemli derecede azaldığı görülmüştür (e<a için p değeri 0,030). Buna ek olarak Delta P değerlerinin birinci gün ile kıyaslandığında 14. ve 21. günlerde istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (e<a için p değeri 0,018; f<a değeri 0,018). Delta Rö. P. değerinin yedinci

günde birinci ve ikinci gün ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan önemli derecede düştüğü gözlenmiştir ($d < a$ için p değeri 0,018; $d < b$ için p değeri 0,014). Teta RÖ.P. ve Alfa RÖ. P değerlerinin friedman testinde anlamlı olduğu görülse de posthoc test uygulandığında anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Beta RÖ. P değerlerinin ise birinci güne oranla yedinci ve yirmi birinci günlerde istatistiksel açıdan anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur ($a < d$ için p değeri 0,02; $a < f$ için p değeri 0,030dur).

Tablo 40. Kronik Travma +SF Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		1.gün ^a	2.gün ^b	3.gün ^c	7.gün ^d	14.gün ^e	21.gün ^f	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,0855	0,0464	0,0469	0,04	0,0299	0,0313	0,007	a=b=c=d, e=f=b=c=d, e<a, f<a
	Min.	0,0318	0,028	0,0226	0,0272	0,0234	0,0068		
	Max.	0,1843	0,0799	0,074	0,0527	0,0966	0,1331		
Delta P	Median	0,0505	0,026	0,0242	0,0196	0,0146	0,0149	0,002	b=c=d=e=f, a=b=c, d<a, e<a, f<a,
	Min.	0,0183	0,0168	0,0107	0,0131	0,013	0,0035		
	Max.	0,1443	0,042	0,0421	0,0296	0,0524	0,0692		
Teta P	Median	0,0155	0,0085	0,0095	0,0096	0,007	0,007	0,032	a=b=c=d=f, e=b=c=d=f, e<a,
	Min.	0,0057	0,0048	0,0051	0,005	0,0034	0,0013		
	Max.	0,0246	0,0162	0,0162	0,0118	0,0199	0,0252		
Alfa P	Median	0,0062	0,0039	0,0045	0,0045	0,0033	0,0036	0,388	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0021	0,0018	0,0023	0,0025	0,0016	0,0006		
	Max.	0,01	0,0088	0,0106	0,0072	0,0097	0,0163		
Beta P	Median	0,0066	0,0046	0,005	0,0052	0,004	0,0038	0,263	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,0029	0,0028	0,003	0,0031	0,0022	0,0008		
	Max.	0,0099	0,0084	0,0102	0,0078	0,0096	0,016		
DeltaRö.P	Median	0,58	0,525	0,495	0,5	0,5	0,495	0,032	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,52	0,47	0,42	0,4	0,45	0,42		
	Max.	0,78	0,72	0,63	0,56	0,62	0,54		
TetaRö.P	Median	0,185	0,195	0,215	0,23	0,215	0,21	0,024	a=b=c=e=f, d=b=c=e=f, a<d
	Min.	0,09	0,12	0,14	0,18	0,14	0,19		
	Max.	0,23	0,23	0,33	0,3	0,26	0,25		
AlfaRö.P	Median	0,08	0,09	0,1	0,1	0,1	0,12	0,03	a=b=c=d=e=f
	Min.	0,04	0,05	0,06	0,09	0,06	0,09		
	Max.	0,11	0,12	0,14	0,15	0,13	0,13		
BetaRö.P	Median	0,08	0,105	0,11	0,13	0,125	0,12	0,001	a=b=c, b=c=d=e=f, a<d, a<e, a<f,
	Min.	0,04	0,07	0,09	0,1	0,08	0,11		
	Max.	0,11	0,12	0,15	0,16	0,14	0,14		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. Gün, d: 7.gün, e:14.gün; f: 21.günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

K.T.SF grubu sol hemisfer EEG parametreleri ve rölatif değerleri TP parametresi açısından kıyaslandığında 1. güne oranla 14. ve 21. Günlerde istatistiksel açıdan anlamlı

derece azalma görülmüştür ($e < a$ için p değeri 0,010; $f < a$ için p değeri 0,010 dur). K.T.SF grubunda Delta P parametresi günlere göre kıyaslandığında 1.gün değeri ile 7., 14 ve 21. Günler kıyaslandığında 1. güne oranla diğer günler de istatistiksel olarak anlamlı derece azalma olduğu tespit edilmiştir(($d < a$ için p değeri 0,018; $e < a$ için p değeri 0,010; $f < a$ değeri 0,006) . Buna ek olarak Teta P değerinde de 1. Gün ile 14 gün arasında istatistiksel açıdan bir fark olduğu görülmüştür ($e < a$ için p değeri 0,030dur). K.T.SF grubuna ait sol hemisfer kayıtlarında Teta R ϕ parametresi değerlendirildiğinde 7. gün değerinin1. güne oranla yükseldiği anlaşılmıştır ($a < d$ için p değeri 0,018dir). Ayrıca Beta R ϕ . P açısından değerlendirildiğinde 1. gün ile 7 gün, 1. gün ile 14. gün ve 1. gün ile 21 gün arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmüştür ($d < a$ için p değeri 0,018; $e < a$ için p değeri 0,014; $f < a$ değeri 0,023 tür). Alfa R ϕ P parametresi friedman testinde istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen posthoc testte anlamlı bulunamamıştır.

Tablo 41. Kronik Travma +Apelin 13 Grubu Sağ Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		1.gün ^a	2.gün ^b	3.gün ^c	7.gün ^d	14.gün ^e	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,0519	0,0414	0,0499	0,0473	0,0358	0,203	a=b=c=d=e
	Min.	0,0148	0,0225	0,0198	0,0283	0,0103		
	Max.	0,0818	0,076	0,0663	0,0749	0,0578		
Delta P	Median	0,0289	0,02	0,0237	0,0219	0,0178	0,016	a=b=c=d, e=b=c=d, e<a
	Min.	0,0095	0,0097	0,0115	0,0132	0,0064		
	Max.	0,0456	0,0417	0,033	0,0384	0,0305		
Teta P	Median	0,0113	0,0097	0,0128	0,0103	0,0082	0,15	a=b=c=d=e
	Min.	0,0026	0,0068	0,0046	0,0062	0,0015		
	Max.	0,0158	0,0183	0,0153	0,0164	0,0134		
Alfa P	Median	0,0042	0,0041	0,0049	0,0052	0,0033	0,582	a=b=c=d=e
	Min.	0,0006	0,0015	0,0012	0,0032	0,0007		
	Max.	0,0083	0,0111	0,0083	0,0119	0,007		
Beta P	Median	0,0048	0,0042	0,0064	0,0058	0,004	0,544	a=b=c=d=e
	Min.	0,0008	0,0022	0,0016	0,0043	0,0008		
	Max.	0,0069	0,0102	0,008	0,0102	0,0065		
DeltaRö.P	Median	0,565	0,495	0,49	0,47	0,495	0,001	a=b=c=e, d=c=e, d<a, d<b,
	Min.	0,46	0,43	0,45	0,37	0,44		
	Max.	0,64	0,59	0,58	0,58	0,62		
TetaRö.P	Median	0,205	0,245	0,23	0,23	0,2	0,003	a=b=c=e, d=c=e, a<d, d<b
	Min.	0,16	0,18	0,17	0,17	0,14		
	Max.	0,27	0,33	0,28	0,25	0,29		
AlfaRö.P	Median	0,08	0,09	0,1	0,11	0,095	0,057	a=b=c=d=e
	Min.	0,04	0,07	0,06	0,09	0,07		
	Max.	0,1	0,15	0,13	0,18	0,13		
BetaRö.P	Median	0,09	0,105	0,11	0,135	0,11	0,003	a=b=c=e, d=b=c=e, a<d
	Min.	0,05	0,09	0,07	0,1	0,08		
	Max.	0,12	0,14	0,13	0,17	0,14		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. Gün, d: 7.gün, e:14. günü göstermektedir.

*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

K.T.A grubu sağ hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi karşılaştırıldığında Delta P değeri açısından 1. gün ile 14 gün arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmüştür (e<a için p değeri 0,013). Delta Rö P değerinde de 1.ile 7.gün ve 2. gün ile 7. gün arasında istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edilmiştir(d<a için pdeğeri 0,001; d<b için p değeri 0,002). Ayrıca Teta Rö P parametresi değerlendirildiğinde 1. gün ile 7.gün ve 2. gün ile 7. gün arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (a<d için p değeri 0,005; d<b için p değeri 0,041 dir). Beta rö.P açısından değerlendirildiğinde ise 1. gün ile 7 gün arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmüştür(a<d için p değeri 0,005) diğer parametreler fridman testinde istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır. 21. Günde yalnızca iki adet sıçanın elektrodunun sağlam kalması sebebiyle 21. Gün değeri kıyaslanamamıştır.

Tablo 42. Kronik Travma + Apelin 13 Grubu Sol Hemisfer EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerinin Günlere Göre Değişimi

		1.gün ^a	2.gün ^b	3.gün ^c	7.gün ^d	14.gün ^e	Friedman p değeri	Günler arası p değeri
TP	Median	0,0551	0,0462	0,0471	0,0557	0,0361	0,189	a=b=c=d=e
	Min.	0,0228	0,0298	0,0343	0,0362	0,0123		
	Max.	0,0825	0,0928	0,0745	0,0691	0,0652		
Delta P	Median	0,027	0,0217	0,0239	0,0232	0,0165	0,113	a=b=c=d=e
	Min.	0,0153	0,0135	0,0158	0,0172	0,0072		
	Max.	0,0469	0,0375	0,0306	0,0329	0,0331		
Teta P	Median	0,0134	0,0108	0,0116	0,0121	0,0084	0,155	a=b=c=d=e
	Min.	0,0033	0,0088	0,0074	0,0085	0,0016		
	Max.	0,018	0,0226	0,0186	0,0164	0,0167		
Alfa P	Median	0,0049	0,004	0,0046	0,0062	0,0038	0,406	a=b=c=d=e
	Min.	0,0007	0,0023	0,0021	0,0035	0,0007		
	Max.	0,0081	0,0133	0,0104	0,0114	0,0056		
Beta P	Median	0,0052	0,0047	0,0057	0,0066	0,0044	0,281	a=b=c=d=e
	Min.	0,001	0,0027	0,0027	0,0045	0,0009		
	Max.	0,0077	0,0148	0,0104	0,0099	0,0065		
DeltaRö.P	Median	0,525	0,455	0,465	0,445	0,48	0,037	a=b=c=d=e
	Min.	0,45	0,4	0,41	0,4	0,43		
	Max.	0,67	0,58	0,59	0,56	0,58		
TetaRö.P	Median	0,22	0,245	0,25	0,235	0,225	0,082	a=b=c=d=e
	Min.	0,14	0,18	0,21	0,19	0,13		
	Max.	0,28	0,33	0,3	0,26	0,28		
AlfaRö.P	Median	0,085	0,095	0,1	0,115	0,095	0,076	a=b=c=d=e
	Min.	0,03	0,05	0,06	0,09	0,06		
	Max.	0,12	0,14	0,14	0,16	0,14		
BetaRö.P	Median	0,095	0,12	0,125	0,14	0,12	0,023	a=b=c=e, d=b=c=e, a<d
	Min.	0,04	0,09	0,08	0,11	0,08		
	Max.	0,14	0,16	0,14	0,17	0,14		

a: 1. gün, b: 2. gün, c: 3. Gün, d: 7.gün, e:14. günü göstermektedir.

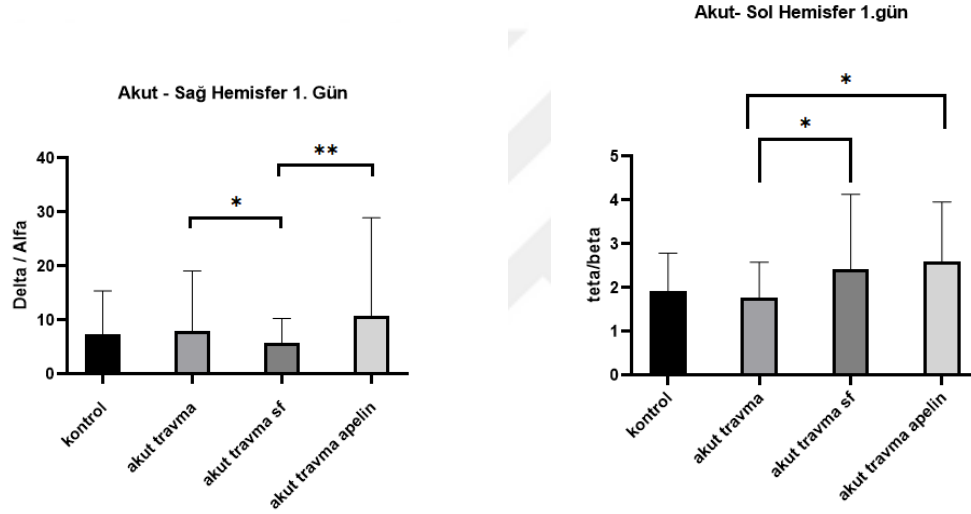
*: Friedman testi istatistiksel anlamlılık değerini, ** günler arası ikili karşılaştırma p değerini göstermektedir. İkili karşılaştırmalarda posthoc bonferroni testi uygulanmıştır.

K.T.A grubu sol hemisfer EEG parametrelerinin ve rölatif değerlerinin günlere göre değişimi karşılaştırıldığında Beta Rö. P parametresinin 7. günde ile 1. Güne kıyasla istatistiksel açıdan önemli derece de artış gösterdiği tespit edilmiştir (a<d için p değeri 0,030). Delta Rö P parametresi değerlendirildiğinde fridman testinde istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen posthoc testte anlamlı bulunamamıştır.

6.1.1.4. Travma Belirteci Olarak EEG Dalgalarının Oranlarının Değerlendirilmesi

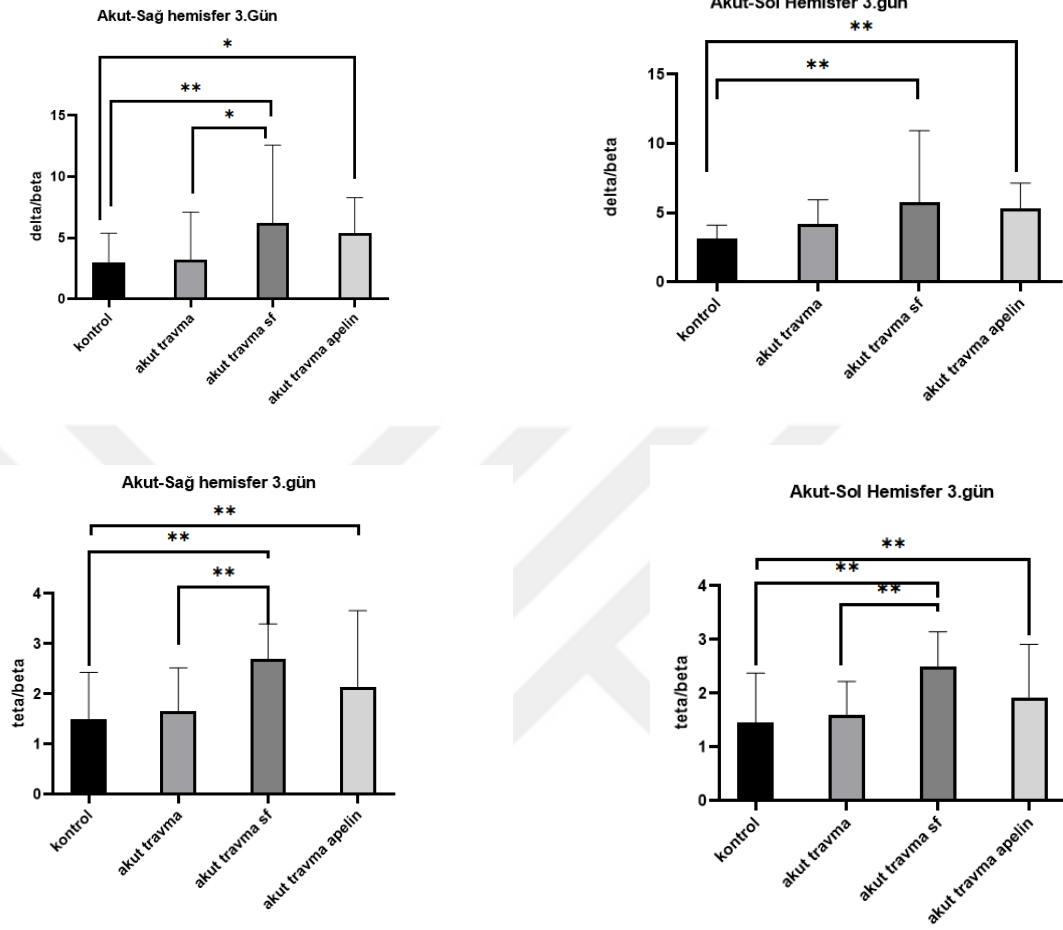
6.1.1.4.1. Akut ve Kronik Gruplar Arası EEG Dalgalarının Oranlarının Değerlendirilmesi

EEG parametrelerinin tek dalga olarak artış ya da azalış göstermesi travmanın boyutunun belirtilmesinde kısıtlı kalmaktadır. EEG parametrelerinin zamansal olarak oranlarının artmış ya da azalmış olmasının belirttiği değerler travma boyutunu belirlemede ve tedavinin anlamlı değişimlerini tespit etmede önemli kriterlerdendir.



Şekil 4. Akut sağ hemisfer 1. Gün sağ ve sol hemisfer EEG oranları

Şekil 4' de görüldüğü üzere mekanik travma gruplarında 1. Gün delta/alfa, delta/beta, teta/alfa ve teta/beta oranları değerlendirilmiş olup anlamlılık sağ hemisfer A.T SF değerinin A.T(p=0,038) ve A.T.A(p=0,002) grubuna oranla düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sol hemisfer de ise aynı günde A.T.SF(p=0,017) grubu ve A.T.A(p=0,018) teta/ beta değerinin A.T grubuna kıyasla anlamlı derecede artmış olduğu görülmektedir.



Şekil 5. Akut sağ hemisfer 3. Gün sağ ve sol hemisfer EEG oranları

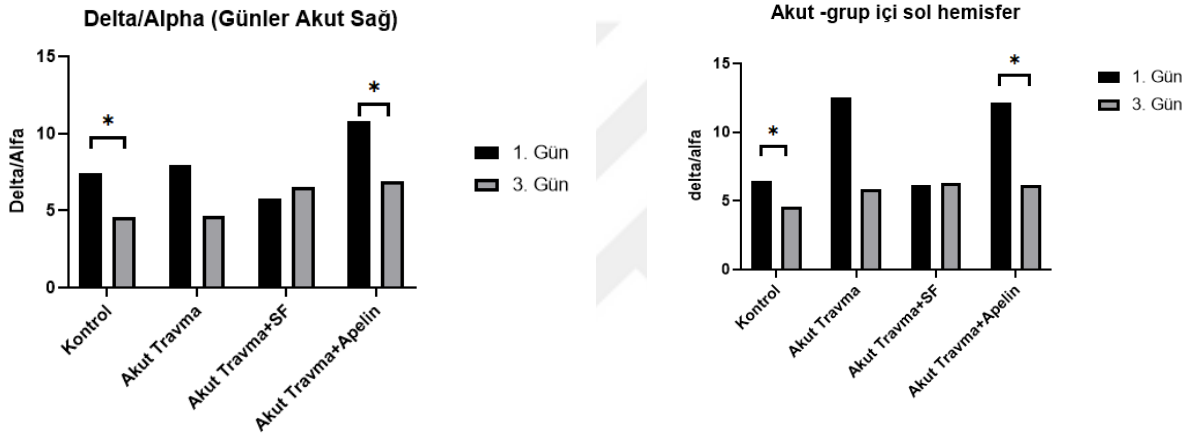
Şekil 5’ den anlaşılacağı üzere akut gruplarda 3. gün delta/alfa, delta/beta, teta/alfa ve teta/beta oranları değerlendirilmiş olup anlamlı sonuçlar delta/beta ve teta/beta oranlarında elde edilmiştir. Her iki hemisferde de delta/beta oranının A.T.SF grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür (sağ $p=0,001$; sol $0,001$). Hem sağ hemde de sol hemisferde Kontrol grubu A.T.A grubu ile kıyaslandığında delta/beta değerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (sağ $p=0,011$, sol $p=0,005$). Sağ hemisferde delta/beta değerinin A.T grubuna oranla A.T. SF grubunda da yüksek olduğu görülmüştür sağ hemisfer ($p=0,010$).

Teta/beta oranları 3. Gün değerleri kıyaslandığında A.T SF grubunun, Kontrol (sağ $p=0,001$; sol $p=0,001$) grubu ve AT($p=0,004$) grubu değerlerine oranla anlamlı derecede

yüksek olduğu tespit edilmiştir. A.T.A grubu teta/beta 3. Gün değerinin her iki hemisferde de Kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu görülmüştür (sağ $p=0,006$; sol $p=0,019$)

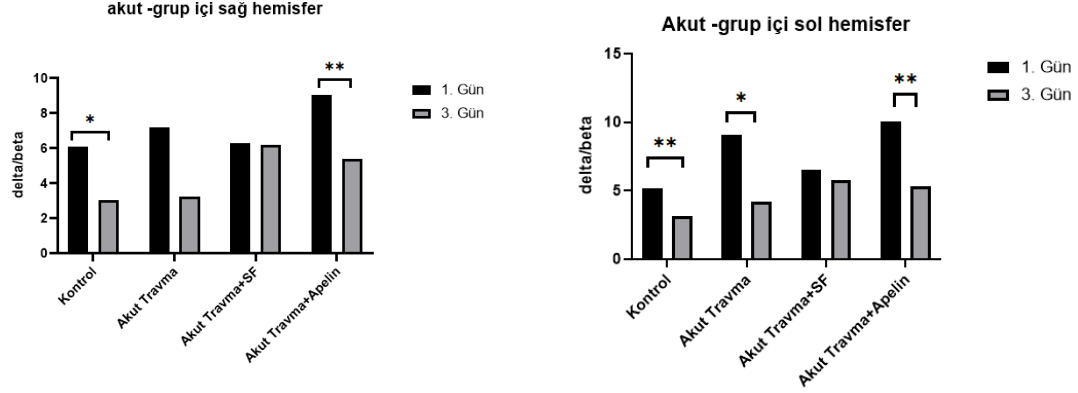
Hem sağ hem de sol hemisferde kronik gruplarda 7. Gün ve sonrasında delta/alfa, delta/beta, teta/alfa ve teta/beta oranlarında anlamlı farklar tespit edilememiştir.

6.1.1.4.2.2. Her grup için günlere bağlı EEG dalgalarının oranlarının değerlendirilmesi



Şekil 6. Akut grup için günlere bağlı EEG dalgalarının delta/alfa oranlarının değerlendirilmesi

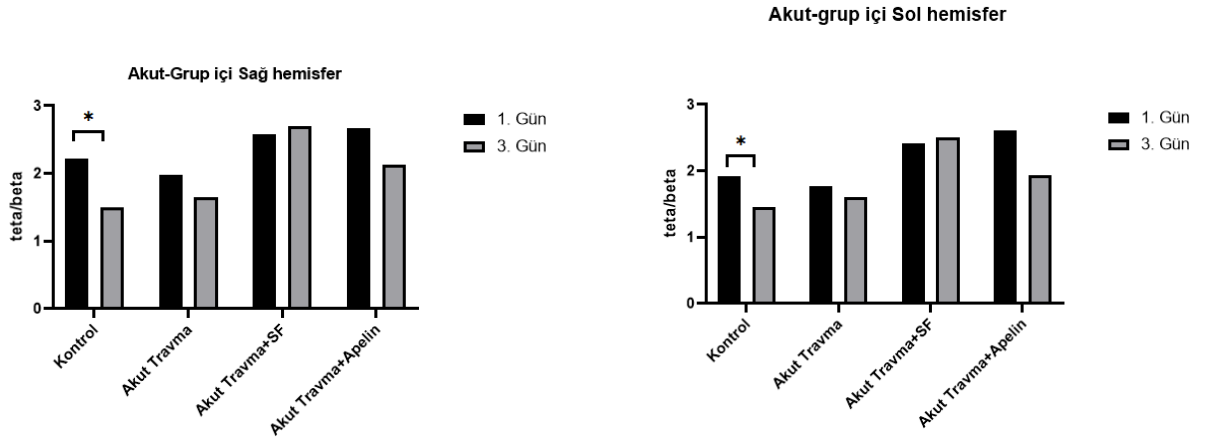
Şekil 6' da Tüm gruplar kendi içerisinde günler arası kıyaslandığında delta/alfa oranının kontrol grubu (sağ $p=0,028$; sol $p=0,015$) ve A.T.A (sağ $p= 0,011$; sol $p=0,015$) gruplarında 1. güne oranla 3. günde anlamlı derecede düşüş gösterdiği görülmektedir. Diğer parametrelerde grup içerisinde anlamlılık tespit edilmemiştir.



Şekil 7. Akut grup için günlere bağlı EEG dalgalarının delta/beta oranlarının değerlendirilmesi

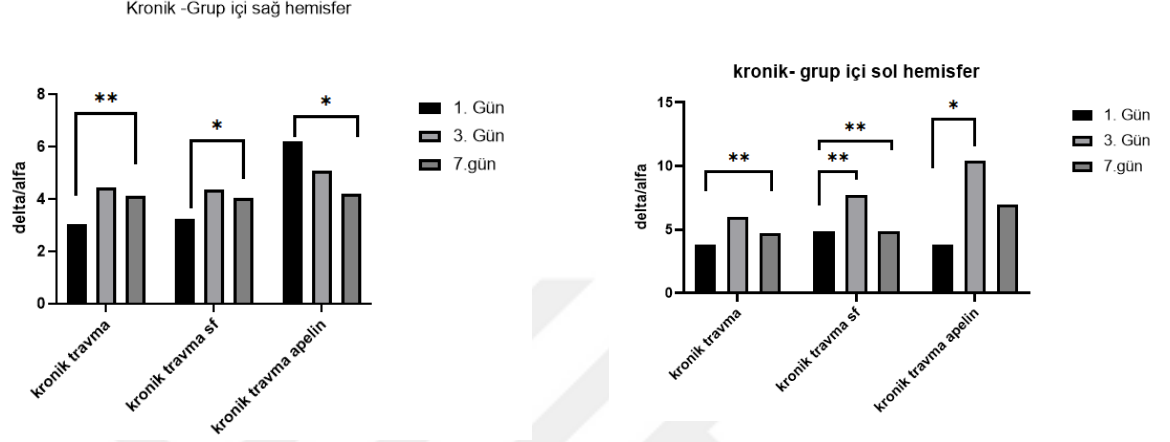
Şekil 7' den anlaşıldığı gibi EEG parametreleri oranlarında delta/beta oranları sağ hemisferde 1. Gün ile 3. Gün arasında kontrol ($p=0,011$) grubu ve A.T.A ($p=0,008$) gruplarında anlamlı derecede düşüş gösterirken diğer gruplarda fark gözlenmemiştir. Sol hemisfer delta/beta oranları incelendiğinde ise kontrol grubu ($p=0,008$), A.T grubu ($0,028$) ve A.T.A ($0,008$) gruplarında 1. Gün ile 3. Gün arasında anlamlı düşüş tespit edilmiştir. A.T.SF grubunda ise anlamlı bir fark görülmemiştir.

Her iki hemisferde de teta/alfa oranlarında hiçbir akut grupta anlamlı fark bulunamamıştır.



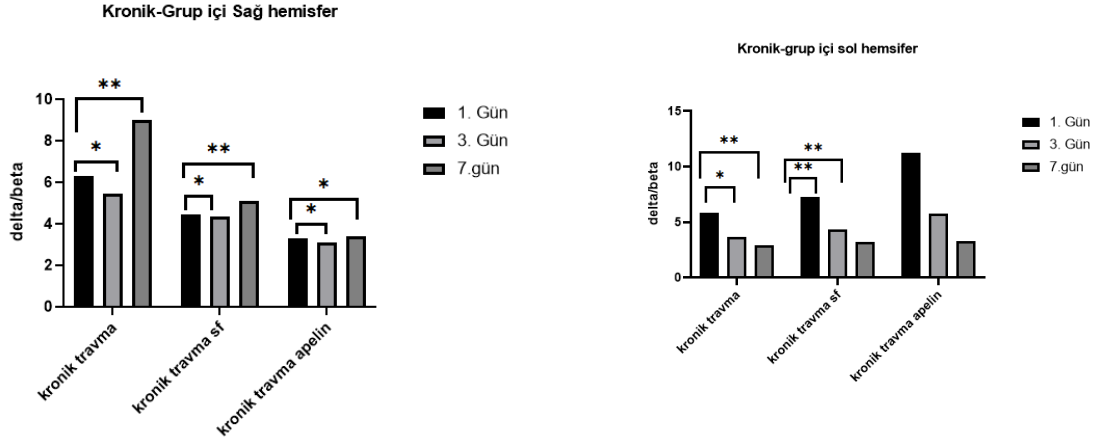
Şekil 8. Akut grup için günlere bağlı EEG dalgalarının teta/beta oranlarının değerlendirilmesi

Şekil 8’ de bildirildiği gibi EEG parametrelerinden teta/ alfa oranı incelendiğinde 1. Gün ile 3. Gün arasındaki farklar yalnızca kontrol grubunda (sağ $p=0,038$, sol $p=0,028$) tespit edilmiştir.



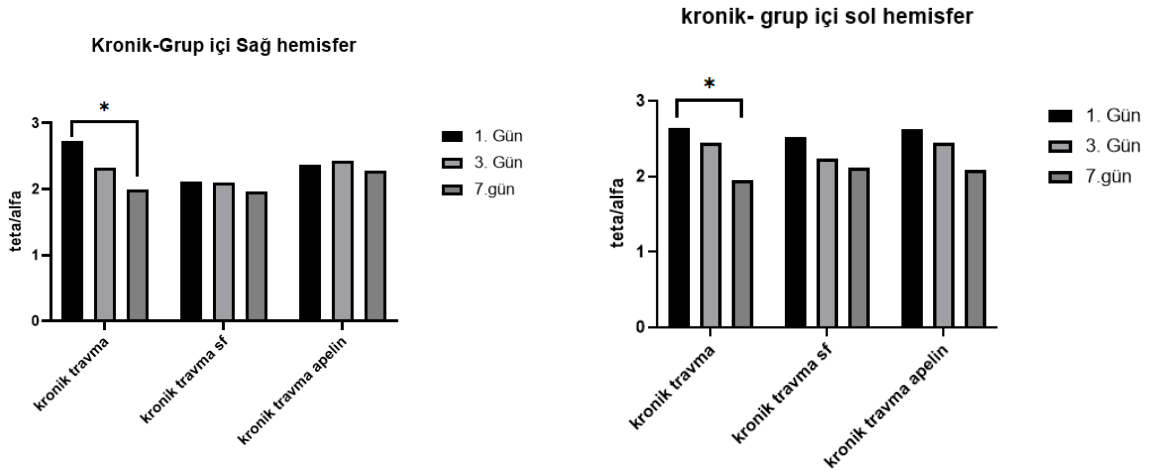
Şekil 9. Kronik grup için günlere bağlı EEG dalgalarının delta/alfa oranlarının değerlendirilmesi

Şekil 9’ da belirtildiği gibi kronik gruplarda sağ hemisferde EEG parametrelerindeki oranlar değerlendirildiğinde delta/alfa oranı K.T($p=0,005$) ve K.T SF($p=0,021$) gruplarında anlamlı derecede artmışken, A.T.A ($p=0,017$) grubunda birinci günden yedinci güne doğru azalma göstermiştir. Sol hemisferde aynı değer incelendiğinde tüm gruplarda delta/alfa 3. Günde artış göstermiştir. K.T.SF ($p=0,007$) ve K.T.A ($p=0,046$) grubunda anlamlı farklar tespit edilmiştir. 7. Günde ise kronik travma grubu 1. güne göre artmıştır, K.T.SF ($p=0,008$) grubunda 1. Gune göre anlamlı derecede azalmış ve KTA ($p=0,005$) grubunda azalmış ancak istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edilememiştir.



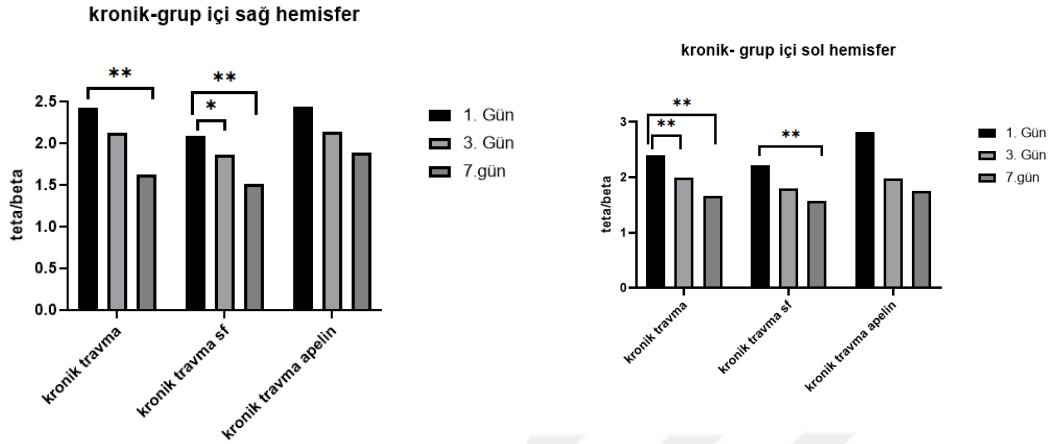
Şekil 10. Kronik grup için günlere bağlı EEG dalgalarının delta/beta oranlarının değerlendirilmesi

Şekil 10’ da görüldüğü gibi kronik gruplarda delta/beta oranları değerlendirildiğinde sağ hemisferde 3. Günlerde tüm gruplarda azaldığı (K.T ve KTSF için $p=0,037$; K.T.A için $p=0,036$) 7. Günde ise arttığı görülmektedir (K.Tp= $0,007$ ve KTSF için $p=0,008$; K.T.A için $p=0,012$). Sol hemisferde ise delta/beta oranının günlere göre azaldığı tespit edilmiştir. KT1-3.gün $p=0,047$; 1-7.gün $p=0,007$ ve KTSF (1-3.gün $p=0,005$; 1-7gün $p=0,008$) gruplarında bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil 11. Kronik grup için günlere bağlı EEG dalgalarının teta/alfa oranlarının değerlendirilmesi

Şekilde 11’ de görüldüğü gibi kronik gruplar için teta/beta oranları değerlendirildiğinde yalnızca kronik travma grubunda 1. Gün ile 7 gün arasında anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (sağ $p=0,013$; sol $p=0,028$). Diğer gruplarda da azalma görülmesine rağmen bir anlamlılık tespit edilememiştir.



Şekil 12. Kronik grup için günlere bağlı EEG dalgalarının teta/beta oranlarının değerlendirilmesi

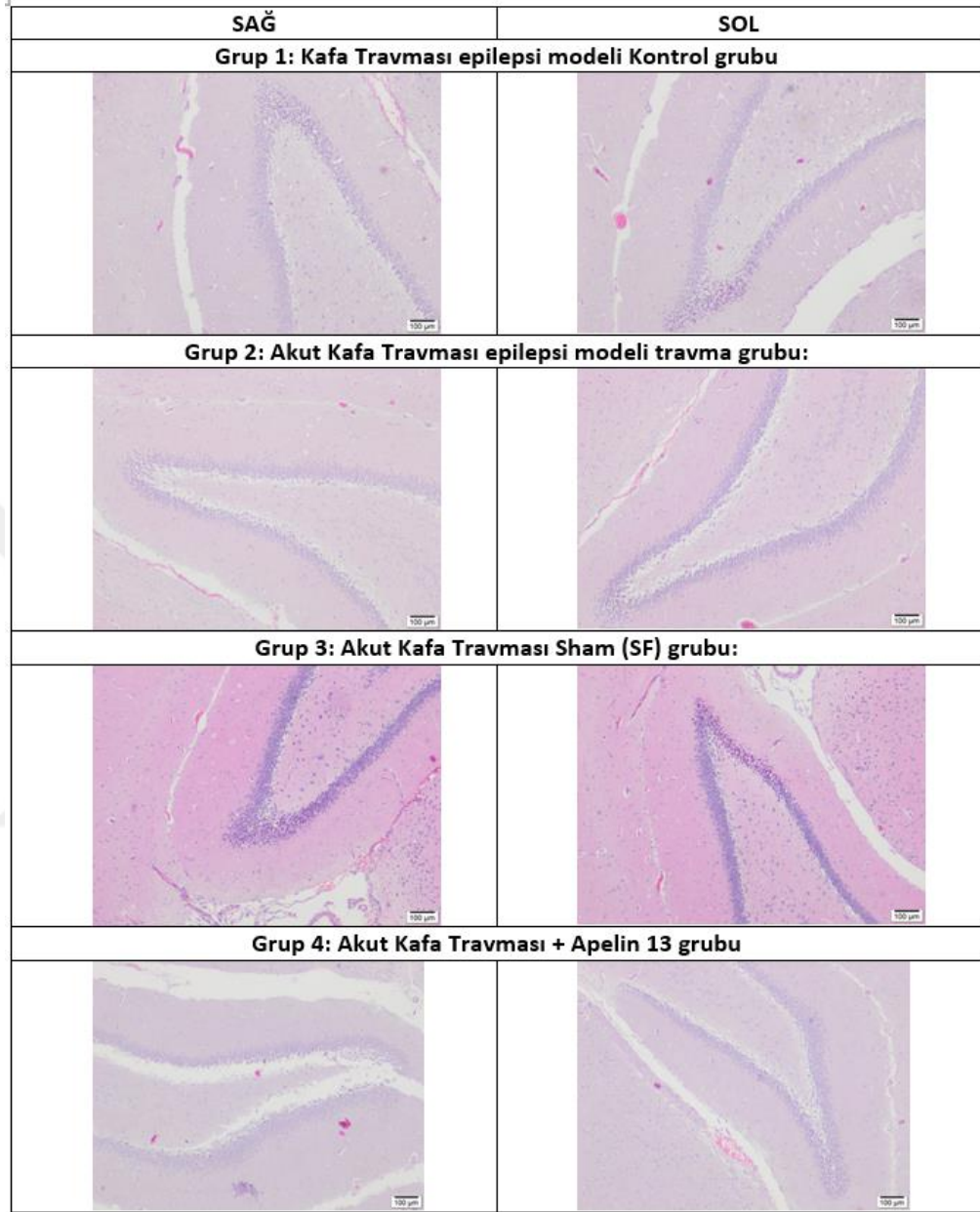
Şekil 12’ den anlaşılacağı gibi sağ hemisfer teta/beta oranlarında ATA hariç gruplarda anlamlı bir biçimde düşüş tespit edilmiştir (KT $p=0,005$), (KTSF 1-3.gün $p=0,013$; 1-7.gün $p=0,008$). Sol hemisfer teta/alfa değerleri incelendiğinde sağ hmisfere benzer sonuçlar elde edilmiştir, (KT 1-3.gün $p=0,009$; 1-7.gün $p=0,005$), (KTSF $p=0,008$).

6.1.2. Kafa Travması Grubuna Ait Histoloji Bulguları

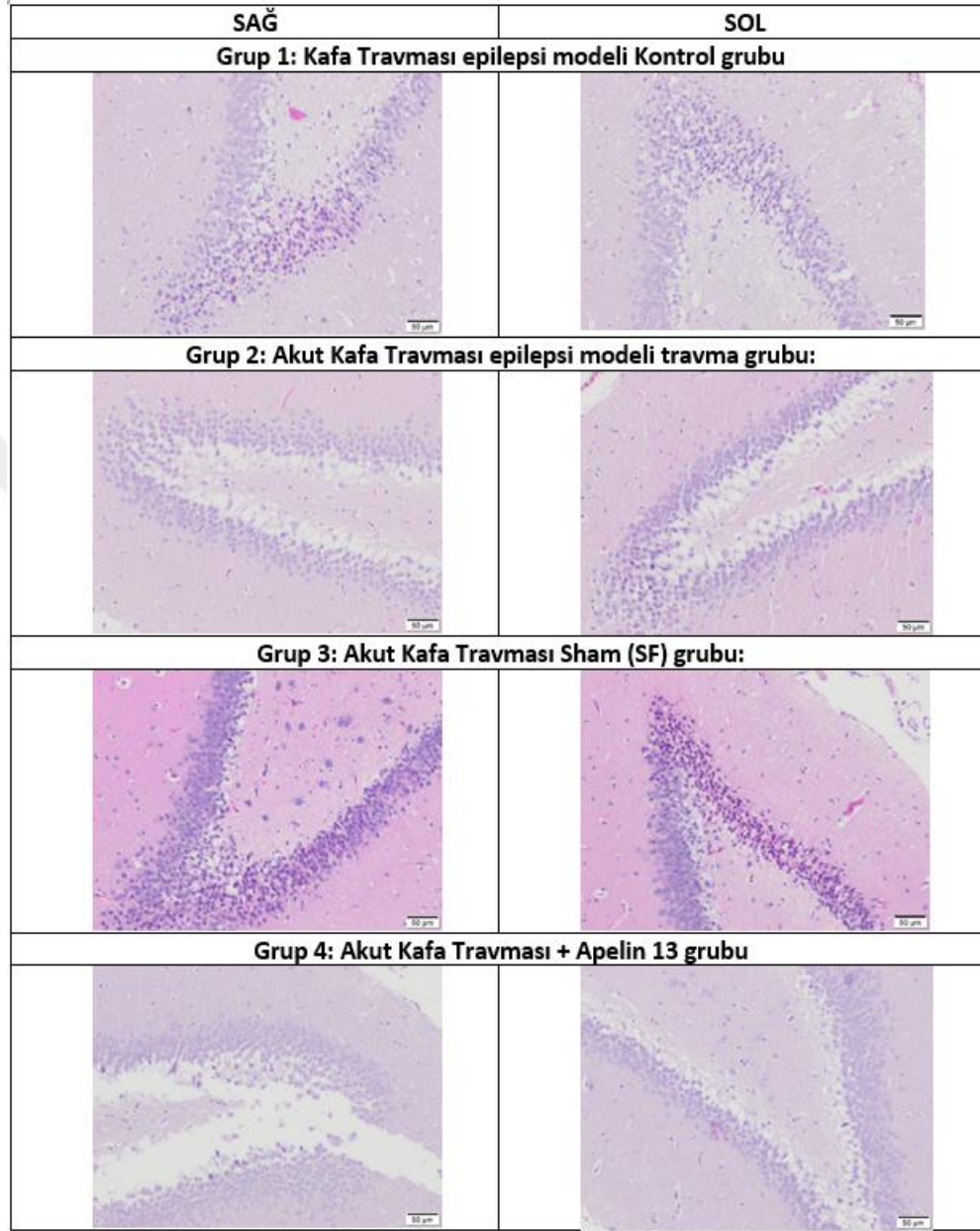
6.1.2.1 Histokimyasal Bulgular:

Normal Histolojik görünüm ile karşılaştırıldığında kafa travması ile hücre yoğunluğunda ve tabaka kalınlığında azalma, hücrelerde disorganizasyon, artmış vakuolleşme ve piknosis, genelde yaygın dilate kapillerler gözlenmektedir. Yaygın anoksik nöronlar, nöronlarda küçülme ve şekil bozuklukları ile piknotik hücreler gözlenmektedir. Yapılan uygulamalar sonrasında ise, tüm parametrelerde gerileme olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular epilepsi modelinde az, akut modelde şiddetli ve kronik modelde ılımlı olarak gözlemlendi.

Resim 2 de akut travma epilepsi modelinde oluşan değişikliklerde küçük büyütmelelerde hipokampusünde normal histolojik yapı izlenirken kontrol ve sham örneklerinde travmaya bağlı hasar saptandı. Bu hasarın Apelin 13 ile azaldığı görüldü. Büyük büyütmelelerde Resim 3’ den de anlaşıldığı gibi hasara bağlı ödem, konjeyon, vakualizasyon, damarlanma, nöronlarda piknotik değişiklikler ve gliosizin gerilediği saptandı.



Resim 2. Tüm akut grupların hipokampus bölgesinin hematoksilin-eozin görüntüleri (ölçek: 4µm)



Resim 3. Tüm akut grupların hipokampus bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 43. Tüm Grupların Akut Dönem Ait Hipokampus Bölgesi Hasar Karşılaştırmasının İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-1.990 21.108	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-1.800 19.092	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-1.300 13.789	***	P<0.001
G1-R vs G1-L	-0.4000 4.243	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-2.520 26.729	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-2.170 23.017	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-1.710 18.138	***	P<0.001
G2-R vs G3-R	0.1900 2.015	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	0.6900 7.319	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	1.590 16.865	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	-0.5300 5.622	**	P<0.01
G2-R vs G3-L	-0.1800 1.909	ns	P>0.05
G2-R vs G4-L	0.2800 2.970	ns	P>0.05
G3-R vs G4-R	0.5000 5.303	**	P<0.01
G3-R vs G1-L	1.400 14.850	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-0.7200 7.637	***	P<0.001
G3-R vs G3-L	-0.3700 3.925	ns	P>0.05
G3-R vs G4-L	0.09000 0.9546	ns	P>0.05
G4-R vs G1-L	0.9000 9.546	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	-1.220 12.940	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	-0.8700 9.228	***	P<0.001
G4-R vs G4-L	-0.4100 4.349	*	P<0.05
G1-L vs G2-L	-2.120 22.487	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-1.770 18.774	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	-1.310 13.895	***	P<0.001
G2-L vs G3-L	0.3500 3.712	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	0.8100 8.592	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	0.4600 4.879	*	P<0.05

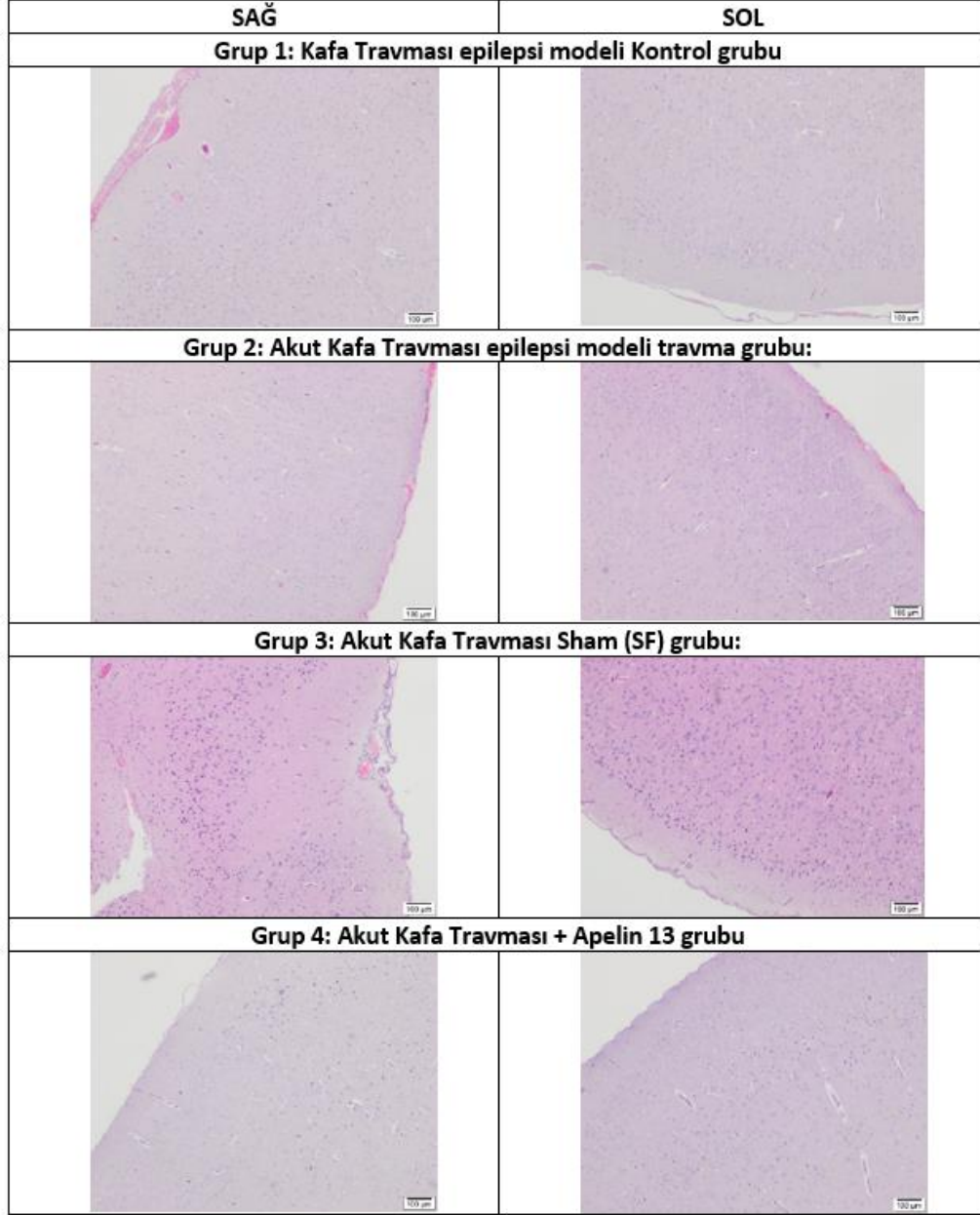
G: Grup

R: Sağ hemisfer

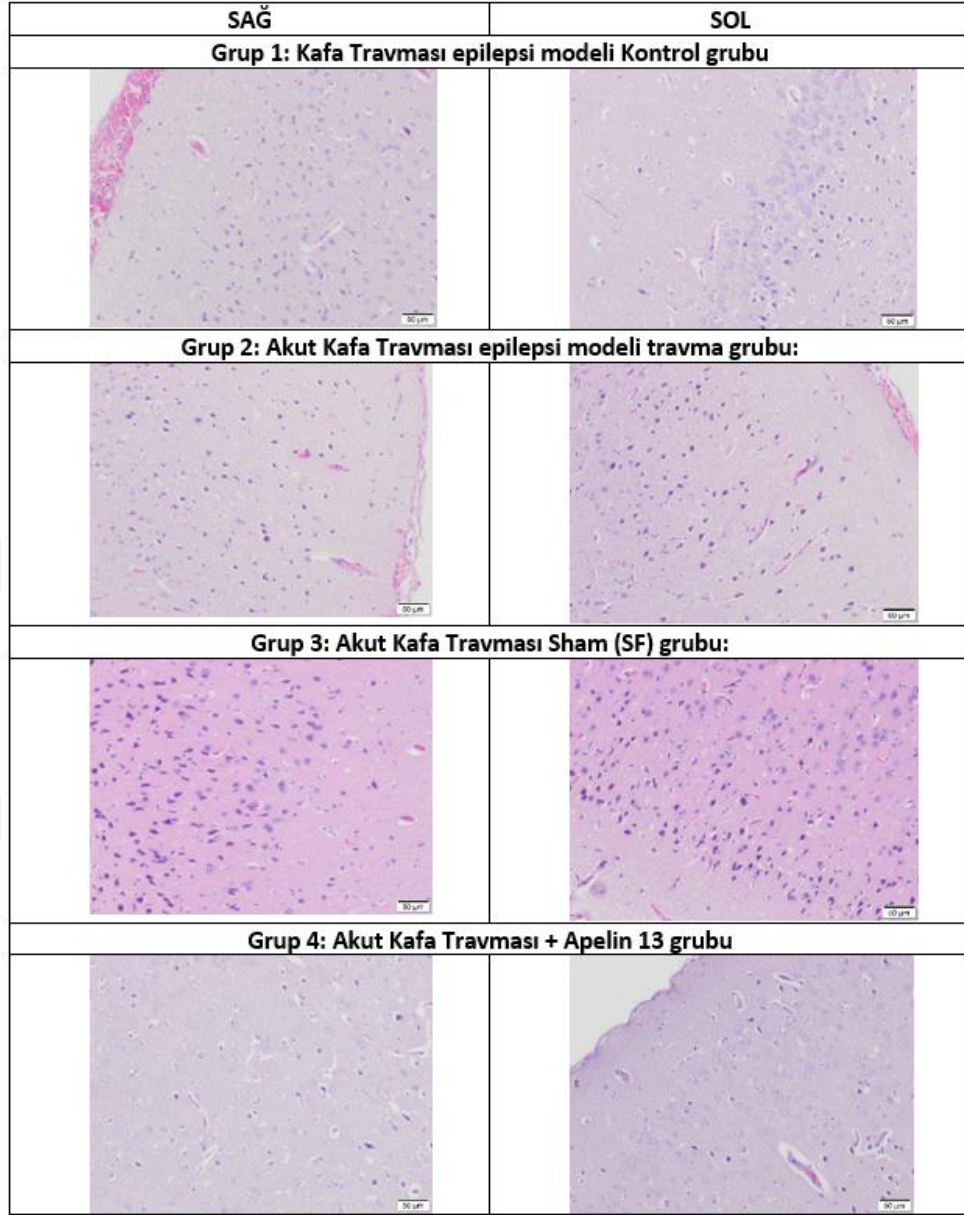
L: sol hemisfer

Travma sonrası sakrifiye edilen deneklerin alınan beyin örnekleri histolojik olarak incelendiğinde oluşan patolojik değişikliklerin çok anlamlı ($p<0,001$) olarak düzelme gösterdiği saptandı. İncelenen alanlarda, nöronların travma sonrası hasarında, en çok düzelme hipokampus bölgesinde görüldü. Hipokampus örneklerinde oluşan patolojik değişikliklilerin +1 ile +5 arası kör olarak yapılan değerlendirmelerinde, Kafa travması hasarı için APELİN 13 uygulaması ile anlamlı gerilemenin varlığı saptandı. Resim 2 ve

Resim 3 de görüldüğü gibi sağ ve sol hipokampus bölgelerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık olduğu saptandı.



Resim 4. Tüm akut grupların korteks bölgesinin hematoksilien-eozin görüntüleri (ölçek: 4 µm)



Resim 5. Tüm akut grupların korteks bölgesinin hematoxilen-eozin görüntüleri (ölçek: 10µm)

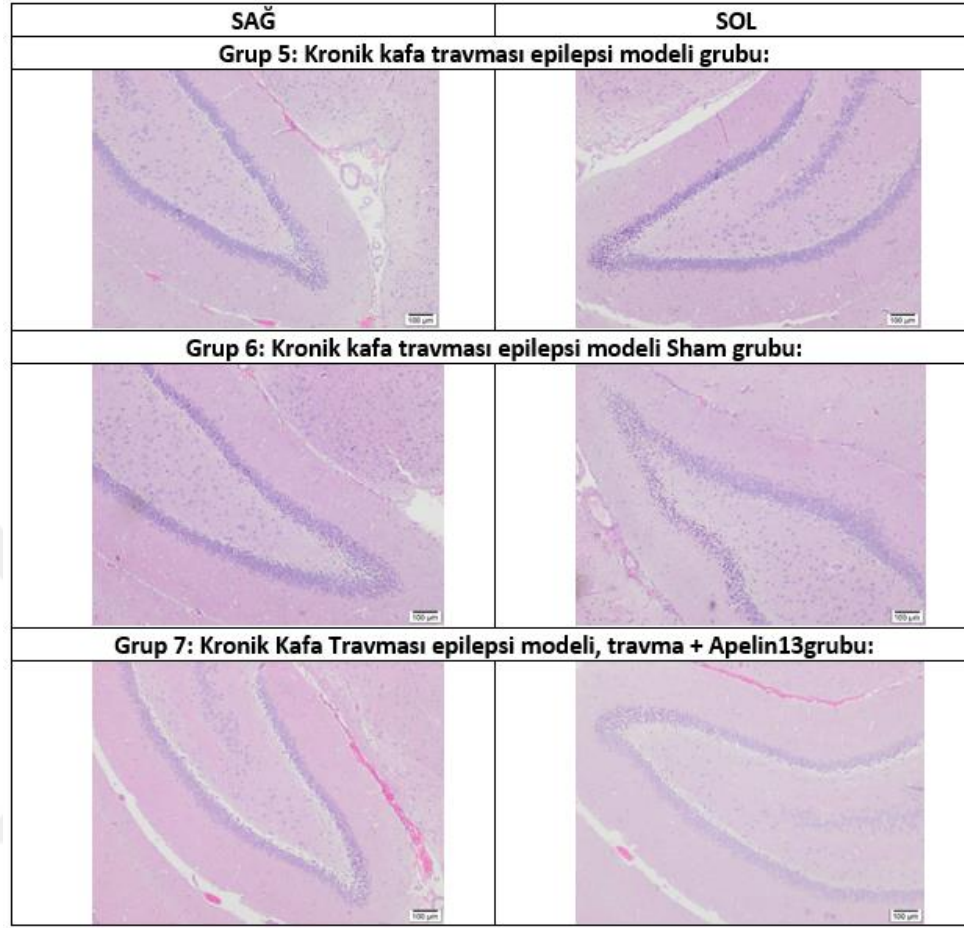
Resim 4' ten de anlaşılacağı gibi akut travma epilepsi modelinde oluşan değişikliklerde küçük büyütmelelerde kontrol grubunda korteks bölgesinde normal histolojik yapı izlenirken travma ve travma + SF örneklerinde travmaya bağlı hasar saptandı. Bu hasarın APELİN 13 ile azaldığı görüldü. Resim 5' te büyük büyütmelelerde hasara bağlı ödem, konjesyon, vakualizasyon, damarlanma, nöronlarda piknotik değişiklikler ve gliosizin gerilediği saptandı.

Tablo 44. Tüm grupların akut döneme ait korteks bölgesi hasar karşılaştırmasının istatistiksel açıdan değerlendirilmesi

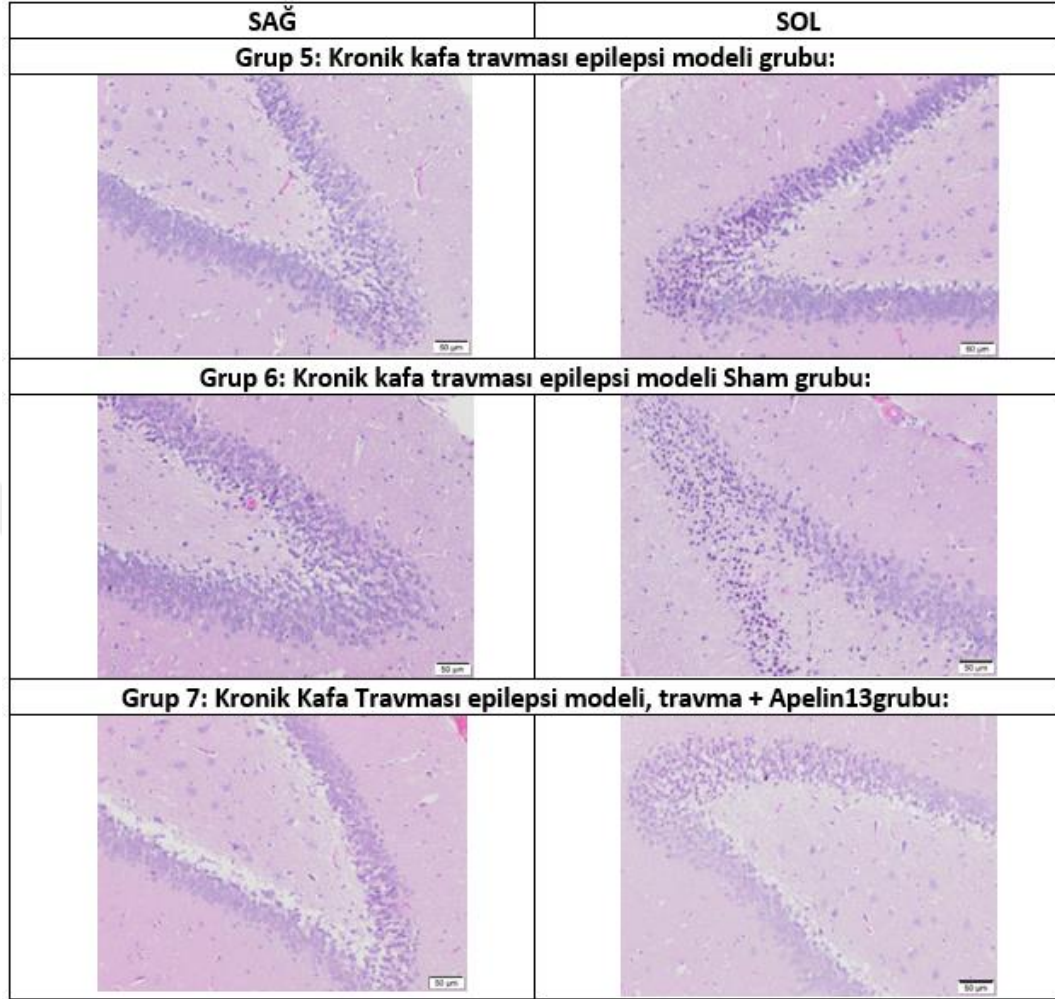
Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-1.520 21.716	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-1.580 22.573	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-0.8100 11.572	***	P<0.001
G1-R vs G1-L	-0.1200 1.714	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-1.840 26.288	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-1.780 25.431	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-1.140 16.287	***	P<0.001
G2-R vs G3-R	-0.06000 0.8572	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	0.7100 10.144	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	1.400 20.002	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	-0.3200 4.572	*	P<0.05
G2-R vs G3-L	-0.2600 3.715	ns	P>0.05
G2-R vs G4-L	0.3800 5.429	**	P<0.01
G3-R vs G4-R	0.7700 11.001	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	1.460 20.859	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-0.2600 3.715	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	-0.2000 2.857	ns	P>0.05
G3-R vs G4-L	0.4400 6.286	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	0.6900 9.858	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	-1.030 14.716	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	-0.9700 13.858	***	P<0.001
G4-R vs G4-L	-0.3300 4.715	*	P<0.05
G1-L vs G2-L	-1.720 24.574	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-1.660 23.716	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	-1.020 14.573	***	P<0.001
G2-L vs G3-L	0.06000 0.8572	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	0.7000 10.001	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	0.6400 9.144	***	P<0.001

G: Grup
R: Sağ hemisfer ,
L: sol hemisfer

Tablo 44’ de görüldüğü gibi travma sonrası sakrifiye edilen deneklerin beyin örnekleri histolojik olarak incelendiğinde oluşan patolojik değişikliklerin anlamlı ($p<0,001$) olarak düzelme gösterdiği saptandı. İncelenen alanlarda, nöronların travma sonrası hasarında, en çok düzelme korteks bölgesinde görüldü. Sağ ve sol karşılaştırılmasında anlamlı farklılık olduğu görüldü.



Resim 6. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesinin hematoksilin-eozin görüntüleri (ölçek: 4 µm)



Resim 7. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesinin hematoksilin-eozin görüntüleri (ölçek: 10µm)

Kafa travması epilepsi modelinde oluşan değişikliklerde küçük büyütmelelerde Resim 6’ da belirtilen hipokampus bölgesinde KT ve KT+SF örneklerinde travmaya bağlı hasar saptandı. Bu hasarın APELİN 13 ile azaldığı görüldü. Büyük büyütmelelerde Resim 7’ de görülen hasara bağlı ödem, konjesyon, vakualizasyon, damarlanma, nöronlarda piknotik değişiklikler ve gliosizin gerilediği saptandı.

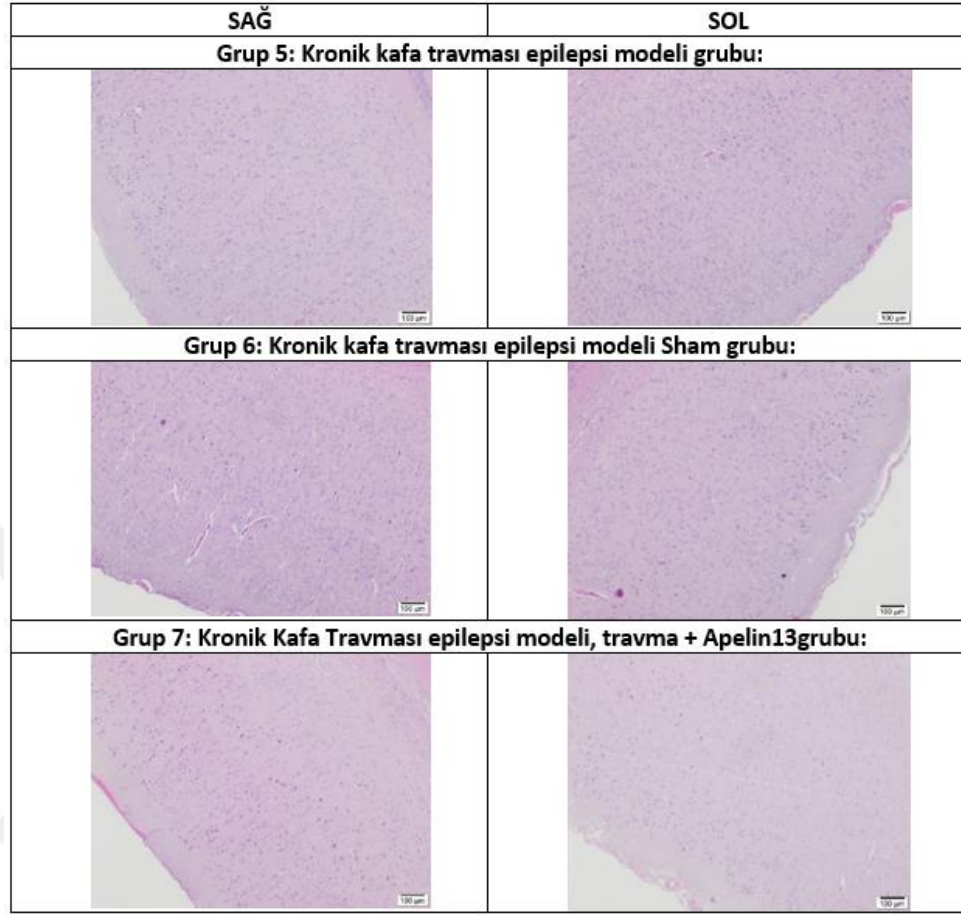
Tablo 45. Tüm Kronik Grupların Hipokampus Hasar Karşılaştırmasının İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G5-R vs G6-R	0.1200	1.529	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	0.8000	10.191	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-0.4200	5.350	**	P<0.01
G5-R vs G6-L	-0.2300	2.930	ns	P>0.05
G5-R vs G7-L	0.5600	7.134	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	0.6800	8.662	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-0.5400	6.879	***	P<0.001
G6-R vs G6-L	-0.3500	4.459	*	P<0.05
G6-R vs G7-L	0.4400	5.605	**	P<0.01
G7-R vs G5-L	-1.220	15.541	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	-1.030	13.121	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-0.2400	3.057	ns	P>0.05
G5-L vs G6-L	0.1900	2.420	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	0.9800	12.484	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	0.7900	10.063	***	P<0.001

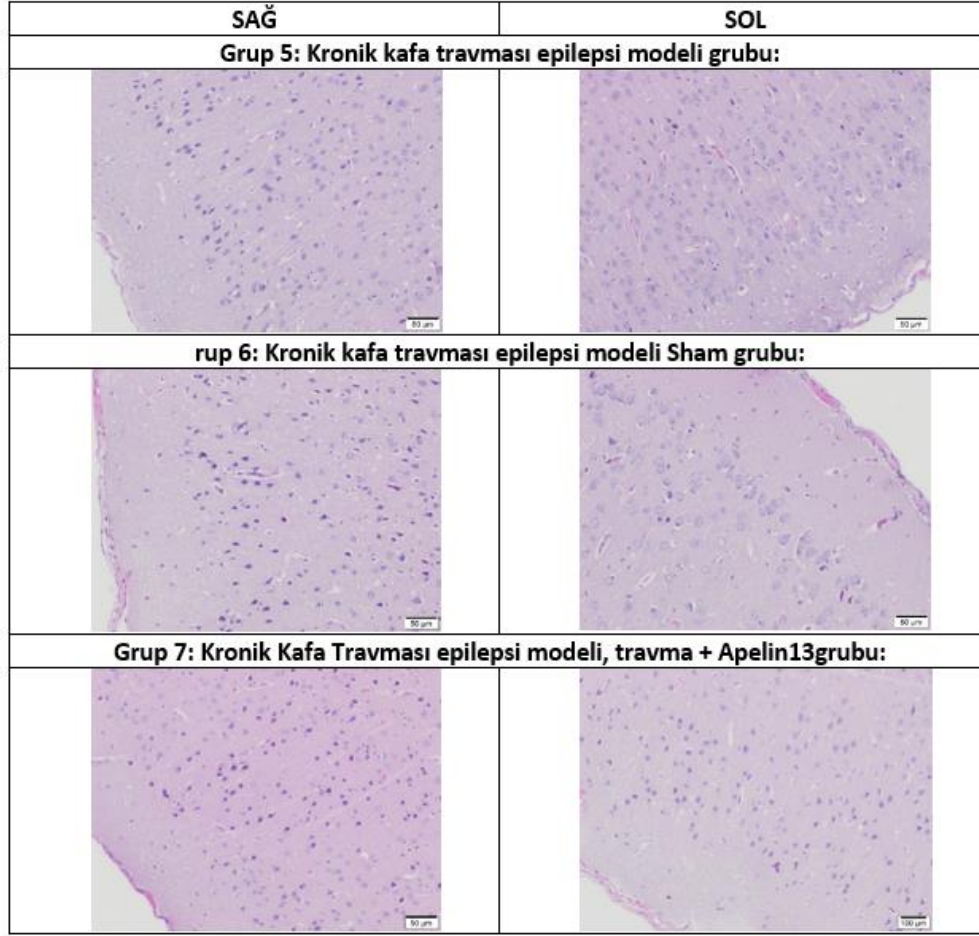
G: Grup
R: Sağ hemisfer
L: sol hemisfer

Tablo 45’ den de anlaşıldığı gibi HK örneklerinde oluşan patolojik değişikliklerin +1 ile +5 arası kör olarak yapılan değerlendirmelerinde, Kafa travması hasarı için APELİN 13 uygulaması ile anlamlı gerilemenin varlığı saptandı.

Kronik travma epilepsi modelinde oluşan değişikliklerde küçük büyütmelelerde Resim 8’ de korteks bölgesinde Kronik travma ve kronik travma +SF örneklerinde travmaya bağlı hasar saptandı. Bu hasarın APELİN 13 ile azaldığı görüldü. Büyük büyütmelelerde Resim 9’ da görüldüğü gibi hasara bağlı ödem, konjesyon, vakualizasyon, damarlanma, nöronlarda piknotik değişiklikler ve gliosizin gerilediği tespit edildi.



Resim 8. Tüm kronik grupların korteks bölgesinin hematoksilen-eozin görüntüleri (ölçek: 4µm)



Resim 9. Tüm kronik grupların korteks bölgesinin hematoxilen-eozin görüntüleri (10 x)

Tablo 46. Tüm Kronik Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G5-R vs G6-R	0.1200	1.529	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	0.8000	10.191	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-0.4200	5.350	**	P<0.01
G5-R vs G6-L	-0.2300	2.930	ns	P>0.05
G5-R vs G7-L	0.5600	7.134	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	0.6800	8.662	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-0.5400	6.879	***	P<0.001
G6-R vs G6-L	-0.3500	4.459	*	P<0.05
G6-R vs G7-L	0.4400	5.605	**	P<0.01
G7-R vs G5-L	-1.220	15.541	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	-1.030	13.1	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-0.2400	3.057	ns	P>0.05
G5-L vs G6-L	0.1900	2.420	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	0.9800	12.484	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	0.7900	10.063	***	P<0.001

G: Grup
R: Sağ hemisfer
L: sol hemisfer

Korteks örneklerinde oluşan patolojik değişikliklerin +1 ile +5 arası kör olarak yapılan değerlendirmelerinde, Kafa travması hasarı için APELİN 13 uygulaması ile anlamlı gerilemenin varlığı tespit edildi.

6.1.2.2. İmmünohistokimya bulguları:

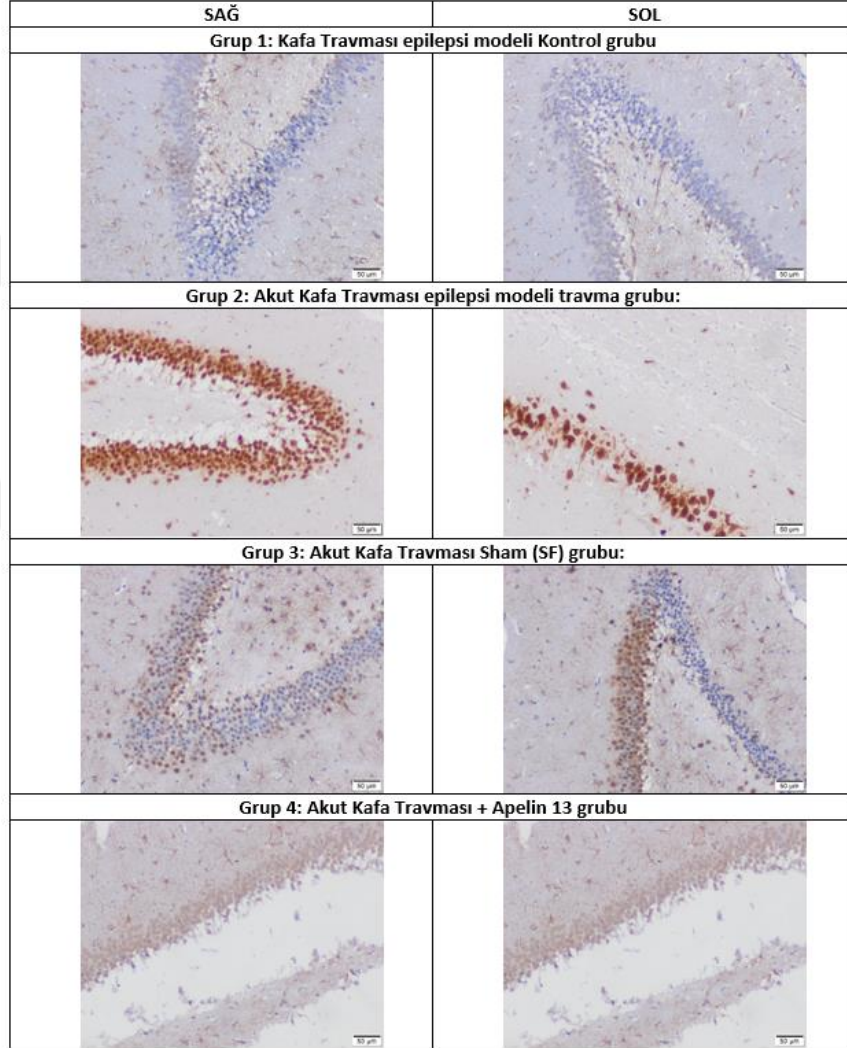
Patolojik değişikliklerin protein ekspresyonları açısından değerlendirilmesinde primer antikolar; Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS), s100 (astrosit aktivasyonu), anti-NeuN antibody, glial fibriler asidik protein (GFAP), Double Cortin, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (Anti-VEGF) ile inkübe edildi ve ekspresyonlarının değerlendirilmesi yapıldı. Apoptosis, Terminal Transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL) ile değerlendirildi.

6.1.2.2.1. NEUN İHK

NeuN antikoru CNS ve PNS nöron hücre tipinde bulunan DNA bağlayıcı, nörona özgü protein NeuN'yi spesifik olarak tanıır. NeuN protein dağılımları görünüşe göre hem fetal hem de yetişkin beyindeki nöronal çekirdekler, perikarya ve bazı proksimal nöronal

süreçlerle sınırlıdır, ancak bazı nöronlar her yaşta NeuN tarafından tanınmaz. Olgun nöronların belirteci olarak kullanılır.

Resim 10’ da görüldüğü gibi nöron belirteci NeuN antikoru için AKT hasarında HK işaretlenen nöron sayısının kontrole göre anlamlı olarak azaldığı ve SF ile oluşmayan düzelmenin APELİN 13 ile gerçekleştiği görüldü.



Resim 10. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

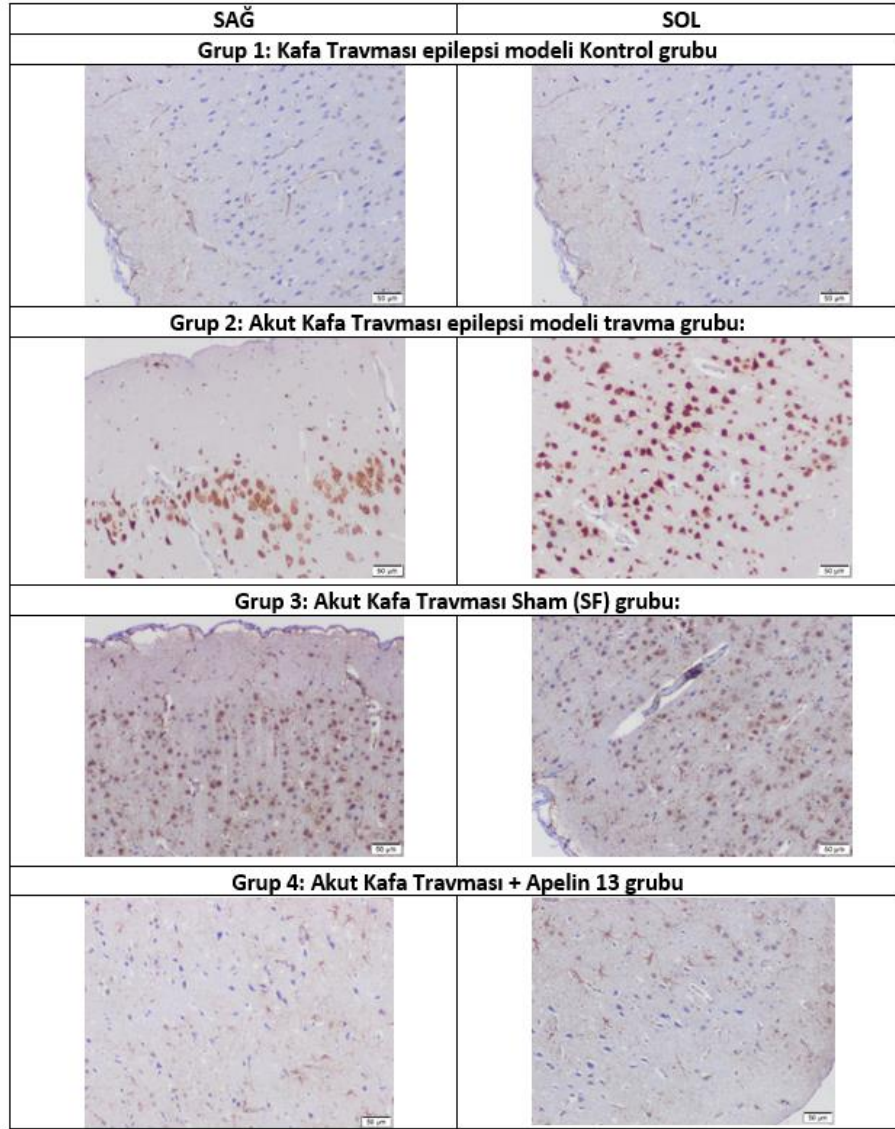
Tablo 47. Tüm Akut Grupların Hipokampus Hasar Karşılaştırmasının Anti-NEUN Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	81.370 13.826	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	74.070 12.586	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	38.680 6.573	***	P<0.001
G1-R vs G1-L	-7.960 1.353	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	70.460 11.973	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	72.080 12.248	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	12.080 2.053	ns	P>0.05
G2-R vs G3-R	-7.300 1.240	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	-42.690 7.254	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	-89.330 15.179	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	-10.910 1.854	ns	P>0.05
G2-R vs G3-L	-9.290 1.579	ns	P>0.05
G2-R vs G4-L	-69.290 11.774	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	-35.390 6.013	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	-82.030 13.939	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-3.610 0.6134	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	-1.990 0.3381	ns	P>0.05
G3-R vs G4-L	-61.990 10.533	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	-46.640 7.925	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	31.780 5.400	**	P<0.01
G4-R vs G3-L	33.400 5.675	**	P<0.01
G4-R vs G4-L	-26.600 4.520	*	P<0.05
G1-L vs G2-L	78.420 13.325	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	80.040 13.600	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	20.040 3.405	ns	P>0.05
G2-L vs G3-L	1.620 0.2753	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	-58.380 9.920	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	-60.000 10.195	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 47’ de görüldüğü üzere hipokampus için AT sonrası yapılan işaretli nöron sayılarının morfolometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı ortaya çıkmıştır.

AT sonrası yapılan işaretli nöron sayılarının morfolometrik analizinde resim 11’ de görüldüğü gibi h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



Resim 11. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 48. Tüm Akut Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının Anti-NEUN Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

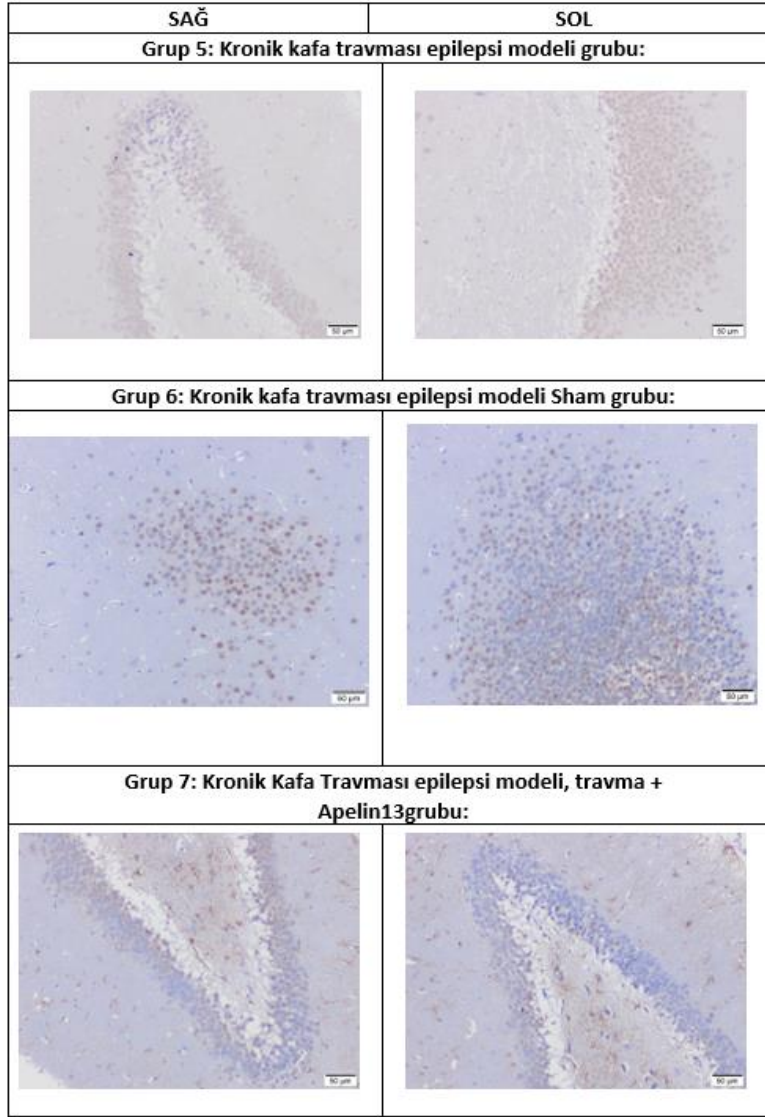
Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G1-R vs G2-R	76.900	19.328	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	72.490	18.220	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	31.220	7.847	***	P<0.001
G1-R vs G1-L	-16.970	4.265	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	57.600	14.477	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	58.900	14.804	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	16.920	4.253	ns	P>0.05
G2-R vs G3-R	-4.410	1.108	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	-45.680	11.481	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	-93.870	23.594	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	-19.300	4.851	*	P<0.05
G2-R vs G3-L	-18.000	4.524	*	P<0.05
G2-R vs G4-L	-59.980	15.076	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	-41.270	10.373	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	-89.460	22.485	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-14.890	3.742	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	-13.590	3.416	ns	P>0.05
G3-R vs G4-L	-55.570	13.967	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	-48.190	12.112	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	26.380	6.630	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	27.680	6.957	***	P<0.001
G4-R vs G4-L	-14.300	3.594	ns	P>0.05
G1-L vs G2-L	74.570	18.743	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	75.870	19.069	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	33.890	8.518	***	P<0.001
G2-L vs G3-L	1.300	0.3267	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	-40.680	10.225	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	-41.980	10.551	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 48’ den de anlaşılacağı üzere AT sonrası yapılan işaretli nöron sayılarının morfometrik analizinde h-skoru ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.

Tüm kronik gruplarınhipokampus ve korteks hasar karşılaştırmasının anti-NEUN antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. Kronik grupların travma

sonrasında yapılan işaretli nöron sayılarının morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı belirlenmiştir.



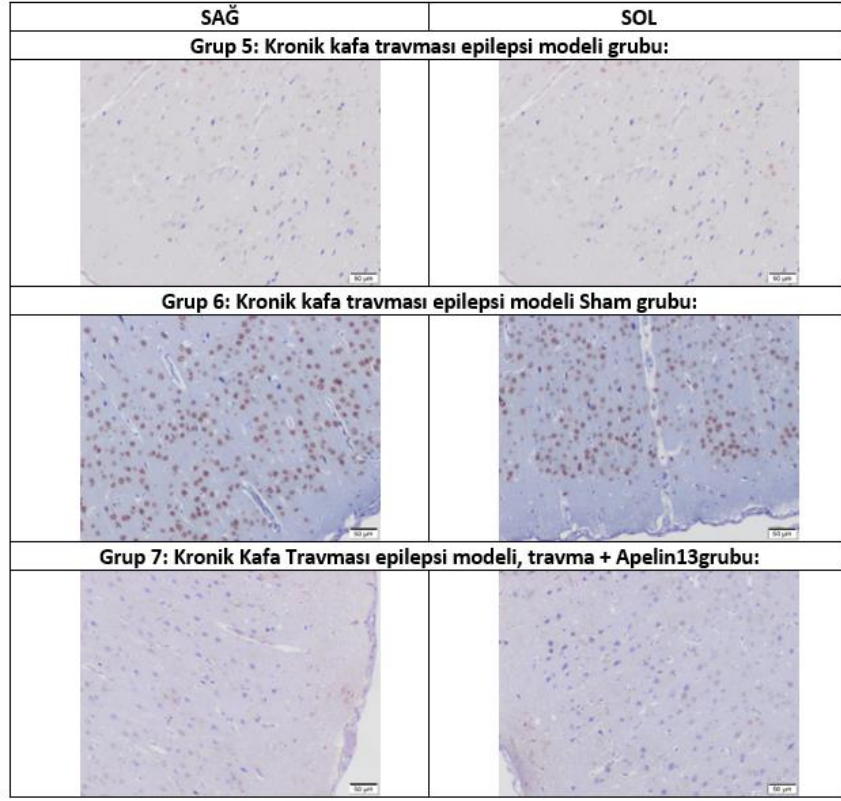
Resim 12. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesinin anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 49. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının anti-NEUN antikoru açıdan istatistiksel değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G5-R vs G6-R	6.680	1.287	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	-43.280	8.338	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-21.100	4.065	ns	P>0.05
G5-R vs G6-L	-32.260	6.215	***	P<0.001
G5-R vs G7-L	-81.100	15.624	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	-49.960	9.625	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-27.780	5.352	**	P<0.01
G6-R vs G6-L	-38.940	7.502	***	P<0.001
G6-R vs G7-L	-87.780	16.911	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	22.180	4.273	*	P<0.05
G7-R vs G6-L	11.020	2.123	ns	P>0.05
G7-R vs G7-L	-37.820	7.286	***	P<0.001
G5-L vs G6-L	-11.160	2.150	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	-60.000	11.559	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	-48.840	9.409	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Resim 12 ve Tablo 49' dan anlaşıldığı üzere tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının anti-NEUN antikoru açıdan istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. Kronik grupların travma sonrası yapılan işaretli nöron sayılarının morfolometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



Resim 13. Tüm kronik grupların korteks bölgesinin anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 50. Tüm Kronik Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının Anti-NEUN Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

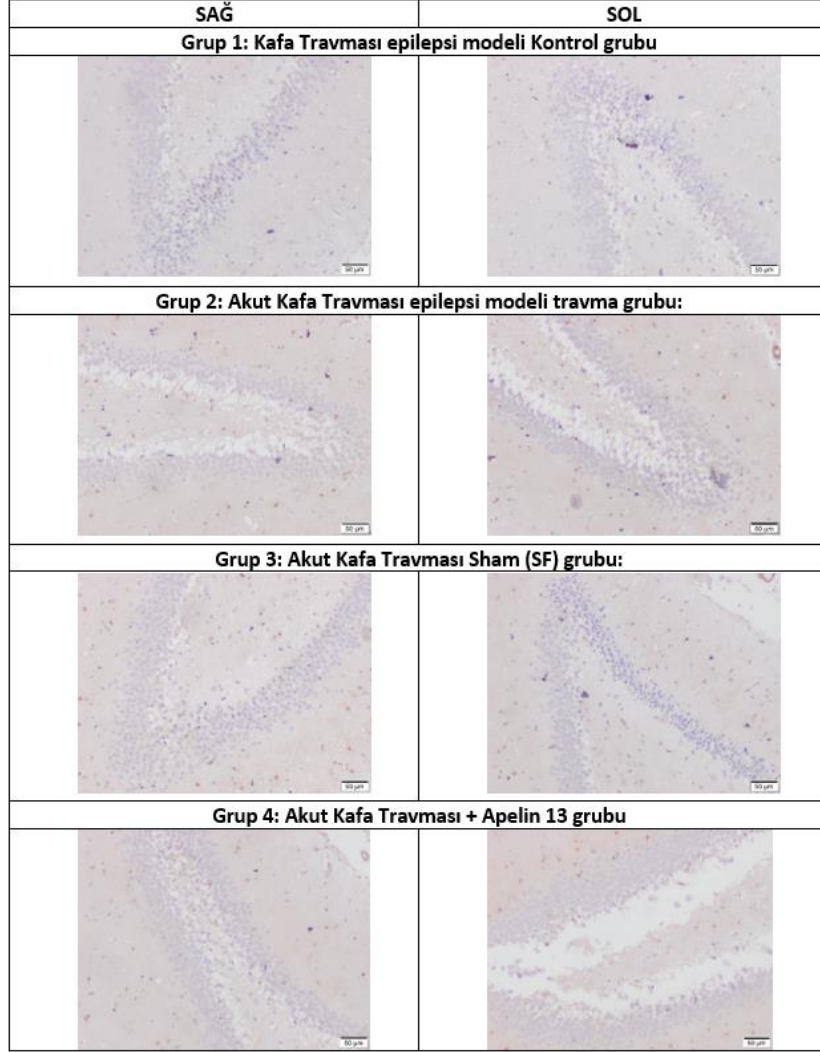
Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G5-R vs G6-R	-4.000 0.9788	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	-44.790 10.960	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-14.100 3.450	ns	P>0.05
G5-R vs G6-L	-18.330 4.485	*	P<0.05
G5-R vs G7-L	-63.580 15.558	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	-40.790 9.981	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-10.100 2.471	ns	P>0.05
G6-R vs G6-L	-14.330 3.507	ns	P>0.05
G6-R vs G7-L	-59.580 14.579	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	30.690 7.510	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	26.460 6.475	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-18.790 4.598	*	P<0.05
G5-L vs G6-L	-4.230 1.035	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	-49.480 12.108	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	-45.250 11.073	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 50’ de kronik travma sonrası korteks işaretli nöron sayılarının morfometrik analizinde h-skör ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkiler ortaya çıkmıştır.

6.1.2.2.2. DOUBLE CORTİN İHK

Double cortin, mikrotübül bağımlı bir fosfoproteindir. Bu proteinin, gelişen ve yetişkin memeli beyinde, gelişimlerinin sınırlı bir süresince göç eden nöroblastlar tarafından eksprese edildiği belirlenmiştir. AT için HK bölgesi işaretlenen nöron sayısının kontrole göre anlamlı olarak arttığı ve SF ile oluşmayan düzelmenin APELİN 13 ile gerçekleştiği görüldü.



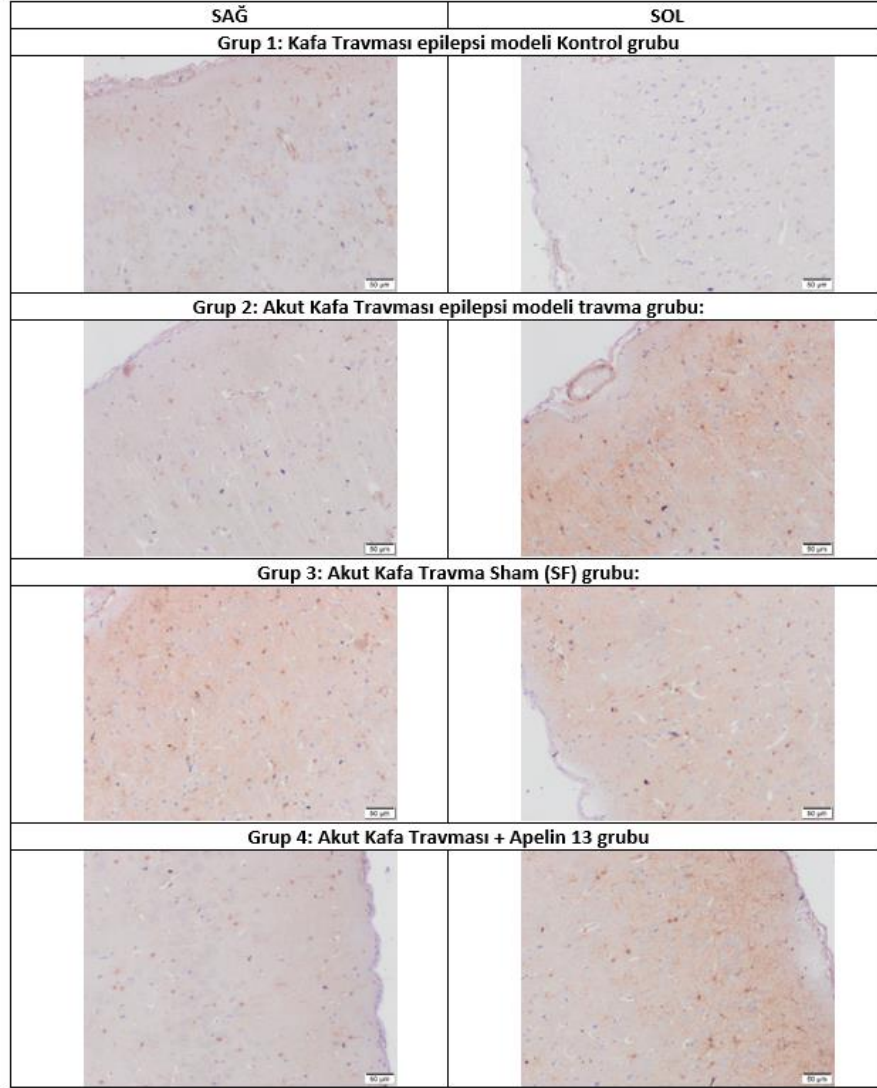
Resim 14. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait Anti-Double Cortin boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 51. Tüm Akut Grupların Hipokampus Hasar Karşılaştırmasının Anti-Double Cortin Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-30.340 10.991	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-39.440 14.287	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-52.720 19.098	***	P<0.001
G1-R vs G1-L	-8.400 3.043	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-39.540 14.324	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-59.420 21.525	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-87.310 31.629	***	P<0.001
G2-R vs G3-R	-9.100 3.297	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	-22.380 8.107	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	21.940 7.948	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	-9.200 3.333	ns	P>0.05
G2-R vs G3-L	-29.080 10.534	***	P<0.001
G2-R vs G4-L	-56.970 20.638	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	-13.280 4.811	*	P<0.05
G3-R vs G1-L	31.040 11.244	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-0.10000 0.03623	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	-19.980 7.238	***	P<0.001
G3-R vs G4-L	-47.870 17.341	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	44.320 16.055	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	13.180 4.775	*	P<0.05
G4-R vs G3-L	-6.700 2.427	ns	P>0.05
G4-R vs G4-L	-34.590 12.531	***	P<0.001
G1-L vs G2-L	-31.140 11.281	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-51.020 18.482	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	-78.910 28.586	***	P<0.001
G2-L vs G3-L	-19.880 7.202	***	P<0.001
G2-L vs G4-L	-47.770 17.305	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	-27.890 10.103	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 51’ de görüldüğü akut travma grupları travma sonrasında hipokampus işaretli nöron sayılarının morfolometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



Resim 15. Tüm akut grupların korteks bölgesinin Anti-Double Cortin boyamasına ait görüntüler (ölçek: 10µm)

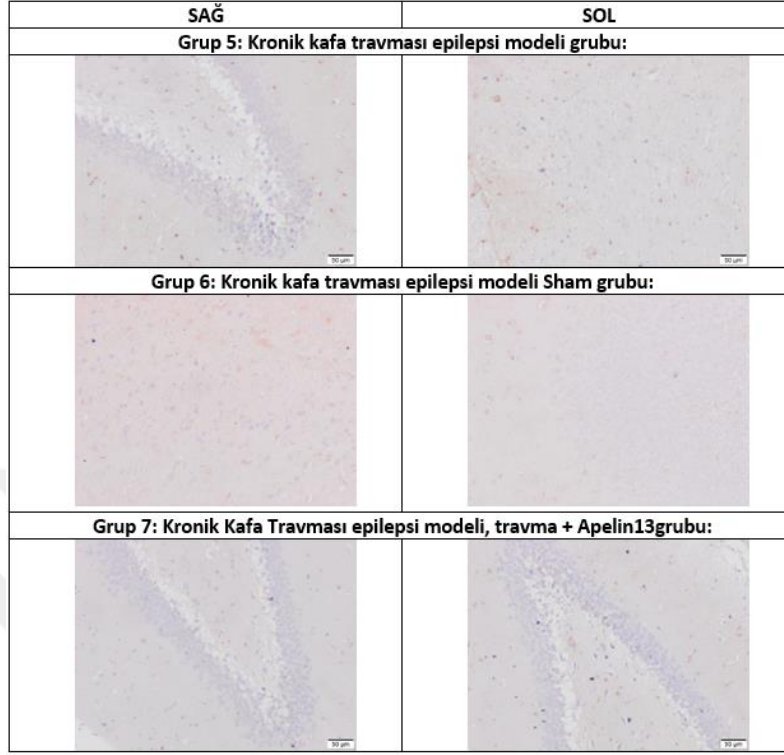
Resim 15’den de anlaşıldığı gibi AT için korteks bölgesi işaretlenen nöron sayısının kontrole göre anlamlı olarak arttığı ve SF ile oluşmayan düzelmenin APELİN 13 ile gerçekleştiği görüldü.

Tablo 52. Tüm Akut Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının Anti-Double Cortin Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-19.220 8.179	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-30.100 12.808	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-44.160 18.791	***	P<0.001
G1-R vs G1-L	-7.520 3.200	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-23.200 9.872	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-19.180 8.162	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-59.120 25.157	***	P<0.001
G2-R vs G3-R	-10.880 4.630	*	P<0.05
G2-R vs G4-R	-24.940 10.613	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	11.700 4.979	*	P<0.05
G2-R vs G2-L	-3.980 1.694	ns	P>0.05
G2-R vs G3-L	0.04000 0.01702	ns	P>0.05
G2-R vs G4-L	-39.900 16.979	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	-14.060 5.983	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	22.580 9.608	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	6.900 2.936	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	10.920 4.647	*	P<0.05
G3-R vs G4-L	-29.020 12.349	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	36.640 15.591	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	20.960 8.919	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	24.980 10.630	***	P<0.001
G4-R vs G4-L	-14.960 6.366	***	P<0.001
G1-L vs G2-L	-15.680 6.672	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-11.660 4.962	*	P<0.05
G1-L vs G4-L	-51.600 21.957	***	P<0.001
G2-L vs G3-L	4.020 1.711	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	-35.920 15.285	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	-39.940 16.996	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 52’ de görüldüğü üzere akut travma sonrası işaretli korteks nöron sayılarının morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı belirlenmiştir.



Resim 16. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesinin Anti-Double Cortin boyamasına ait görüntüler (ölçek: 10µm)

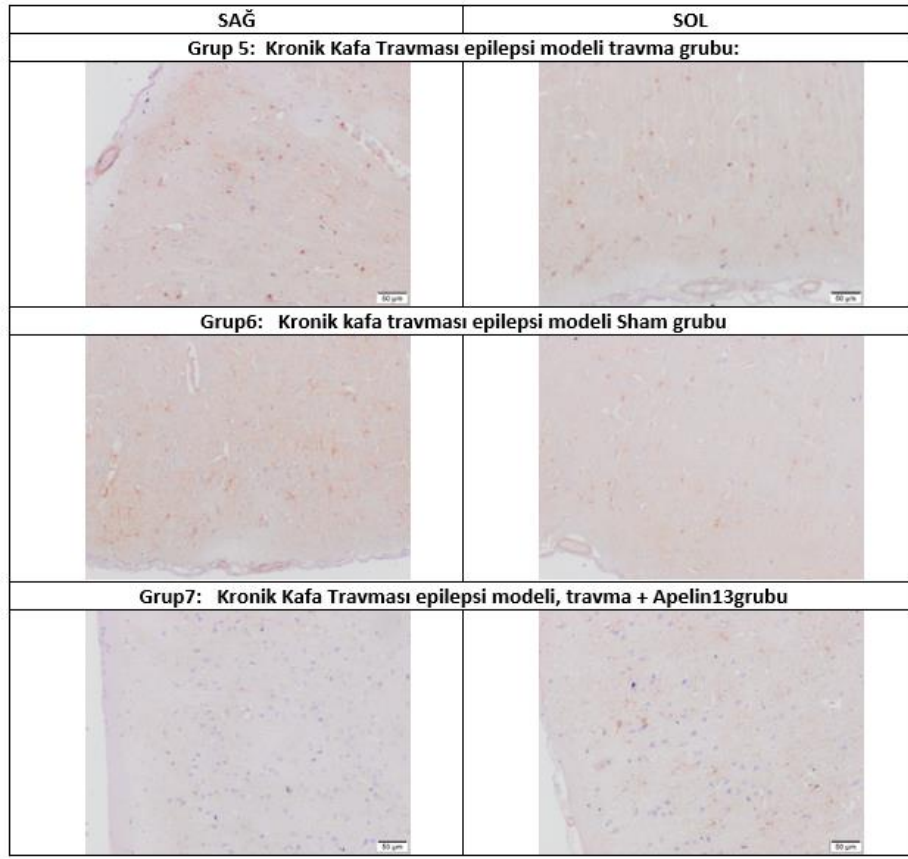
Tüm kronik gruplar değerlendirildiğinde hipokampus bölgesi işaretlenen nöronlarda APELİN 13 ile travmalı gruba göre anlamlı etkilerinin gerçekleştiği görüldü.

Tablo 53. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti-Double Cortin antikoru açıdan istatistiksel değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G5-R vs G6-R	-24.150	8.393	***	P<0.001
G5-R vs G7-R	-28.910	10.047	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-7.110	2.471	ns	P>0.05
G5-R vs G6-L	-13.170	4.577	*	P<0.05
G5-R vs G7-L	-32.450	11.277	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	-4.760	1.654	ns	P>0.05
G6-R vs G5-L	17.040	5.922	***	P<0.001
G6-R vs G6-L	10.980	3.816	ns	P>0.05
G6-R vs G7-L	-8.300	2.885	ns	P>0.05
G7-R vs G5-L	21.800	7.576	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	15.740	5.470	**	P<0.01
G7-R vs G7-L	-3.540	1.230	ns	P>0.05
G5-L vs G6-L	-6.060	2.106	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	-25.340	8.806	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	-19.280	6.700	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 53’ de görüldüğü gibi Kronik gruplarda travma sonrası hipokampus işaretli nöron sayılarının morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



Resim 17. Tüm kronik grupların korteks bölgesinin Anti-Double Cortin boyamasına ait görüntüler (ölçek: 10µm)

Tablo 54. Tüm kronik grupların korteks hasar karşılaştırmasının Anti- Double Cortin antikoru açıdan istatistiksel değerlendirilmesi

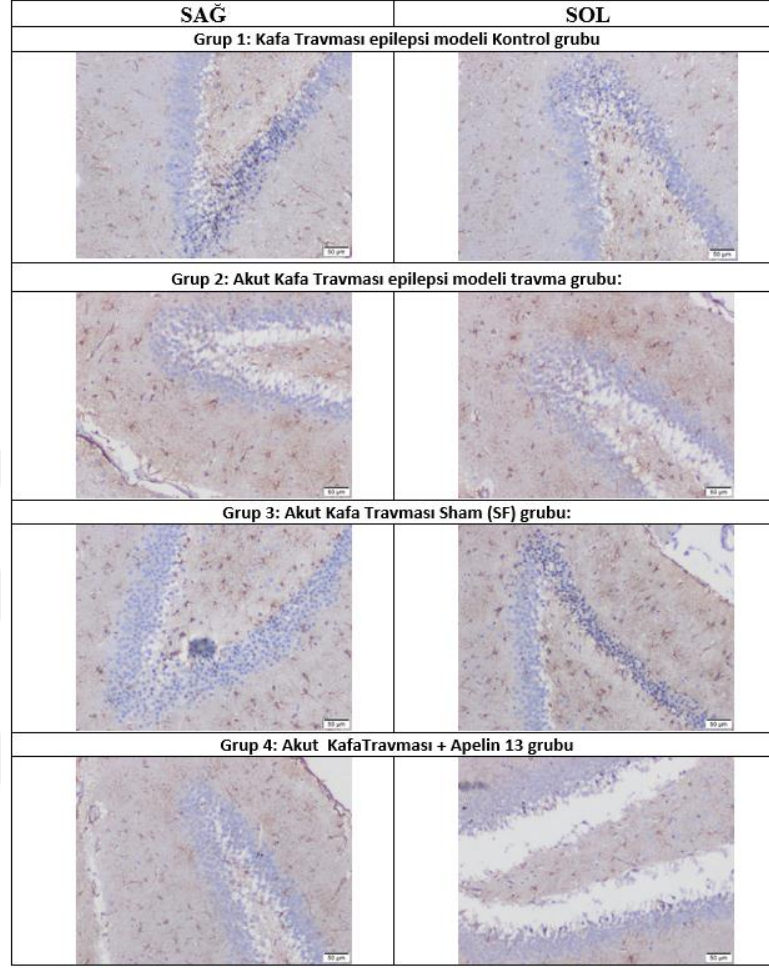
Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G5-R vs G6-R	-7.100	3.045	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	-27.100	11.623	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-9.780	4.195	*	P<0.05
G5-R vs G6-L	-5.900	2.531	ns	P>0.05
G5-R vs G7-L	-39.100	16.770	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	-20.000	8.578	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-2.680	1.149	ns	P>0.05
G6-R vs G6-L	1.200	0.5147	ns	P>0.05
G6-R vs G7-L	-32.000	13.725	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	17.320	7.429	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	21.200	9.093	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-12.000	5.147	**	P<0.01
G5-L vs G6-L	3.880	1.664	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	-29.320	12.575	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	-33.200	14.240	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 54’ den anlaşıldığı gibi kronik gruplarda travma sonrası korteks işaretli nöron sayılarının morfolojik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı belirlendi.

6.1.2.2.3. GFAP İHK

GFAP bir astrosit hücre iskelet proteini olup astrosit morfolojisinin düzenlenmesinde rol oynar. Artan GFAP, genellikle reaktif gliosisi tanımlamak için kullanılan tek kriterdir. Kültürlenmiş nöronlar için hayatta kalma ve nörit uzatma faktörü olup astrosit proliferasyonunu ve morfolojisini düzenler. İn vitro genellikle reaktif astrositlerde aşırı eksprese edilir. İn vivo beyin hasarına karşı gelişen gliosisde reaktif astrositler, kalınlaşmış sitoplazmik uzantıları, hipertrofik hücre gövdeleri, reaktif çekirdeklerin görünümü ve bir lezyon bölgesinde yüksek immünoreaktivite GFAP ekspresyonu gözükür.



Resim 18. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait Anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

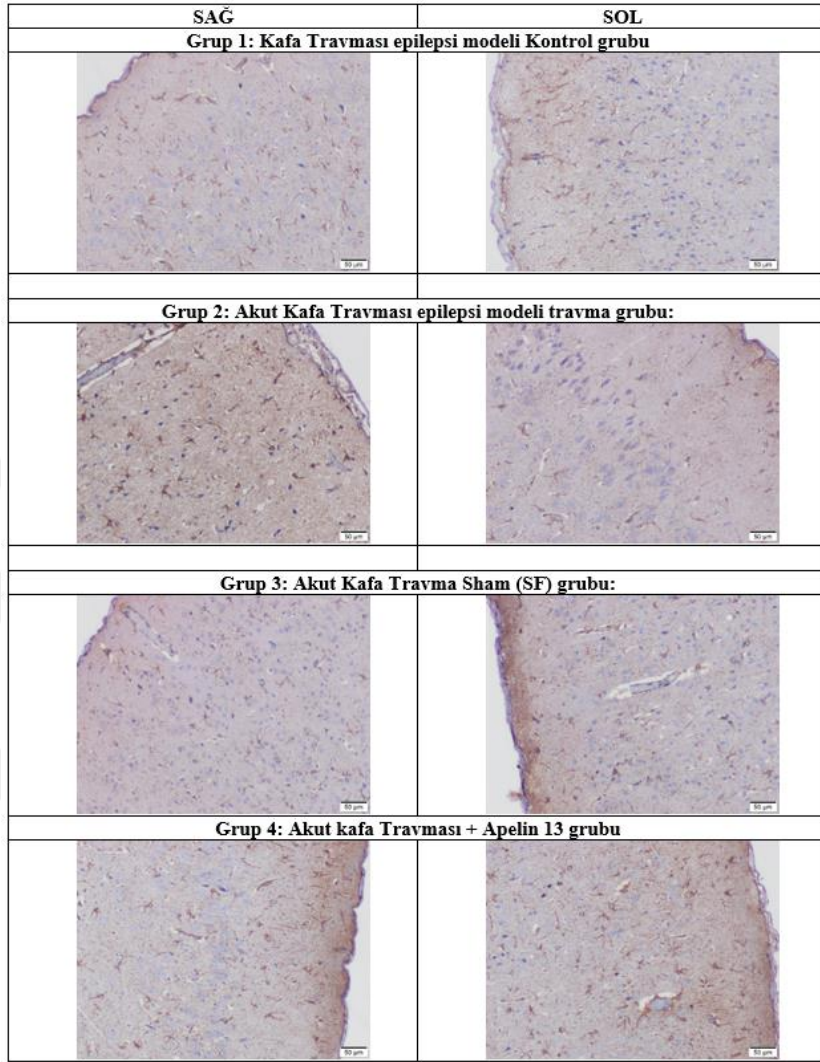
Resim 18’ de reaktif gliosis belirteci GFAP boyamasında akut travma gruplarında hipokampus bölgesinde arttığı ve APELİN 13 uygulaması ile azaldığı görüldü.

Tablo 55. Tüm Akut Grupların Hipokampus Hasar Karşılaştırmasının Anti-GFAP Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G1-R vs G2-R	-30.130	11.150	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-23.230	8.597	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-9.690	3.586	ns	P>0.05
G1-R vs G1-L	10.870	4.023	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-19.130	7.079	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-22.070	8.167	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-2.670	0.9881	ns	P>0.05
G2-R vs G3-R	6.900	2.553	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	20.440	7.564	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	41.000	15.173	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	11.000	4.071	ns	P>0.05
G2-R vs G3-L	8.060	2.983	ns	P>0.05
G2-R vs G4-L	27.460	10.162	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	13.540	5.011	*	P<0.05
G3-R vs G1-L	34.100	12.619	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	4.100	1.517	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	1.160	0.4293	ns	P>0.05
G3-R vs G4-L	20.560	7.609	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	20.560	7.609	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	-9.440	3.493	ns	P>0.05
G4-R vs G3-L	-12.380	4.581	*	P<0.05
G4-R vs G4-L	7.020	2.598	ns	P>0.05
G1-L vs G2-L	-30.000	11.102	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-32.940	12.190	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	-13.540	5.011	*	P<0.05
G2-L vs G3-L	-2.940	1.088	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	16.460	6.091	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	19.400	7.179	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 55’ de akut travma sonrası yapılan hipokampus gliosis morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede Apelin 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



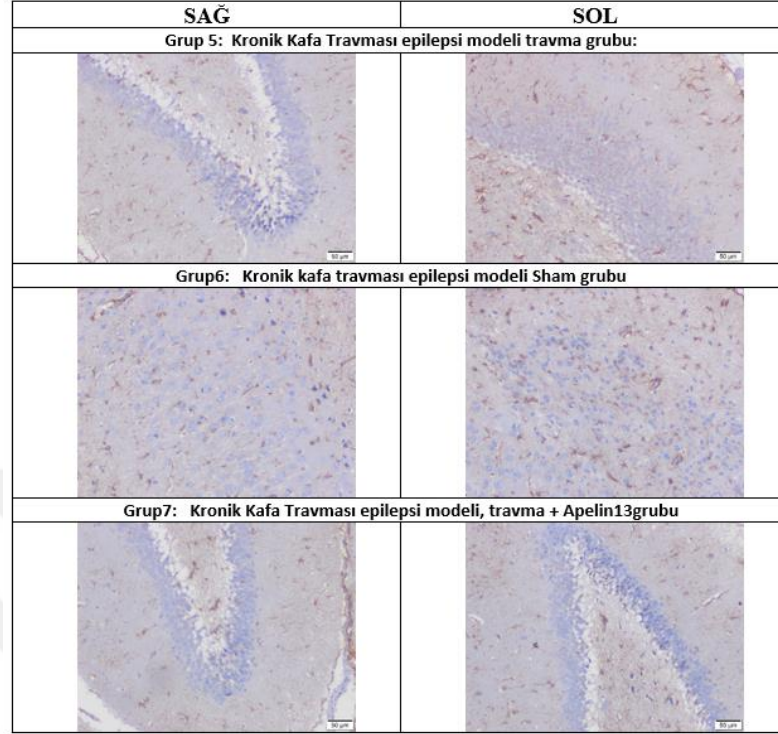
Resim 19. Tüm akut grupların korteks bölgesinin anti-GFAP immünohistokimyasal boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

Tablo 56. Tüm Akut Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının Anti- GFAP Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-67.620 14.768	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-78.540 17.153	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-9.600 2.097	ns	P>0.05
G1-R vs G1-L	-17.410 3.802	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-89.630 19.575	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-90.630 19.793	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-36.400 7.950	***	P<0.001
G2-R vs G3-R	-10.920 2.385	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	58.020 12.671	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	50.210 10.966	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	-22.010 4.807	*	P<0.05
G2-R vs G3-L	-23.010 5.025	*	P<0.05
G2-R vs G4-L	31.220 6.818	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	68.940 15.056	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	61.130 13.351	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-11.090 2.422	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	-12.090 2.640	ns	P>0.05
G3-R vs G4-L	42.140 9.203	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	-7.810 1.706	ns	P>0.05
G4-R vs G2-L	-80.030 17.478	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	-81.030 17.697	***	P<0.001
G4-R vs G4-L	-26.800 5.853	**	P<0.01
G1-L vs G2-L	-72.220 15.773	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-73.220 15.991	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	-18.990 4.147	ns	P>0.05
G2-L vs G3-L	-1.000 0.2184	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	53.230 11.625	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	54.230 11.844	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 56’ da akut gruplarda travma sonrası korteks gliosis morfolometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı ortaya çıktı.



Resim 20. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait Anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

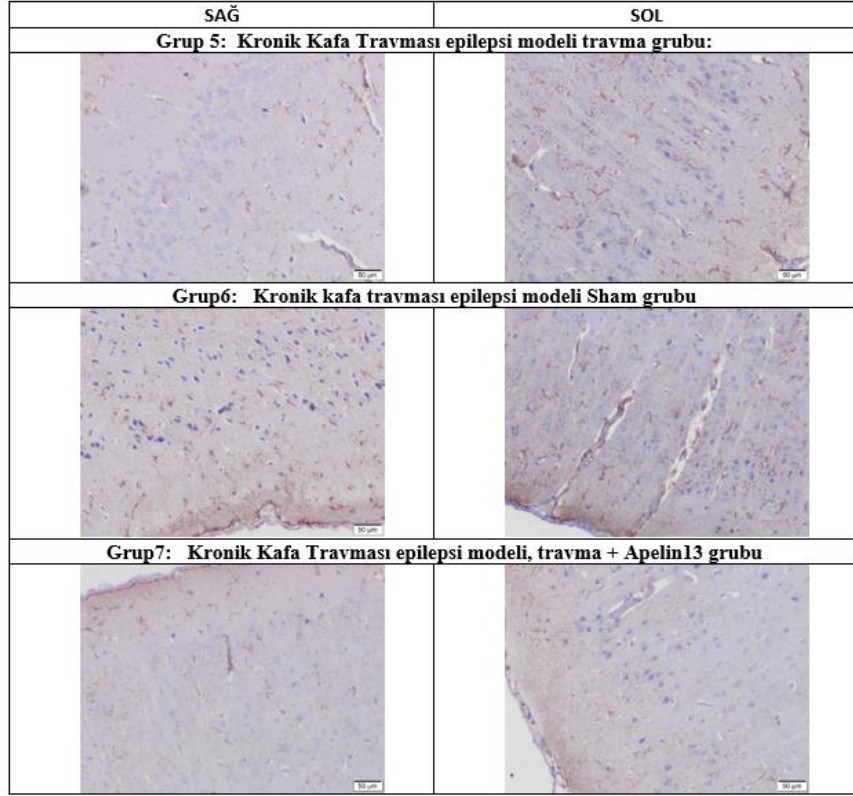
Tablo 57. Tüm Kronik Grupların Hipkampus Hasar Karşılaştırmasının Anti-GFAP Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G5-R vs G6-R	-3.080 1.458	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	-22.880 10.834	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-12.660 5.995	***	P<0.001
G5-R vs G6-L	-8.900 4.214	*	P<0.05
G5-R vs G7-L	-30.160 14.281	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	-19.800 9.376	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-9.580 4.536	*	P<0.05
G6-R vs G6-L	-5.820 2.756	ns	P>0.05
G6-R vs G7-L	-27.080 12.823	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	10.220 4.839	**	P<0.01
G7-R vs G6-L	13.980 6.620	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-7.280 3.447	ns	P>0.05
G5-L vs G6-L	3.760 1.780	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	-17.500 8.287	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	-21.260 10.067	***	P<0.001

G: gruplar

R: Sağ hemisfer L: Sol hemisfer

Tablo 57' den de anlaşılaçağı üzere kronik gruplarda travma sonrasında hipokampus gliosis morfoometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için istatistiksel açıdan anlamlı olumlu etkinin bulunduğı tespit edilmiştir.



Resim 21. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait Anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 58. Tüm Kronik Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının Anti- GFAP Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

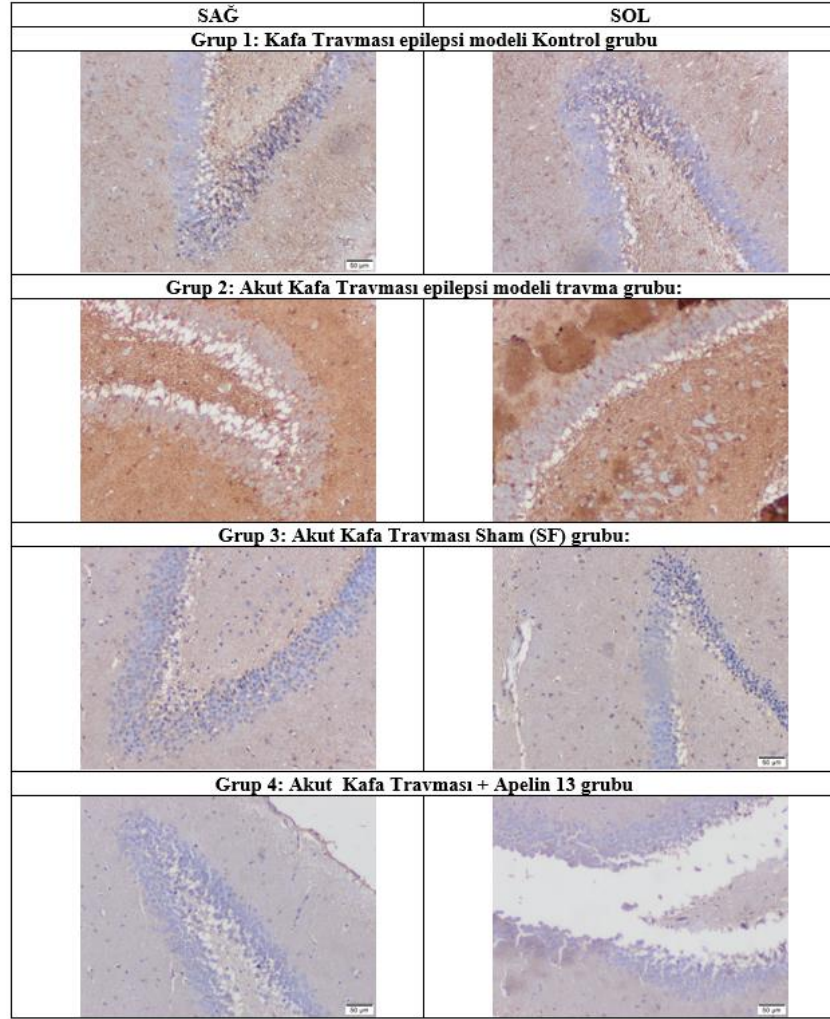
Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G5-R vs G6-R	-5.330	2.707	ns P>0.05
G5-R vs G7-R	-15.120	7.680	*** P<0.001
G5-R vs G5-L	-4.840	2.458	ns P>0.05
G5-R vs G6-L	-2.240	1.138	ns P>0.05
G5-R vs G7-L	-17.300	8.787	*** P<0.001
G6-R vs G7-R	-9.790	4.973	** P<0.01
G6-R vs G5-L	0.4900	0.2489	ns P>0.05
G6-R vs G6-L	3.090	1.569	ns P>0.05
G6-R vs G7-L	-11.970	6.080	*** P<0.001
G7-R vs G5-L	10.280	5.221	** P<0.01
G7-R vs G6-L	12.880	6.542	*** P<0.001
G7-R vs G7-L	-2.180	1.107	ns P>0.05
G5-L vs G6-L	2.600	1.321	ns P>0.05
G5-L vs G7-L	-12.460	6.329	*** P<0.001
G6-L vs G7-L	-15.060	7.649	*** P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 58’ de görüldüğü gibi kronik gruplarda travma sonrasında yapılan korteks gliosis morfometrik analizinde h-skor değerlendirmesinde APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.

6.1.2.2.4. S100 İHK

s100 proteinleri, kalsiyum başlangıcı proteinlerin geniş bir alt grubudur. Düşük moleküler ağırlıklı 21 proteinlik bir aileyi, içine alır. Hücre fonksiyonlarını düzenleyecek olan hedef proteinlerle kalsiyum başlanması ile etkileşilir; intrasellüler ve ekstrasellüler çok sayıda sürecin kontrolüne katılırlar.



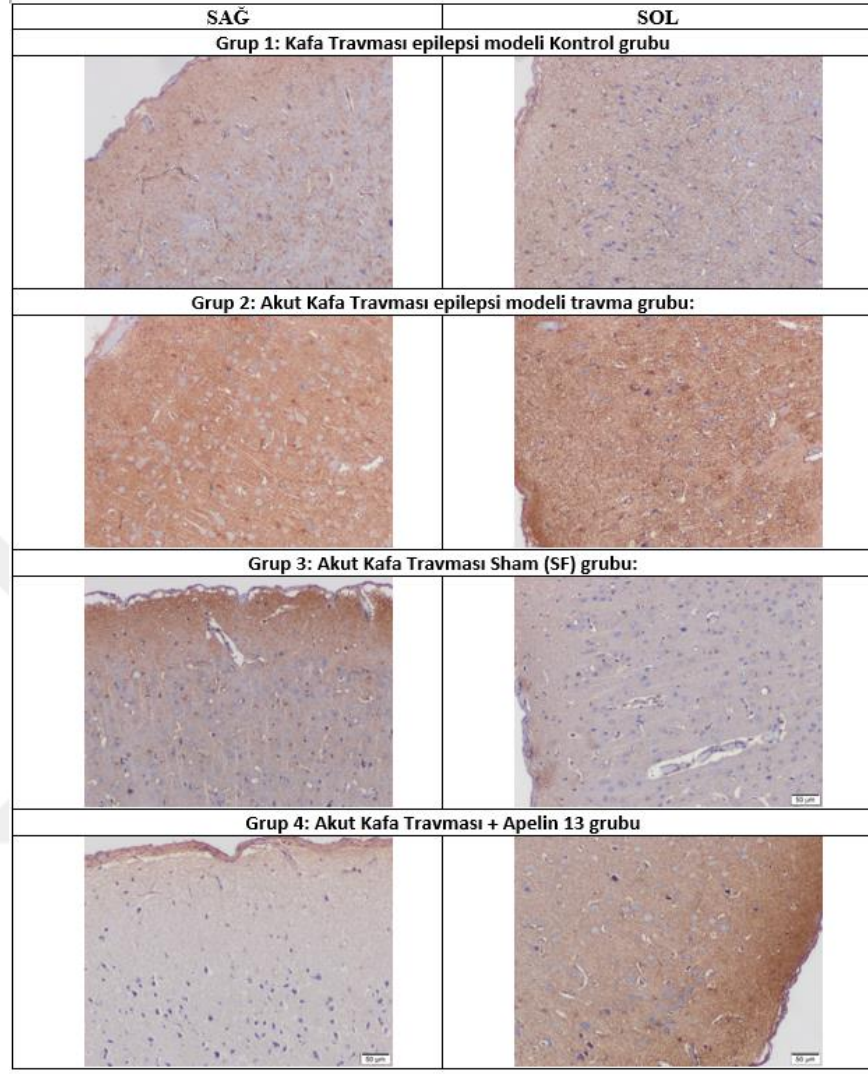
Resim 22. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait Anti-s100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

Tablo 59. Tüm Akut Grupların Hipkampüs Hasar Karşılaştırmasının Anti-S100 Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-136.12 34.300	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-82.790 20.862	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-35.990 9.069	***	P<0.001
G1-R vs G1-L	7.970 2.008	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-126.01 31.753	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-63.030 15.883	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-29.790 7.507	***	P<0.001
G2-R vs G3-R	53.330 13.438	***	P<0.001
G2-R vs G4-R	100.13 25.231	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	144.09 36.309	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	10.110 2.548	ns	P>0.05
G2-R vs G3-L	73.090 18.418	***	P<0.001
G2-R vs G4-L	106.33 26.794	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	46.800 11.793	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	90.760 22.870	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-43.220 10.891	***	P<0.001
G3-R vs G3-L	19.760 4.979	*	P<0.05
G3-R vs G4-L	53.000 13.355	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	43.960 11.077	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	-90.020 22.684	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	-27.040 6.814	***	P<0.001
G4-R vs G4-L	6.200 1.562	ns	P>0.05
G1-L vs G2-L	-133.98 33.761	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-71.000 17.891	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	-37.760 9.515	***	P<0.001
G2-L vs G3-L	62.980 15.870	***	P<0.001
G2-L vs G4-L	96.220 24.246	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	33.240 8.376	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 59’ dan da anlaşıldığı gibi akut travma gruplarında travma sonrası yapılan Hipokampüs REAKRİF gliosis morfolometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



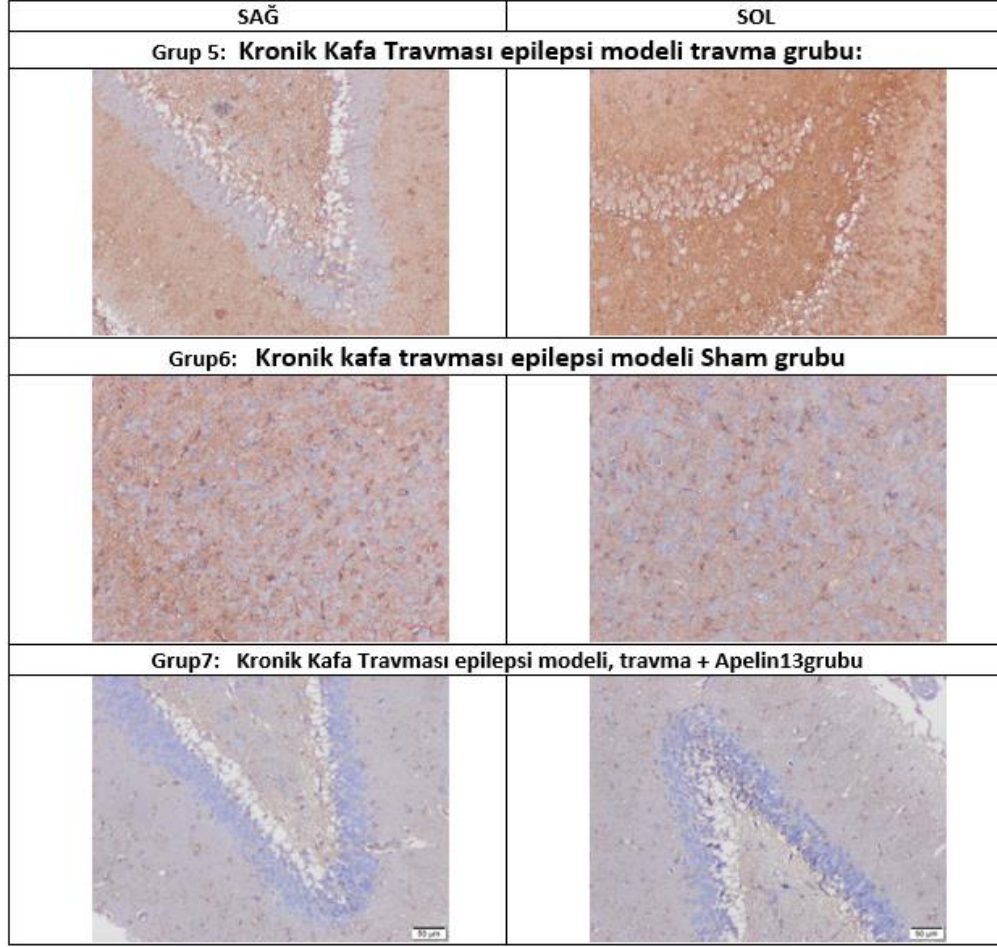
Resim 23. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait Anti-S100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 60. Tüm Akut Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının Anti- s100 Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-134.52 32.892	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-89.500 21.884	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-30.480 7.453	***	P<0.001
G1-R vs G1-L	-11.360 2.778	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-145.27 35.521	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-104.28 25.498	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-54.500 13.326	***	P<0.001
G2-R vs G3-R	45.020 11.008	***	P<0.001
G2-R vs G4-R	104.04 25.440	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	123.16 30.115	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	-10.750 2.629	ns	P>0.05
G2-R vs G3-L	30.240 7.394	***	P<0.001
G2-R vs G4-L	80.020 19.566	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	59.020 14.431	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	78.140 19.107	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-55.770 13.637	***	P<0.001
G3-R vs G3-L	-14.780 3.614	ns	P>0.05
G3-R vs G4-L	35.000 8.558	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	19.120 4.675	*	P<0.05
G4-R vs G2-L	-114.79 28.068	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	-73.800 18.045	***	P<0.001
G4-R vs G4-L	-24.020 5.873	**	P<0.01
G1-L vs G2-L	-133.91 32.743	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-92.920 22.721	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	-43.140 10.548	***	P<0.001
G2-L vs G3-L	40.990 10.023	***	P<0.001
G2-L vs G4-L	90.770 22.195	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	49.780 12.172	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Akut gruplarda travma sonrası yapılan korteks REAKRİF gliosis morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede tablo 60' da görüldüğü gibi APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



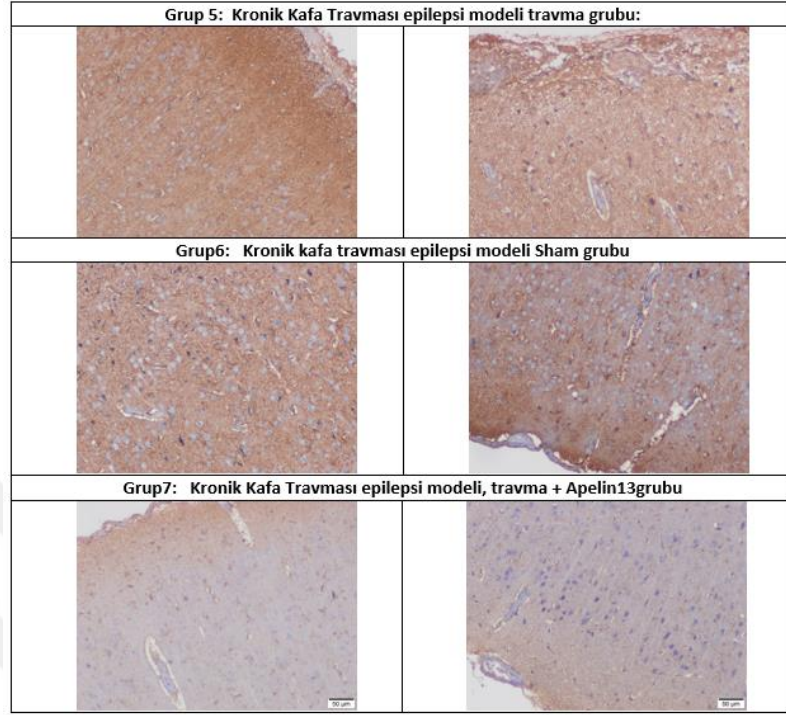
Resim 24. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait Anti-s100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 61. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti-S100 antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G5-R vs G6-R	-6.060	1.538	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	109.90	27.889	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-15.800	4.010	ns	P>0.05
G5-R vs G6-L	-24.020	6.096	***	P<0.001
G5-R vs G7-L	94.090	23.877	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	115.96	29.427	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-9.740	2.472	ns	P>0.05
G6-R vs G6-L	-17.960	4.558	*	P<0.05
G6-R vs G7-L	100.15	25.415	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	-125.70	31.899	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	-133.92	33.985	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-15.810	4.012	ns	P>0.05
G5-L vs G6-L	-8.220	2.086	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	109.89	27.887	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	118.11	29.973	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 61’ de görüldüğü üzere kronik gruplarda travma sonrası yapılan hipokampus REAKRİF gliosis morfolometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı belirlendi.



Resim 25. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait Anti-s100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

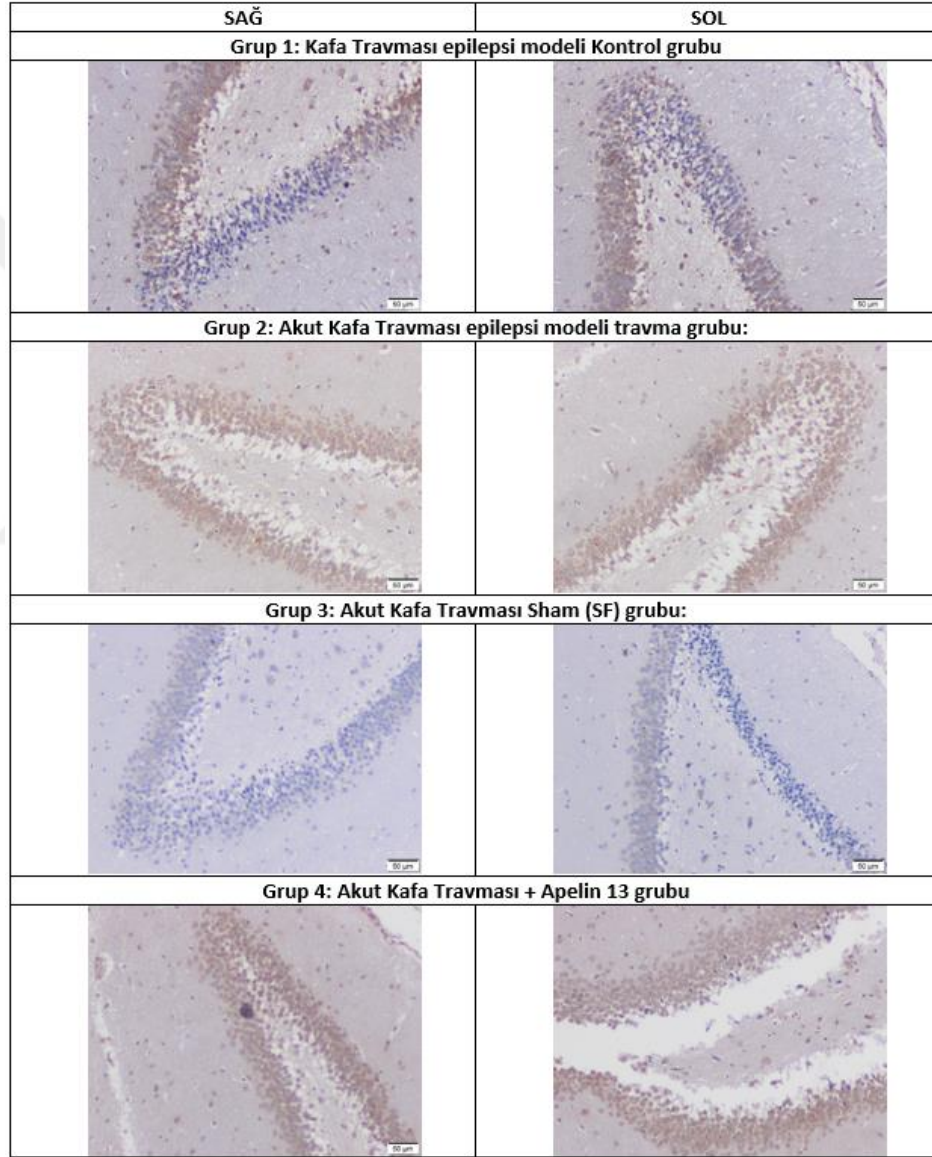
Tablo 62. Tüm kronik grupların hipokampus hasar karşılaştırmasının Anti-s100 antikoru açısından istatistiksel değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G5-R vs G6-R	-6.060 1.538	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	109.90 27.889	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-15.800 4.010	ns	P>0.05
G5-R vs G6-L	-24.020 6.096	***	P<0.001
G5-R vs G7-L	94.090 23.877	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	115.96 29.427	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-9.740 2.472	ns	P>0.05
G6-R vs G6-L	-17.960 4.558	*	P<0.05
G6-R vs G7-L	100.15 25.415	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	-125.70 31.899	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	-133.92 33.985	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-15.810 4.012	ns	P>0.05
G5-L vs G6-L	-8.220 2.086	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	109.89 27.887	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	118.11 29.973	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 62'den de anlaşıldığı gibi kronik gruplarda travma sonrası yapılan korteks REAKRİF gliosis morfolometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.

6.1.2.2.5. VEGF İHK



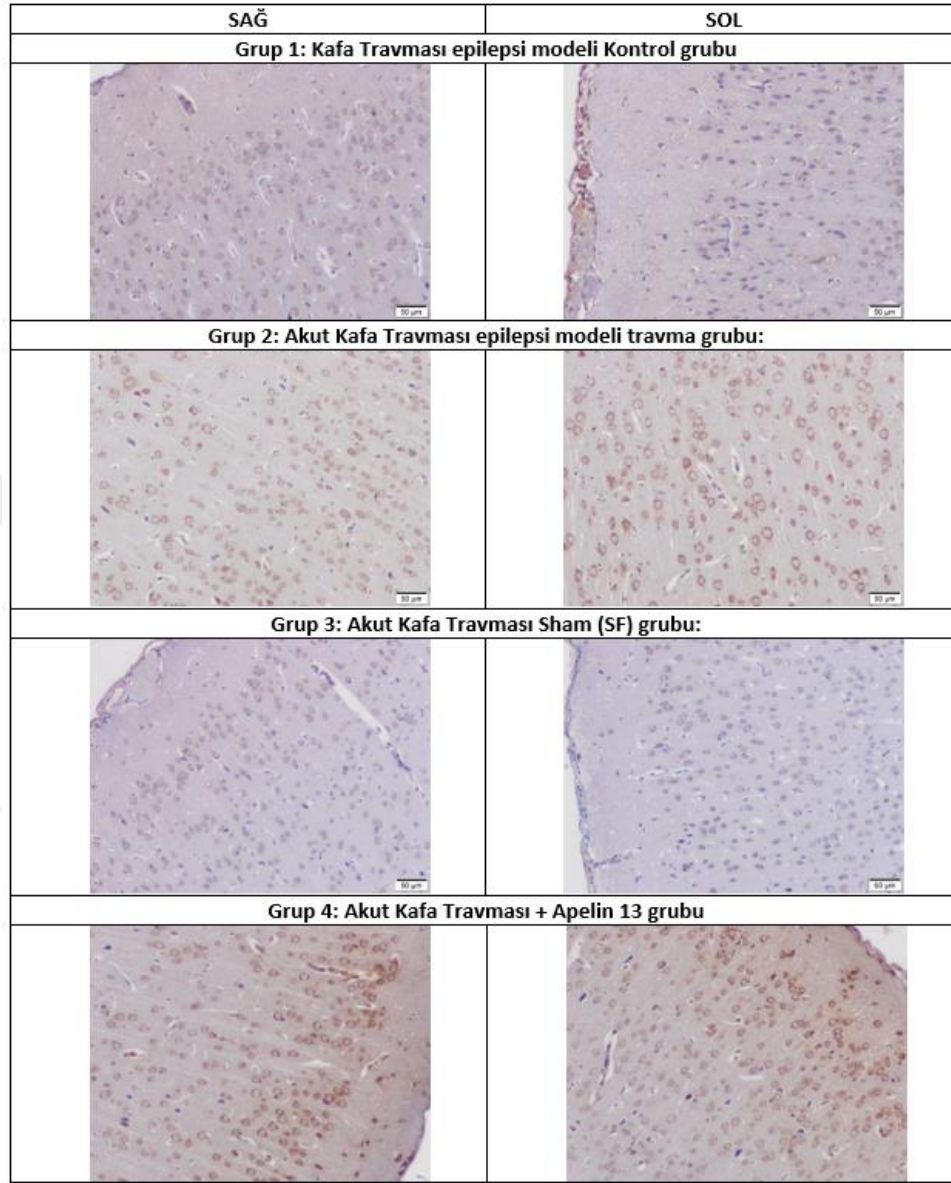
Resim 26. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait Anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

Tablo 63. Tüm Akut Grupların Hipokampus Hasar Karşılaştırmasının Anti- VEGF Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-54.080 13.817	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-41.880 10.700	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	40.520 10.353	***	P<0.001
G1-R vs G1-L	-14.100 3.602	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-71.900 18.370	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-88.120 22.514	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	10.520 2.688	ns	P>0.05
G2-R vs G3-R	12.200 3.117	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	94.600 24.169	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	39.980 10.215	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	-17.820 4.553	*	P<0.05
G2-R vs G3-L	-34.040 8.697	***	P<0.001
G2-R vs G4-L	64.600 16.505	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	82.400 21.052	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	27.780 7.098	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-30.020 7.670	***	P<0.001
G3-R vs G3-L	-46.240 11.814	***	P<0.001
G3-R vs G4-L	52.400 13.388	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	-54.620 13.955	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	-112.42 28.722	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	-128.64 32.866	***	P<0.001
G4-R vs G4-L	-30.000 7.665	***	P<0.001
G1-L vs G2-L	-57.800 14.767	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-74.020 18.911	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	24.620 6.290	***	P<0.001
G2-L vs G3-L	-16.220 4.144	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	82.420 21.058	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	98.640 25.202	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 63' ün de ifade ettiği gibi akut travma gruplarında travma sonrası yapılan hipokampus DAMARLANMA morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı ortaya çıktı.



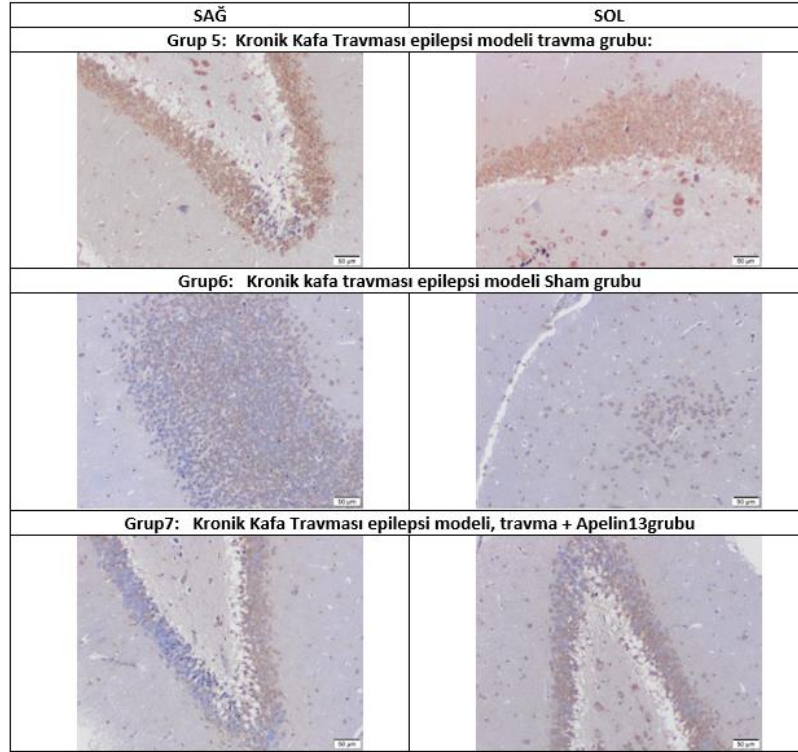
Resim 27. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait Anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 64. Tüm Akut Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının Anti- VEGF Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-48.080 14.175	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-60.080 17.713	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	7.920 2.335	ns	P>0.05
G1-R vs G1-L	-5.680 1.675	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-62.030 18.288	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-81.700 24.087	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-2.560 0.7547	ns	P>0.05
G2-R vs G3-R	-12.000 3.538	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	56.000 16.510	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	42.400 12.500	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	-13.950 4.113	ns	P>0.05
G2-R vs G3-L	-33.620 9.912	***	P<0.001
G2-R vs G4-L	45.520 13.420	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	68.000 20.048	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	54.400 16.038	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	-1.950 0.5749	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	-21.620 6.374	***	P<0.001
G3-R vs G4-L	57.520 16.958	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	-13.600 4.010	ns	P>0.05
G4-R vs G2-L	-69.950 20.623	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	-89.620 26.422	***	P<0.001
G4-R vs G4-L	-10.480 3.090	ns	P>0.05
G1-L vs G2-L	-56.350 16.613	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-76.020 22.412	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	3.120 0.9198	ns	P>0.05
G2-L vs G3-L	-19.670 5.799	**	P<0.01
G2-L vs G4-L	59.470 17.533	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	79.140 23.332	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 64 de akut grupların travma sonrası korteks DAMARLANMA morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



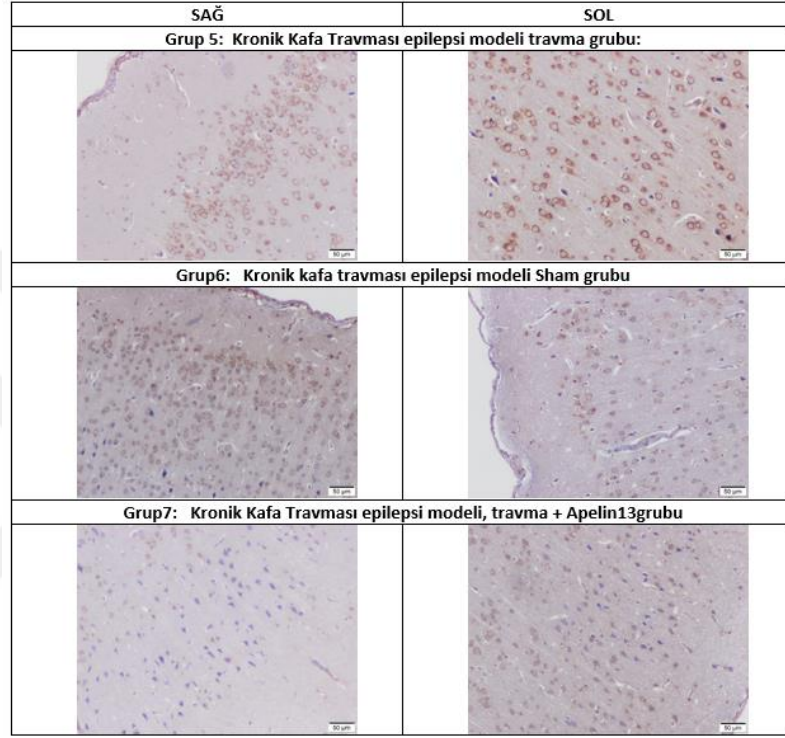
Resim 28. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait Anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 65. Tüm Kronik Grupların Hipokampus Hasar Karşılaştırmasının Anti-VEGF Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G5-R vs G6-R	33.070 8.290	***	P<0.001
G5-R vs G7-R	132.98 33.335	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-11.010 2.760	ns	P>0.05
G5-R vs G6-L	23.160 5.806	***	P<0.001
G5-R vs G7-L	108.10 27.098	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	99.910 25.045	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-44.080 11.050	***	P<0.001
G6-R vs G6-L	-9.910 2.484	ns	P>0.05
G6-R vs G7-L	75.030 18.808	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	-143.99 36.095	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	-109.82 27.529	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-24.880 6.237	***	P<0.001
G5-L vs G6-L	34.170 8.566	***	P<0.001
G5-L vs G7-L	119.11 29.858	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	84.940 21.292	***	P<0.001

G: gruplar; R: Sağ hemisfer; L: Sol hemisfer

Tablo 65’ de kronik travma sonrası yapılan hipokampus DAMARLANMA morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede Apelin-13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı belirlendi.



Resim 29. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait Anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 66. Tüm Kronik Grupların Korteks Hasar Karşılaştırmasının Anti-VEGF Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

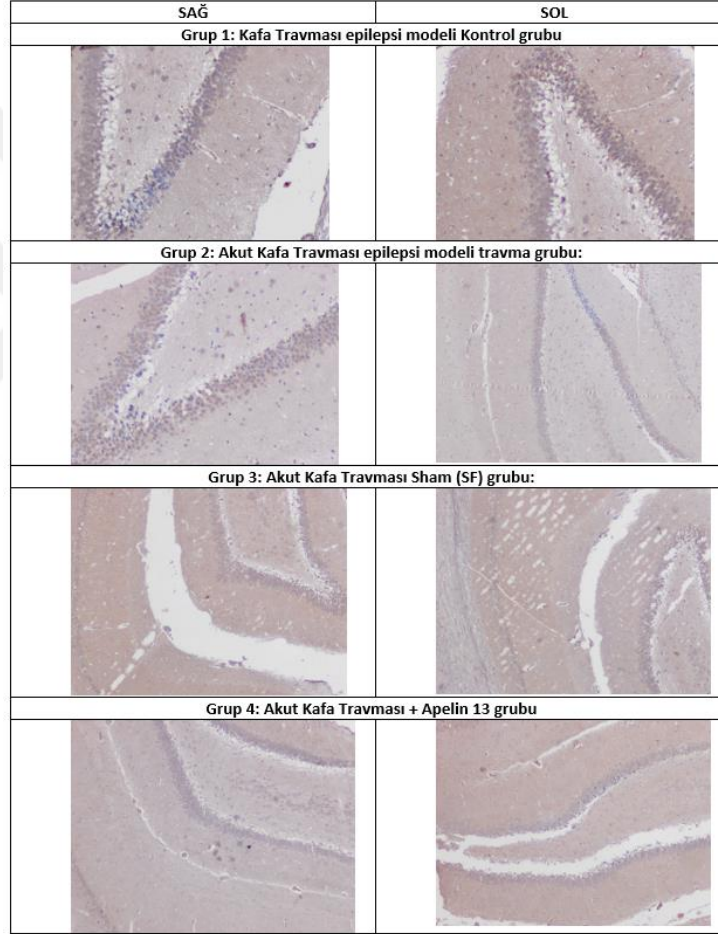
Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G5-R vs G6-R	18.000	5.239	**	P<0.01
G5-R vs G7-R	108.72	31.642	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-10.180	2.963	ns	P>0.05
G5-R vs G6-L	8.320	2.421	ns	P>0.05
G5-R vs G7-L	92.290	26.860	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	90.720	26.403	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	-28.180	8.202	***	P<0.001
G6-R vs G6-L	-9.680	2.817	ns	P>0.05
G6-R vs G7-L	74.290	21.622	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	-118.90	34.605	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	-100.40	29.221	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-16.430	4.782	*	P<0.05
G5-L vs G6-L	18.500	5.384	**	P<0.01
G5-L vs G7-L	102.47	29.823	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	83.970	24.439	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

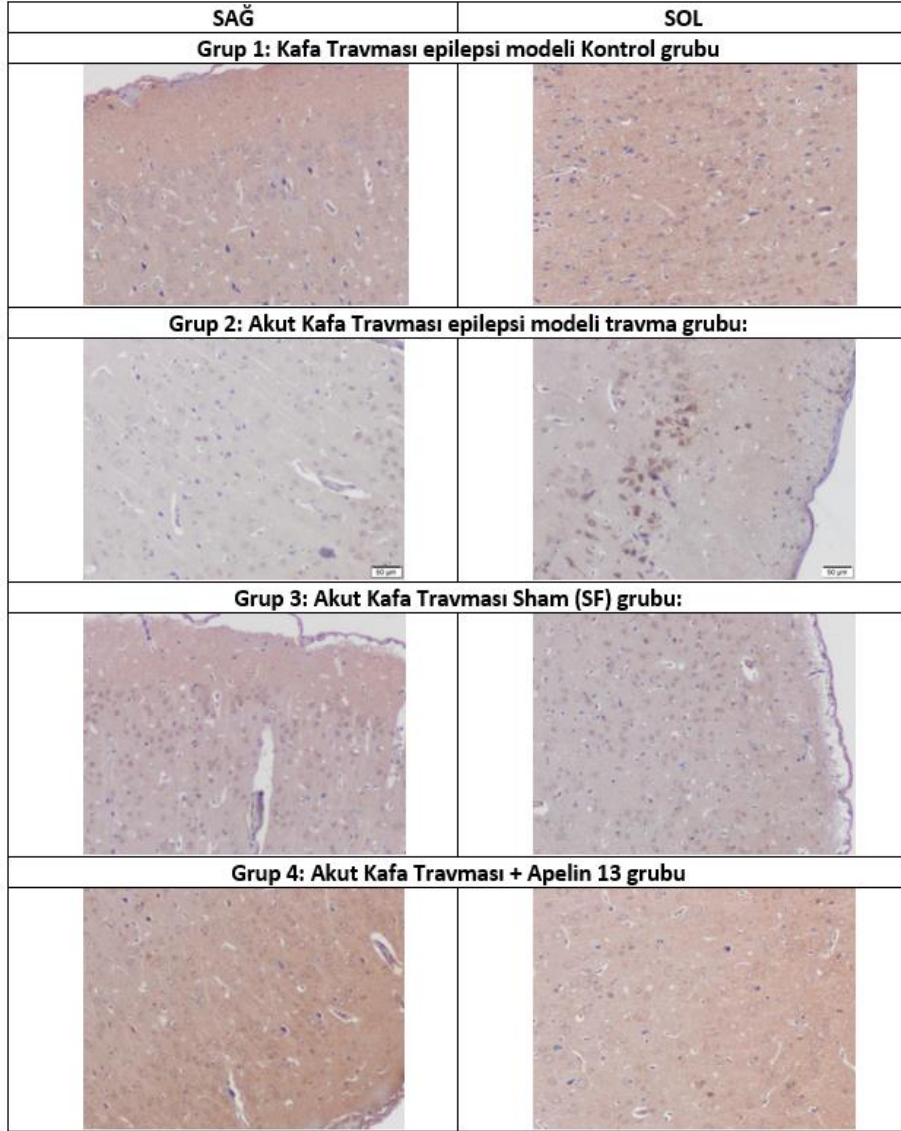
Tablo 66’ da görüldüğü gibi travma sonrası kronik travma grubu korteks DAMARLANMA morfometrik analizi h-skor ile değerlendirildiğinde APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkiler tespit edildi.

6.1.2.2.6 eNOS İHK

Nitrik oksit (NO), TBH için hem ikincil hasarda hem de nörolojik iyileşmede rol oynayan inflamatuvar bir üründür. NO üretiminin yeri, zamanlaması, miktarı ve türü rolünü belirler. eNOS tarafından üretilen NO öncelikle hasarı artırırken sonrasında penumbral kan akışını artırarak TBH için yarar sağlar. Hipokampüsde oksidatif stres belirteci olarak kullanılan eNOS'un; TBH'da oldukça artmış olup, uygulamalar ile gerilediği saptanmıştır.



Resim 30. Tüm akut grupların hipokampüs bölgesine ait Anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)



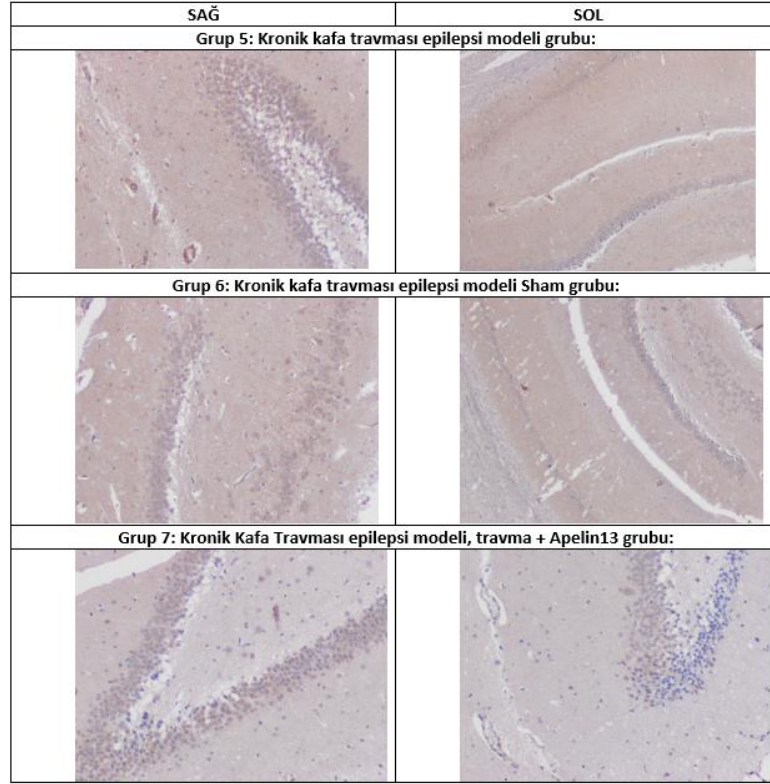
Resim 31. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait Anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 67. Tüm Akut Grupların Hasar Karşılaştırmasının Anti- eNOS Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

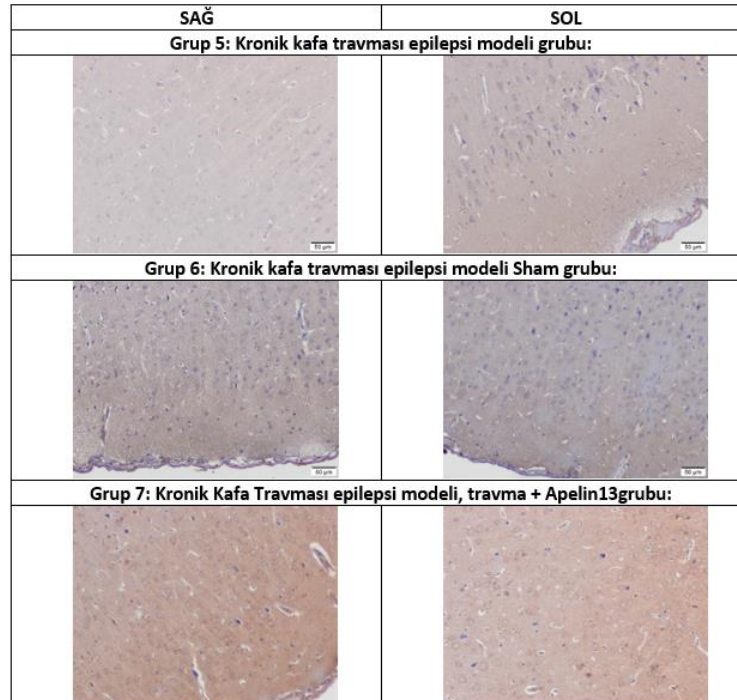
Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-159.70	12.600	***
G1-R vs G3-R	-170.09	13.420	***
G1-R vs G4-R	-90.160	7.113	***
G1-R vs G1-L	-20.900	1.649	ns
G1-R vs G2-L	-189.22	14.929	***
G1-R vs G3-L	-210.56	16.613	***
G1-R vs G4-L	-123.20	9.720	***
G2-R vs G3-R	-10.390	0.8198	ns
G2-R vs G4-R	69.540	5.487	**
G2-R vs G1-L	138.80	10.951	***
G2-R vs G2-L	-29.520	2.329	ns
G2-R vs G3-L	-50.860	4.013	ns
G2-R vs G4-L	36.500	2.880	ns
G3-R vs G4-R	79.930	6.306	***
G3-R vs G1-L	149.19	11.771	***
G3-R vs G2-L	-19.130	1.509	ns
G3-R vs G3-L	-40.470	3.193	ns
G3-R vs G4-L	46.890	3.700	ns
G4-R vs G1-L	69.260	5.465	**
G4-R vs G2-L	-99.060	7.816	***
G4-R vs G3-L	-120.40	9.499	***
G4-R vs G4-L	-33.040	2.607	ns
G1-L vs G2-L	-168.32	13.280	***
G1-L vs G3-L	-189.66	14.964	***
G1-L vs G4-L	-102.30	8.071	***
G2-L vs G3-L	-21.340	1.684	ns
G2-L vs G4-L	66.020	5.209	*
G3-L vs G4-L	87.360	6.893	***

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 67' de akut travma gruplarında travma sonrası a oksidatif stres belirteci olarak kullanılan eNOS'un; TBH'de oldukça artmış olduğu, Apelin 13 ile gerilediği ve morfometrik analizde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı saptanmıştır.



Resim 32. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait Anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)



Resim 33. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait Anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

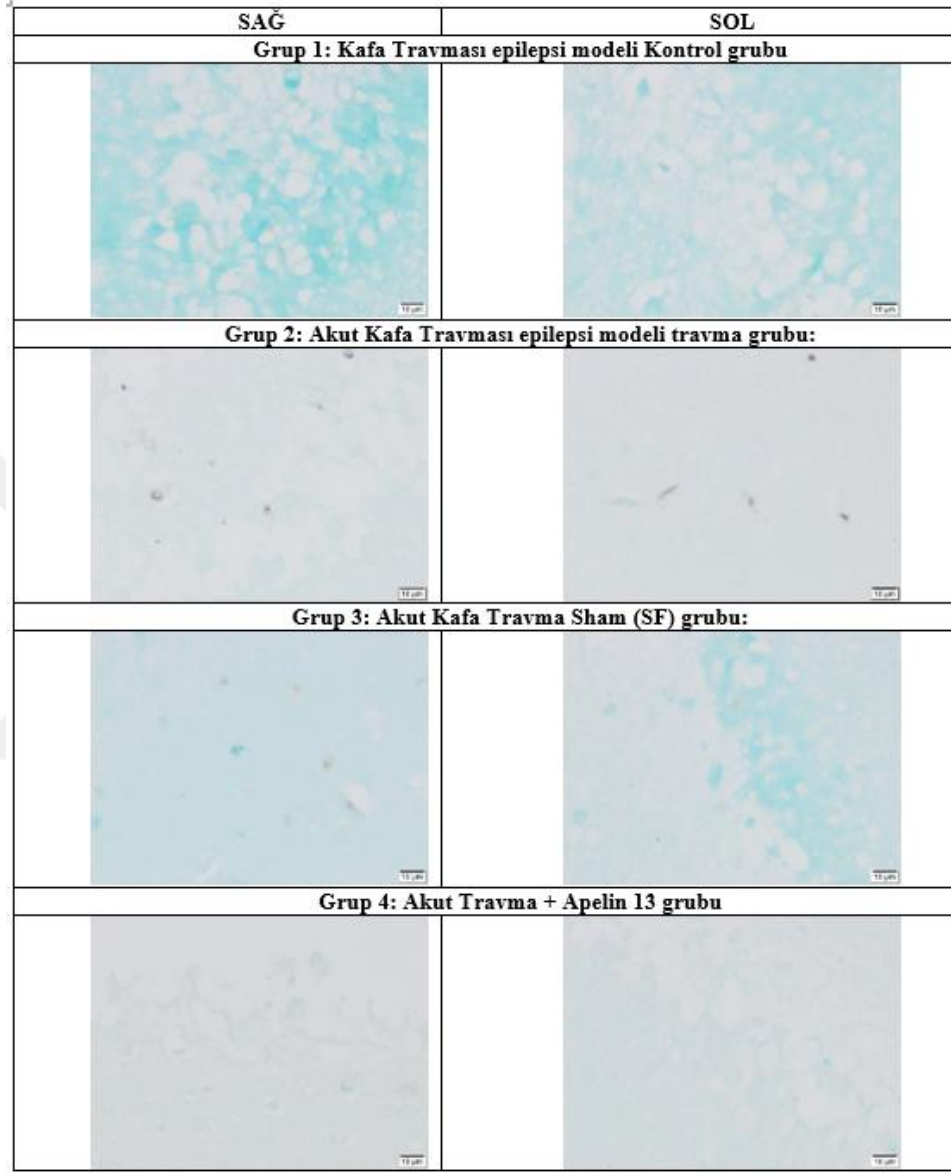
Tablo 68. Tüm Kronik Grupların Hasar Karşılaştırmasının Anti- eNOS Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G5-R vs G6-R	-17,880 1.928	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	74.650 8.049	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	-7.920 0.8539	ns	P>0.05
G5-R vs G6-L	-42.120 4.541	*	P<0.05
G5-R vs G7-L	48.440 5.223	**	P<0.01
G6-R vs G7-R	92.530 9.976	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	9.960 1.074	ns	P>0.05
G6-R vs G6-L	-24.240 2.614	ns	P>0.05
G6-R vs G7-L	66.320 7.150	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	-82.570 8.903	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	-116.77 12.590	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	-26.210 2.826	ns	P>0.05
G5-L vs G6-L	-34.200 3.687	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	56.360 6.077	**	P<0.01
G6-L vs G7-L	90.560 9.764	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Kronik travma gruplarında travma sonrası oksidatif stres belirteci olarak kullanılan eNOS'un ve Tablo 68' de akut grupla benzer şekilde; TBH sonrası oldukça artmış olduğu, Apelin 13 ile gerilediği ve morfometrik analizde h-skor ile yapılan incelemede Apelin 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı tespit edilmiştir.

6.1.2.2.7. TUNEL İHK



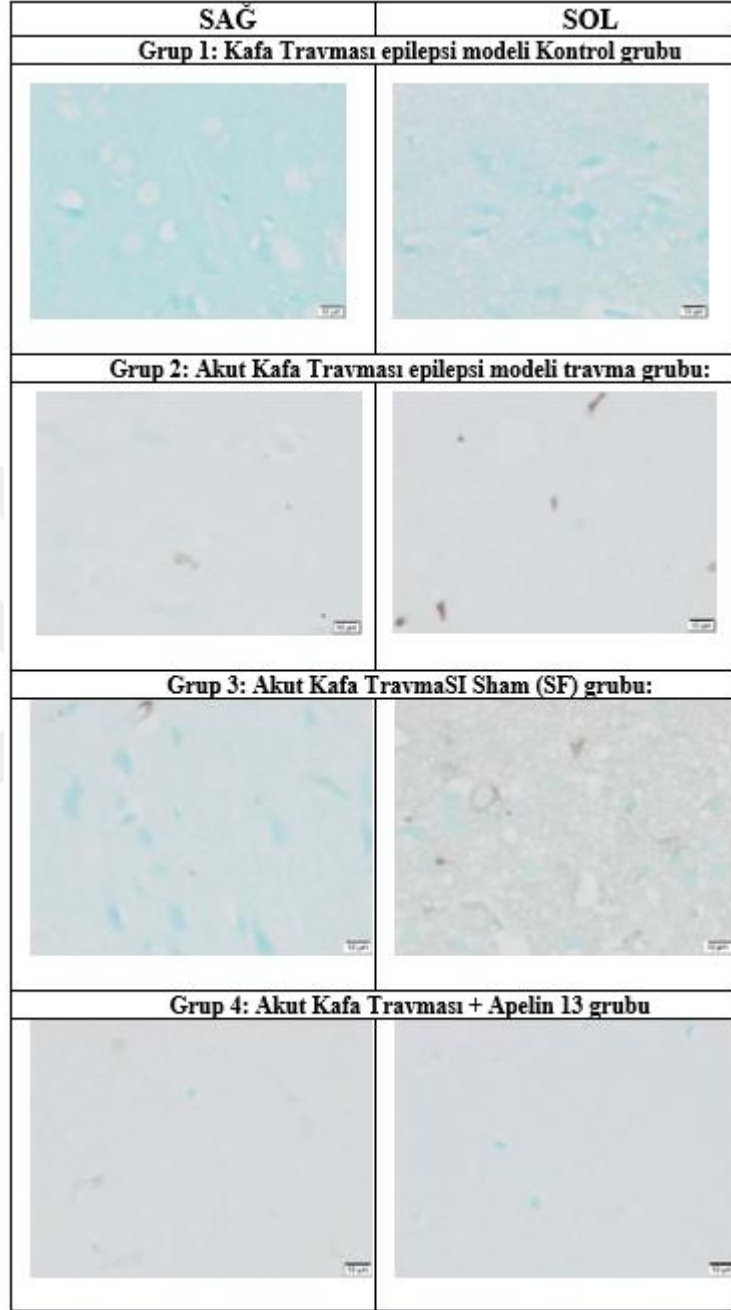
Resim 34. Tüm akut grupların hipokampus bölgesine ait TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40µm)

Tablo 69. Tüm Akut Grupların Hipokampus APOPTOZ Morfometrik Karşılaştırmasının TUNEL Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G1-R vs G2-R	-25.220	17.885	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-23.010	16.318	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-7.310	5.184	**	P<0.01
G1-R vs G1-L	2.110	1.496	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-19.480	13.815	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-15.120	10.723	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-5.310	3.766	ns	P>0.05
G2-R vs G3-R	2.210	1.567	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	17.910	12.701	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	27.330	19.381	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	5.740	4.071	ns	P>0.05
G2-R vs G3-L	10.100	7.163	***	P<0.001
G2-R vs G4-L	19.910	14.119	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	15.700	11.134	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	25.120	17.814	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	3.530	2.503	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	7.890	5.595	**	P<0.01
G3-R vs G4-L	17.700	12.552	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	9.420	6.680	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	-12.170	8.631	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	-7.810	5.539	**	P<0.01
G4-R vs G4-L	2.000	1.418	ns	P>0.05
G1-L vs G2-L	-21.590	15.311	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-17.230	12.219	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	-7.420	5.262	**	P<0.01
G2-L vs G3-L	4.360	3.092	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	14.170	10.049	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	9.810	6.957	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 69' da görüldüğü akut travma sonrası yapılan hipokampus APOPTOZ morfometrik analizinde APOPTOTİK İNDEKS ile yapılan incelemede Apelin-13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



Resim 35. Tüm akut grupların korteks bölgesine ait TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40µm)

Tablo 70. Tüm Akut Grupların Korteks APOPTOZ Morfometrik Karşılaştırmasının TUNEL Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

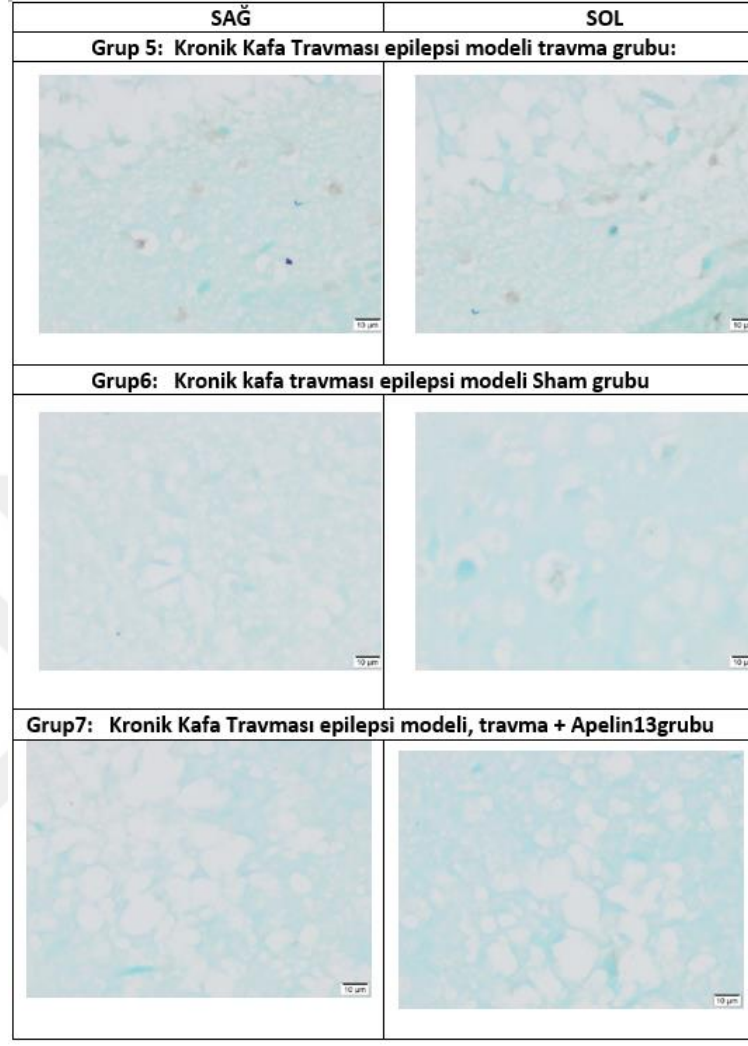
Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G1-R vs G2-R	-25.220 17.885	***	P<0.001
G1-R vs G3-R	-23.010 16.318	***	P<0.001
G1-R vs G4-R	-7.310 5.184	**	P<0.01
G1-R vs G1-L	2.110 1.496	ns	P>0.05
G1-R vs G2-L	-19.480 13.815	***	P<0.001
G1-R vs G3-L	-15.120 10.723	***	P<0.001
G1-R vs G4-L	-5.310 3.766	ns	P>0.05
G2-R vs G3-R	2.210 1.567	ns	P>0.05
G2-R vs G4-R	17.910 12.701	***	P<0.001
G2-R vs G1-L	27.330 19.381	***	P<0.001
G2-R vs G2-L	5.740 4.071	ns	P>0.05
G2-R vs G3-L	10.100 7.163	***	P<0.001
G2-R vs G4-L	19.910 14.119	***	P<0.001
G3-R vs G4-R	15.700 11.134	***	P<0.001
G3-R vs G1-L	25.120 17.814	***	P<0.001
G3-R vs G2-L	3.530 2.503	ns	P>0.05
G3-R vs G3-L	7.890 5.595	**	P<0.01
G3-R vs G4-L	17.700 12.552	***	P<0.001
G4-R vs G1-L	9.420 6.680	***	P<0.001
G4-R vs G2-L	-12.170 8.631	***	P<0.001
G4-R vs G3-L	-7.810 5.539	**	P<0.01
G4-R vs G4-L	2.000 1.418	ns	P>0.05
G1-L vs G2-L	-21.590 15.311	***	P<0.001
G1-L vs G3-L	-17.230 12.219	***	P<0.001
G1-L vs G4-L	-7.420 5.262	**	P<0.01
G2-L vs G3-L	4.360 3.092	ns	P>0.05
G2-L vs G4-L	14.170 10.049	***	P<0.001
G3-L vs G4-L	9.810 6.957	***	P<0.001

G: gruplar

R: Sağ hemisfer

L: Sol hemisfer

Tablo 70' de akut travma sonrası yapılan korteks APOPTOZ morfometrik analizinde APOPTOTİK İNDEKS ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi .



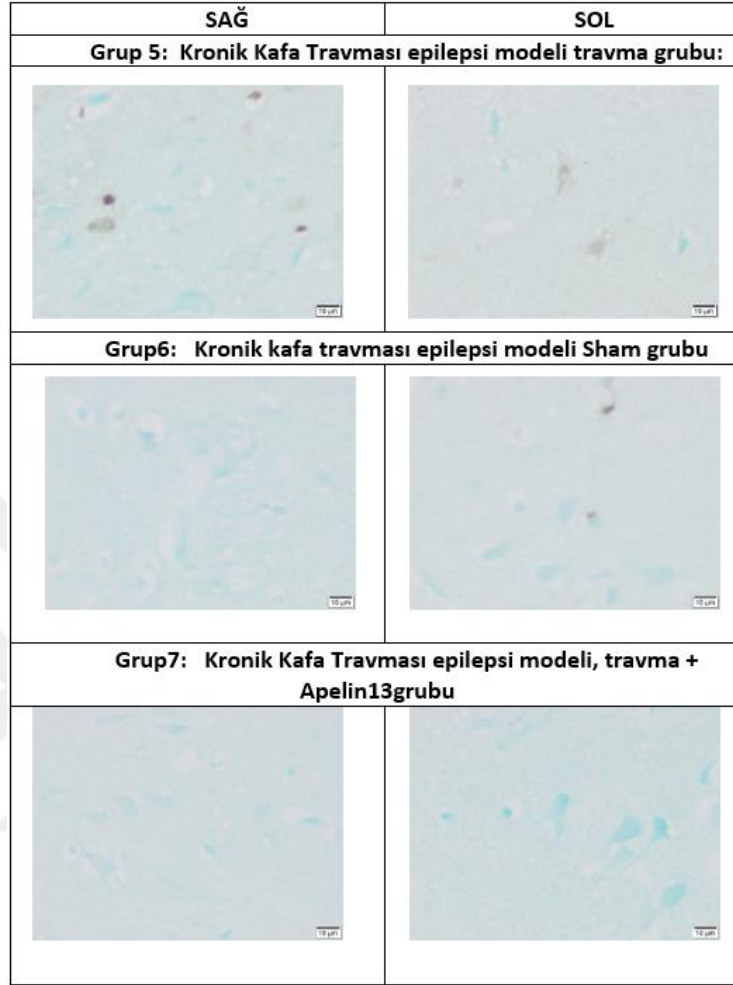
Resim 36. Tüm kronik grupların hipokampus bölgesine ait TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40µm)

Tablo 71. Tüm Kronik Grupların Hipokampus APOPTOZ Morfometrik Karşılaştırmasının TUNEL Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G5-R vs G6-R	1.800	3.508	ns	P>0.05
G5-R vs G7-R	12.950	25.240	***	P<0.001
G5-R vs G5-L	3.990	7.777	***	P<0.001
G5-R vs G6-L	6.000	11.694	***	P<0.001
G5-R vs G7-L	15.000	29.236	***	P<0.001
G6-R vs G7-R	11.150	21.732	***	P<0.001
G6-R vs G5-L	2.190	4.268	*	P<0.05
G6-R vs G6-L	4.200	8.186	***	P<0.001
G6-R vs G7-L	13.200	25.727	***	P<0.001
G7-R vs G5-L	-8.960	17.464	***	P<0.001
G7-R vs G6-L	-6.950	13.546	***	P<0.001
G7-R vs G7-L	2.050	3.996	ns	P>0.05
G5-L vs G6-L	2.010	3.918	ns	P>0.05
G5-L vs G7-L	11.010	21.459	***	P<0.001
G6-L vs G7-L	9.000	17.541	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 71’ de görüldüğü gibi travma sonrası kronik gruplarda hipokampus APOPTOZ morfometrik analizinde APOPTOTİK İNDEKS ile yapılan incelemede APELİN-13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



Resim 37. Tüm kronik grupların korteks bölgesine ait TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 72. Tüm Kronik Grupların Korteks APOPTOZ Morfometrik Karşılaştırmasının TUNEL Antikoru Açısından İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G5-R vs G6-R	2,790 4.839	**	P<0,01
G5-R vs G7-R	9.680 16.788	***	P<0,001
G5-R vs G5-L	-2,220 3.850	ns	P>0,05
G5-R vs G6-L	-4.320 7.492	***	P<0,001
G5-R vs G7-L	11.580 20,083	***	P<0,001
G6-R vs G7-R	6.890 11.949	***	P<0,001
G6-R vs G5-L	-5.010 8.689	***	P<0,001
G6-R vs G6-L	-7.110 12,331	***	P<0,001
G6-R vs G7-L	8.790 15.244	***	P<0,001
G7-R vs G5-L	-11.900 20.638	***	P<0,001
G7-R vs G6-L	-14.000 24.280	***	P<0,001
G7-R vs G7-L	1.900 3.295	ns	P>0,05
G5-L vs G6-L	-2,100 3.642	ns	P>0,05
G5-L vs G7-L	13.800 23.933	***	P<0,001
G6-L vs G7-L	15.900 27.575	***	P<0,001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 72' den de anlaşılacağı gibi kronik gruplarda travma sonrasında yapılan korteks APOPTOZ morfometrik analizinde APOPTOTİK İNDEKS ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.

6.2. Kimyasal Epilepsi Modeli (PTZ) Gruplarına Ait Bulguları:

6.2.1. Kimyasal Epilepsi Modeli (PTZ) Gruplarına Ait EEG Bulguları:

Kimyasal epilepsi gruplarına ait bulgular kıyaslandığında Racine skalasına göre değerlendirildiğinde PTZ grubu hayvanlarının tamamı en üs düzeyde (seviye 4-5) epileptik nöbet geçirdiği tespit edildi. Apelin 13 + PTZ grubu Racine skalasına göre değerlendirildiğinde ise 2 adet sıçanın nöbet geçirmediği (seviye 0), 1 adet sıçanın skala değerinin 1.5 olduğu diğer deneklerin ise skala değerinin 3-4.5 arasında olduğu görüldü. Apelin13 +PTZ gruplarında Apelin-13 uygulamasının nöbet engellenmesi ve sıklıkla değerinn düşmesi üzerine olumlu etkisi tespit edildi.

Tablo 73. Kimyasal Epilepsi Modelinde EEG Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerin Gruplar Arası Değişimi

		Kontrol ^a	PTZ ^b	Apelin 13+PTZ ^c	p değeri	Anlamlılık değeri
TP	ort.	0,003061	0,079106	0,061739		
	std. error	0,000405	0,010614	0,021076	0,001	a<b, a<c,c<b
Delta P	ort.	0,000871	0,014538	0,028141		
	std. error	0,000146	0,003286	0,015707	0,104	a=b=c
Teta P	ort.	0,001438	0,025609	0,014479		
	std. error	0,000251	0,00356	0,003592	0,000	a<b, a<c,c<b
Alfa P	ort.	0,000283	0,010456	0,005846		
	std. error	0,000028	0,001147	0,001723	0,000	a<b, a<c,c<b
Beta P	ort.	0,000395	0,027054	0,012367		
	std. error	0,000047	0,004831	0,00393	0,000	a<b, a=c,c<b
DeltaRö.P	ort.	28,34125	17,4975	35,74143		
	std. error	2,529906	2,369924	7,112903	0,024	a=b,a=c, b<c
TetaRö.P	ort.	46,28875	32,46	31,57857		
	std. error	2,495337	2,143133	5,084113	0,008	b<a, c<a b=c
AlfaRö.P	ort.	9,50625	13,92375	10,55286		
	std. error	0,508502	1,109844	1,293133	0,012	a<b, a=c, b=c
BetaRö.P	ort.	13,26375	34,34125	20,74429		
	std. error	0,834865	3,164606	2,987616	0,000	a<b, a=c, c<b

Kontrol grubu, PTZ grubu ve Apelin 13 + PTZ grubu EEG parametreleri ve rölatif değerleri kıyaslandığında Delta P(p=0,104) hariç tüm parametrelerde PTZ grubuna kıyasla PTZ +Apelin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Kontrol grubu TP değeri açısından diğer iki grupla kıyaslandığında her iki grup ile arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir. TP (a<b için p değeri= 0,001; a<c için p değeri=0,012) dir. PTZ ve Apelin 13 + PTZ grupları arasında TP açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (c<b için p değeri=0,616) dır. Tüm gruplar Teta P açısından kıyaslandığında gruplar arası ikili karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Teta P açısından istatistiksel anlamlılık düzeyleri (a<b için p değeri<0,000;

a<c için p değeri=0,014; c<b için p değeri= 0,040) olarak belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada Alfa P değerlendirildiğinde PTZ grubuna oranla Apelin +PTZ grubunda anlamlı derecede (a<b için p değeri <0,001; a<c için p değeri=0,007; c<b için p değeri=0,027) bir azalma tespit edilmiştir. Beta P değerleri incelendiğinde Kontrol grubu ve PTZ +Apelin 13 gruplarının PTZ ye oranla anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur (a<b için p Değeri<0,001; b<c için p değeri= 0,028. Kontrol grubu ile Apelin 13 grubu arasında Beta P açısından bir fark görülmemiştir (a=c için p değeri= 0,089). Delta rölatif P değeri incelendiğinde yalnızca PTZ + Apelin 13 grubunun PTZ grubuna kıyasla anlamlı derece de yüksek olduğu görülmüştür (b<c için p değeri= 0,019). Teta rölatif P değerleri tüm gruplar kıyaslandığında anlamlı fark görülmüştür ancak post hoc test sonrası yalnızca kontrol grubu diğer gruplara kıyasla yüksek bulunmuştur (b<a için p değeri=0,018, c<a için p değeri= 0,015). Alfa rölatif değerleri incelendiğinde tüm gruplar kıyaslandığında anlamlı fark görülmüştür. Ancak post hoc test uygulandığında fark yalnızca kontrol grubu ile PTZ grubu arasında tespit edilmiştir (a<b için p değeri=0,012). Beta Rölatif P değerleri üç grup için değerlendirildiğinde PTZ grubu diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(a<b için p değeri<0,001; c<b için p değeri=0,003).

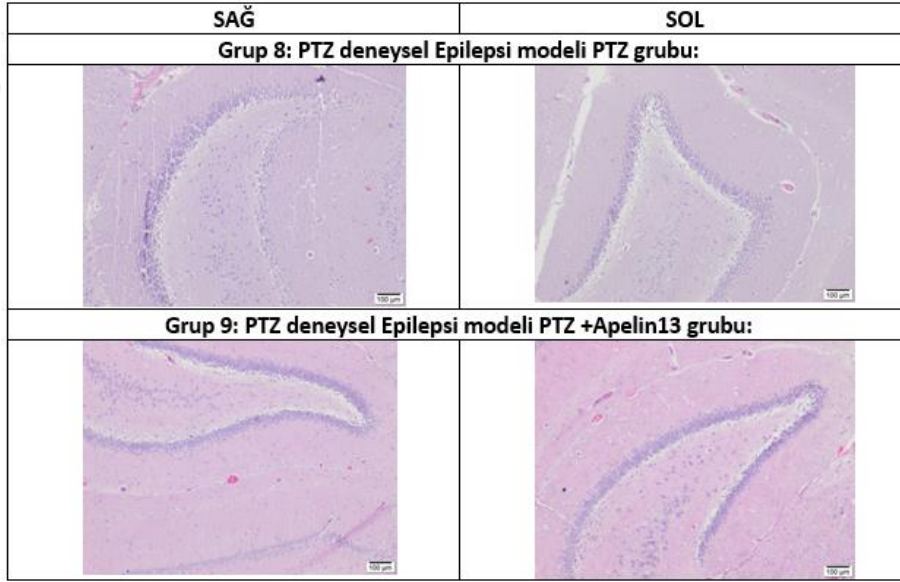
Tablo 74. Kimyasal Epilepsi Modelinde EEG Nöbet Parametrelerinin ve Rölatif Değerlerin Gruplar Arası Değişimi

		Kontrol ^a	PTZ ^b	Apelin 13+PTZ ^c	p değeri	Anlamlılık değeri
TP HFO	ort.	51,7044444	1237,63889	644,7957143		
	std. error	6,03299035	164,269324	237,0381514	0,000	a<b, a<c, c<b
HFO	ort.	0,0000053	0,0000758	0,0000336		
	std. error	0,0000006	0,0000112	0,0000118	0,000	a<b, a=c,c<b
HFO Rö.	ort.	0,092333	0,061333	0,055714286		
	std. error	0,013772	0,003014	0,005846099	0,022	a=b, b=c, a>c

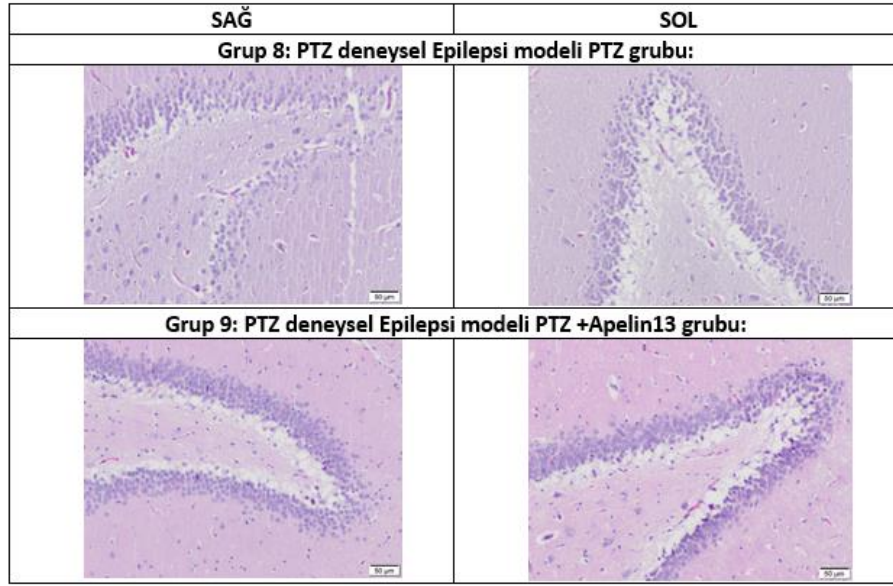
Tablo 74’ de gruplar HFO değerleri açısından değerlendirildiğinde TP değerleri PTZ grubunda Kontrol ve apelin 13 + PTZ grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulundu ($a < b$ için $p < 0.000$ ve $c < b$ için $p = 0.043$). Apelin +PTZ grubunda HFO değerinde Apelin 13 sonrasında Kontrol grubu değerine yakınlaşacak bir azalma tespit edildi ancak aralarında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($a < c$ için $p = 0.043$). Tüm grupların HF0 değerleri kıyaslandığında PTZ grubu HF değerinin, kontrol grubu ve Apelin 13 + PTZ grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($a < b$ için $p < 0.000$ ve $c < b$ için $p = 0.012$). HF rölatif değerleri incelendiğinde Kontrol grubu ve PTZ grubu rölatif HF değerlerinin apelin grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($a < c$ için p değeri = 0,038). Kimyasal epilepsi modelinde anova testi uygulanmıştır ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

6.2.2. Kimyasal Epilepsi Modeline ait Histoloji Bulguları

6.2.2.1. Histokimyasal bulgular



Resim 38. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin hematoxilen-eozin görüntüleri (ölçek: 4 μ m)



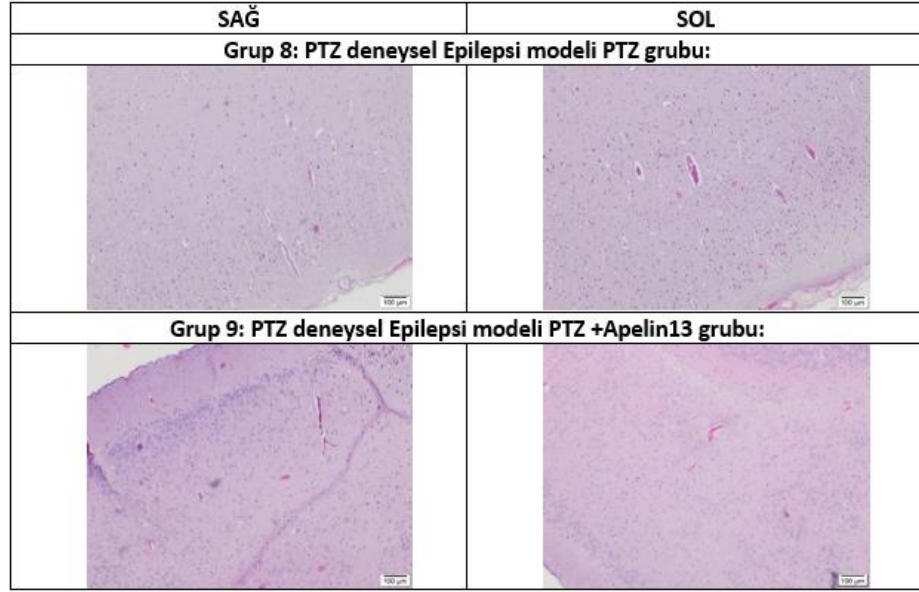
Resim 39. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin hematoksilin-eozin görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 75. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Hipokampus Bölgesi Hasar Karşılaştırmasının İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

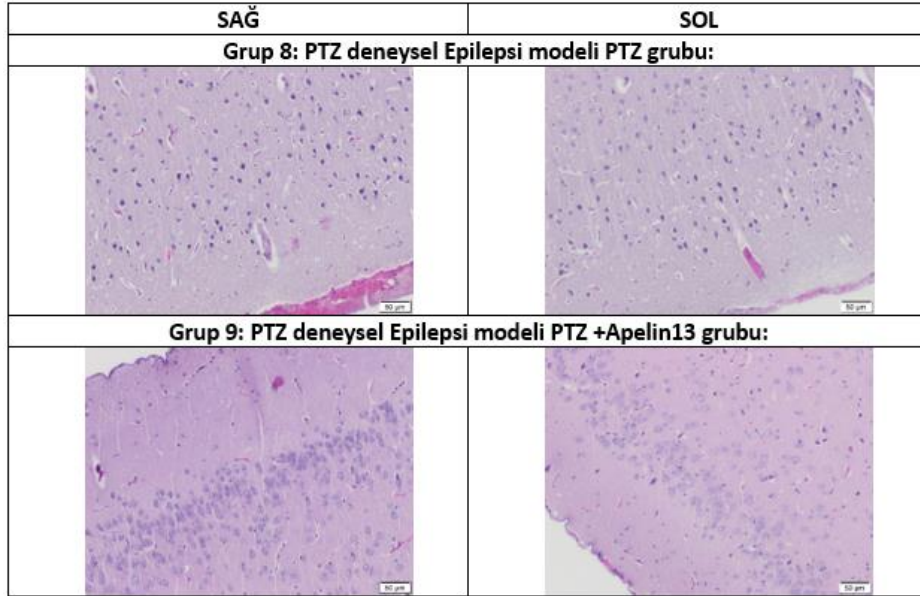
Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G8-R vs G9-R	0.9800	7.707	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	-0.2800	2.202	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	0.3900	3.067	ns	P>0.05
G9-R vs G8-L	-1.260	9.909	***	P<0.001
G9-R vs G9-L	-0.5900	4.640	*	P<0.05
G8-L vs G9-L	0.6700	5.269	**	P<0.01

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 75’ den de anlaşıldığı üzere kimyasal epilepsi grupları uygulama sonrasında hematoksilin-eozin boyamasına göre değerlendirildiğinde PTZ öncesi Apelin 13 uygulamasının PTZ sonrası oluşan patolojik değişiklikleri önemli ölçüde azalttığını göstermektedir.



Resim 40. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin hematoksileneozin görüntüleri (ölçek: 4 µm)



Resim 41. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin hematoksileneozin görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 76. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi hasar karşılaştırmasının istatistiksel açıdan değerlendirilmesi

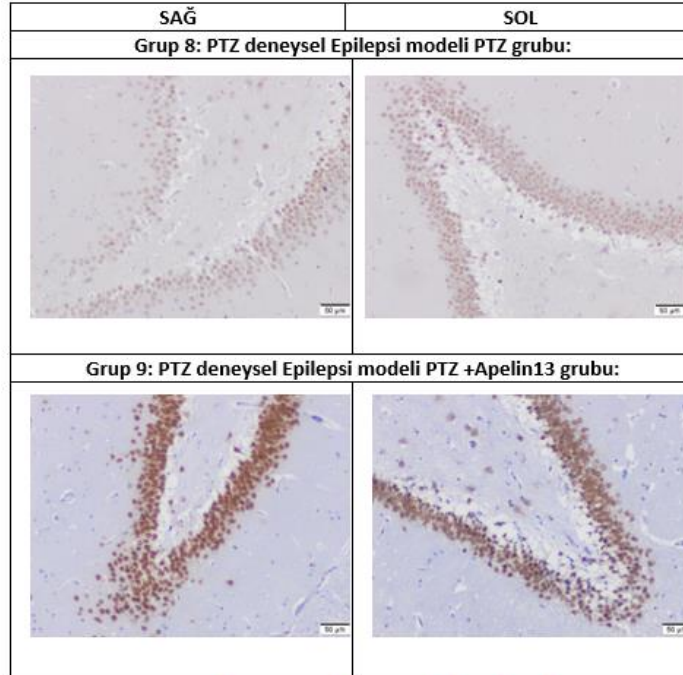
Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G8-R vs G9-R	0.8200 10.861	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	-0.3000 3.974	*	P<0.05
G8-R vs G9-L	0.7000 9.272	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	-1.120 14.835	***	P<0.001
G9-R vs G9-L	-0.1200 1.589	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	1.000 13.245	***	P<0.001

G: gruplar
R: Sağ hemisfer
L: Sol hemisfer

Tablo 76’ da görüldüğü gibi kimyasal epilepsi modelinde uygulama sonrası sakrifiye edilen deneklerden alınan beyin örnekleri histolojik olarak incelendiğinde oluşan patolojik değişikliklerin çok anlamlı ($p<0,001$) olarak düzelme gösterdiği saptandı. İncelenen alanlarda, nöronların travma sonrası hasarında, en çok düzelme hipokampus bölgesinde görüldü. Sağ ve sol karşılaştırılmasında anlamlı farklılık olduğu ortaya çıktı.

6.2.2.2. İmmünohistokimya Bulguları:

6.2.2.2.1 Anti -NEUN İHK



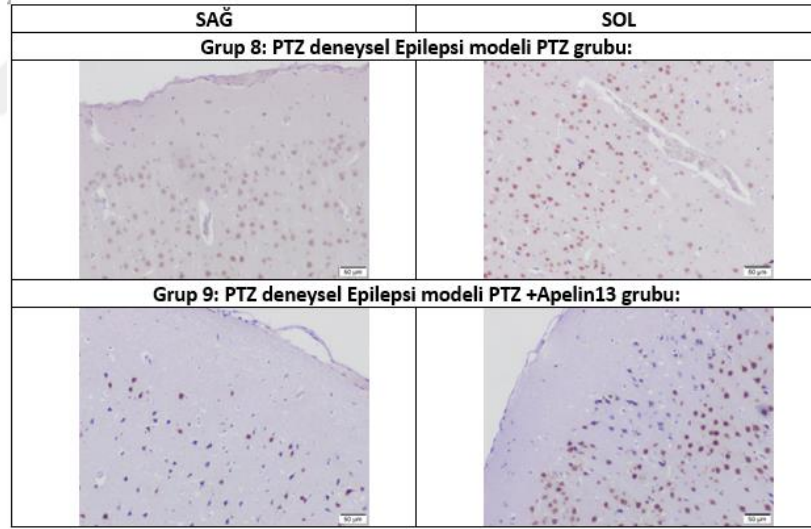
Resim 42. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

Tablo 77. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Hipokampus Bölgesi Anti-Neun Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G8-R vs G9-R	-78.390	7.792	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	-39.370	3.913	*	P<0.05
G8-R vs G9-L	-106.28	10.564	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	39.020	3.879	*	P<0.05
G9-R vs G9-L	-27.890	2.772	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	-66.910	6.651	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 77’ de görüldüğü gibi PTZ kimyasal epilepsi modeli gruplarında PTZ sonrası yapılan işaretli nöron sayılarının morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



Resim 43. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-NEUN boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

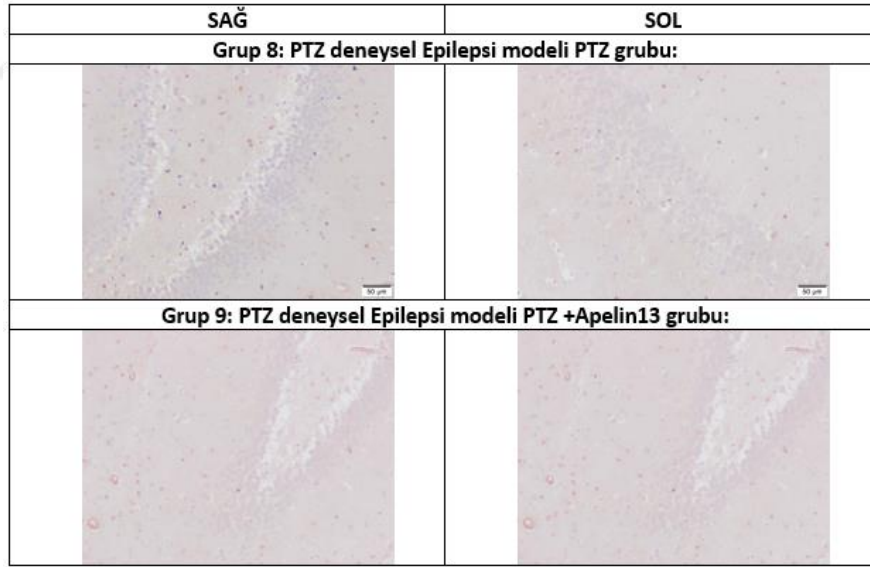
Tablo 78. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Korteks Bölgesi Anti-Neun Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G8-R vs G9-R	-67.010 9.286	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	-23.970 3.322	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	-97.090 13.455	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	43.040 5.965	***	P<0.001
G9-R vs G9-L	-30.080 4.169	*	P<0.05
G8-L vs G9-L	-73.120 10.133	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

PTZ sonrası yapılan işaretli korteks nöron sayılarının morfometrik analizinde Tablo 78’ de de görülen h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için istatistiksel açıdan anlamlı olumlu etkinin varlığı belirlendi.

6.2.2.2.2 DOUBLE CORTİN İHK



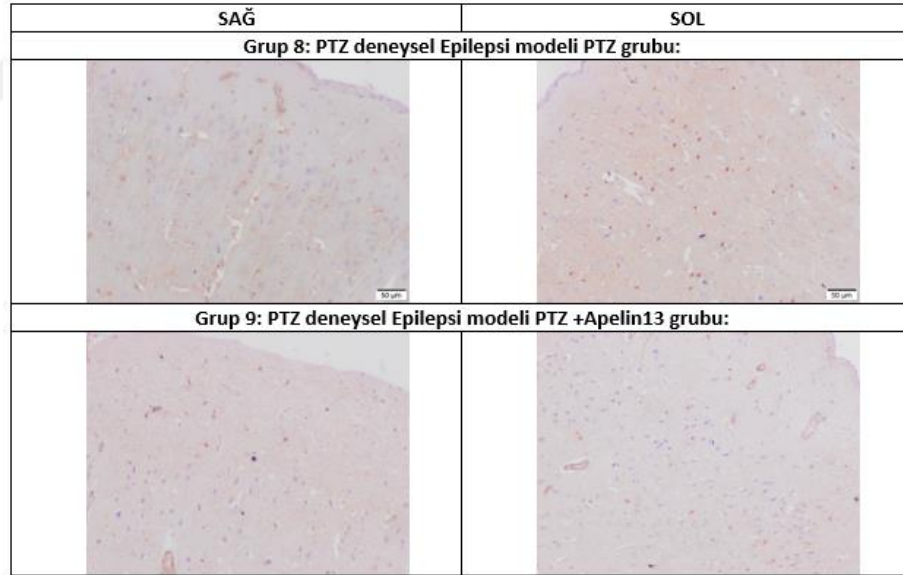
Resim 44. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarının Hipokampus Bölgesinin Anti-Double Cortin Boyama Görüntüleri (Ölçek: 10µm)

Tablo 79. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Hipokampus Bölgesi Anti Double Cortin Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G8-R vs G9-R	-20.990 4.619	*	P<0.05
G8-R vs G8-L	-10.010 2.203	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	-33.200 7.305	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	10.980 2.416	ns	P>0.05
G9-R vs G9-L	-12.210 2.687	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	-23.190 5.103	**	P<0.01

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 79’ dan da anlaşılacağı üzere PTZ sonrası yapılan hipokampus işaretli nöron sayılarının morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 ün istatistiksel açıdan anlamlı olumlu etkileri tespit edildi.



Resim 45. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-Double cortin boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 80. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Korteks Bölgesi Anti Double Cortin Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G8-R vs G9-R	-18.780 6.352	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	-9.220 3.119	ns	P>0.05
G8-R vs G9-R	-27.440 9.282	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	9.560 3.234	ns	P>0.05
G9-R vs G9-R	-8.660 2.929	ns	P>0.05
G8-L vs G9-R	-18.220 6.163	***	P<0.001

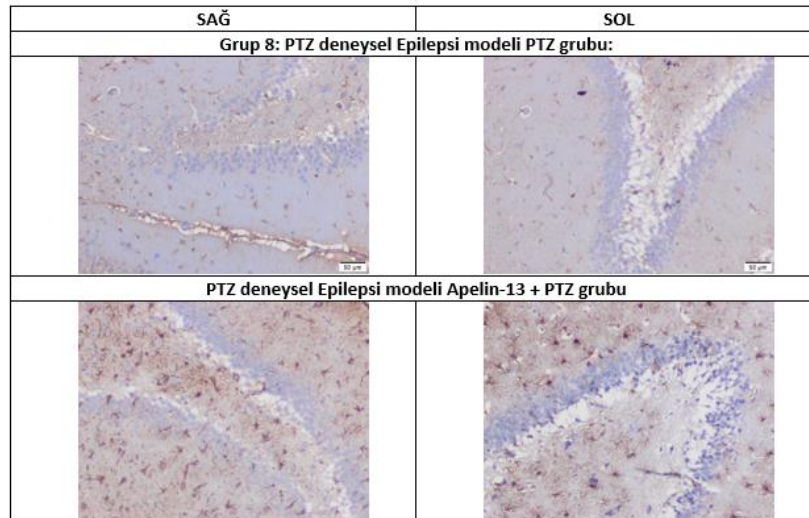
G: Gruplar

R: Sağ Hemisfer

L: Sol Hemisfer

Tablo 80’de PTZ sonrası yapılan korteks işaretli nöron sayılarının morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.

6.2.2.2.3. GFAP İHK:



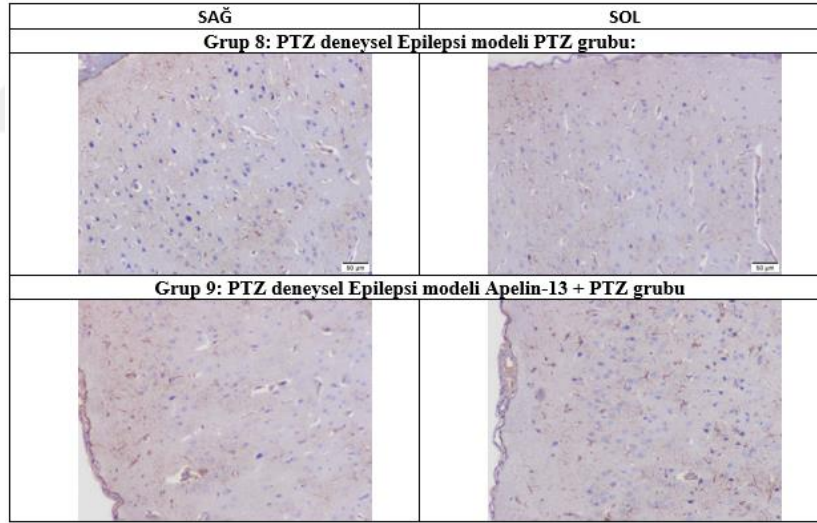
Resim 46. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

Tablo 81. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Hipokampus Bölgesi Anti GFAP Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G8-R vs G9-R	-76.810 9.336	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	-70.020 8.511	***	P<0.001
G8-R vs G9-L	-13.420 1.631	ns	P>0.05
G9-R vs G8-L	6.790 0.8253	ns	P>0.05
G9-R vs G9-L	63.390 7.705	***	P<0.001
G8-L vs G9-L	56.600 6.880	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 81’ de görüldüğü üzere PTZ sonrası yapılan hipokampus gliosis morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi



Resim 47. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-GFAP boyama görüntüleri (ölçek: 10µm).

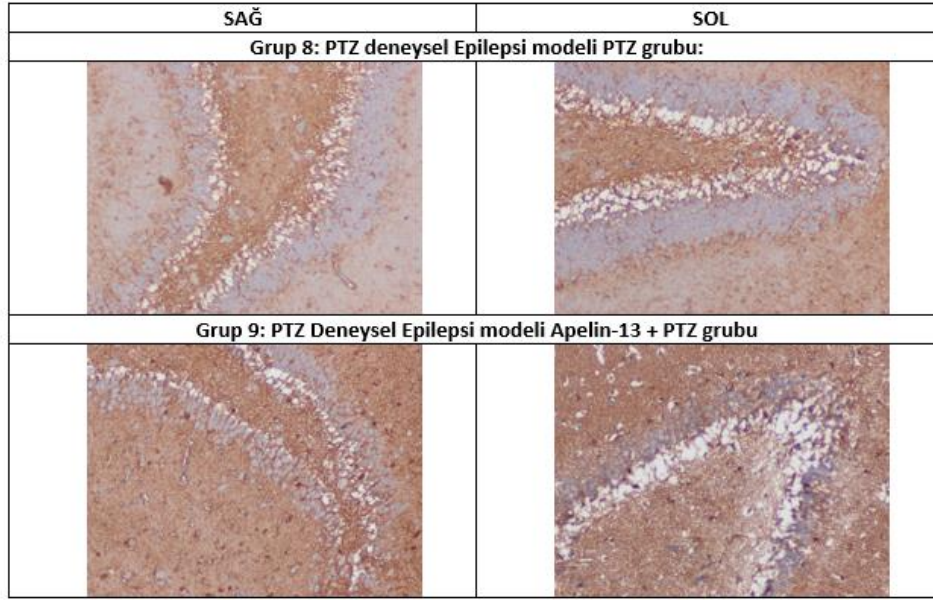
Tablo 82. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi anti GFAP antikorunun morfometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G8-R vs G9-R	-24.060 4.861	**	P<0.01
G8-R vs G8-L	-19.790 3.998	*	P<0.05
G8-R vs G9-L	-34.550 6.980	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	4.270 0.8627	ns	P>0.05
G9-R vs G9-L	-10.490 2.119	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	-14.760 2.982	ns	P>0.05

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 82 ile belirtildiği gibi PTZ sonrası yapılan korteks gliosis morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı belirlendi.

6.2.2.2.4 s100 İHK



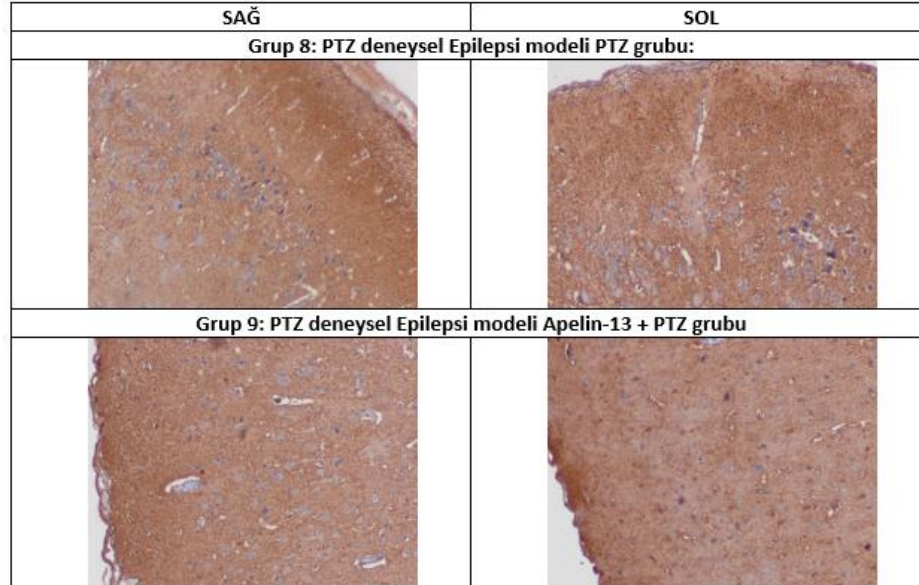
Resim 48. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-s100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 83. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Hipokampus Bölgesi Anti-s100 Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G8-R vs G9-R	36.600	4.964	**	P<0.01
G8-R vs G8-L	-20.020	2.715	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	26.200	3.554	ns	P>0.05
G9-R vs G8-L	-56.620	7.680	***	P<0.001
G9-R vs G9-L	-10.400	1.411	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	46.220	6.269	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 83’ de de görüldüğü gibi PTZ sonrası yapılan hipokampus REAKRİF gliosis morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı belirlendi.



Resim 49. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-s100 boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

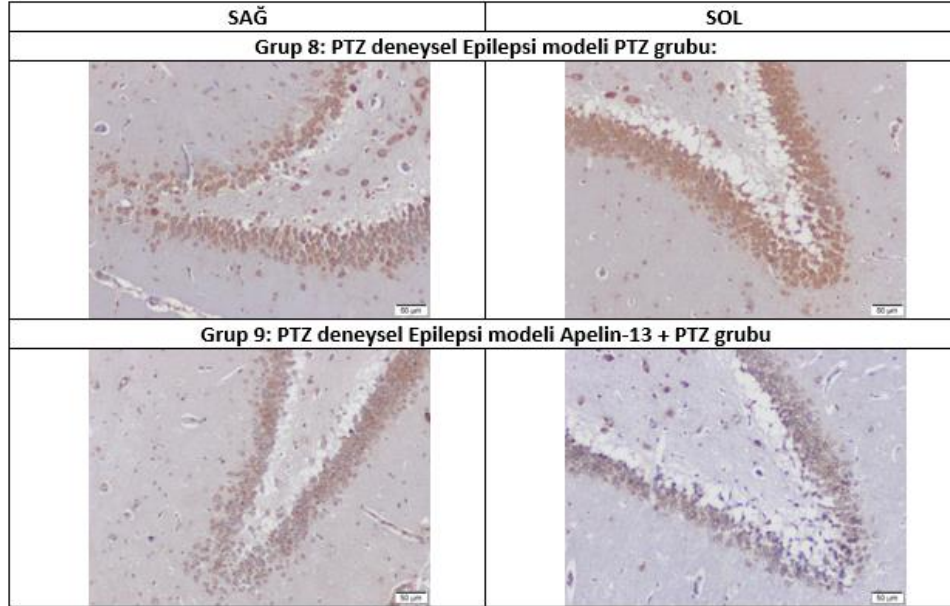
Tablo 84. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Korteks Bölgesi Anti s100 Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G8-R vs G9-R	33.820 4.999	**	P<0.01
G8-R vs G9-L	29.780 4.402	*	P<0.05
G9-R vs G8-L	-46.040 6.806	***	P<0.001
G9-R vs G9-L	-4.040 0.5972	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	42.000 6.208	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 84’ de PTZ sonrası yapılan korteks REAKTİF gliosis morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.

6.2.2.2.5. VEGF İHK



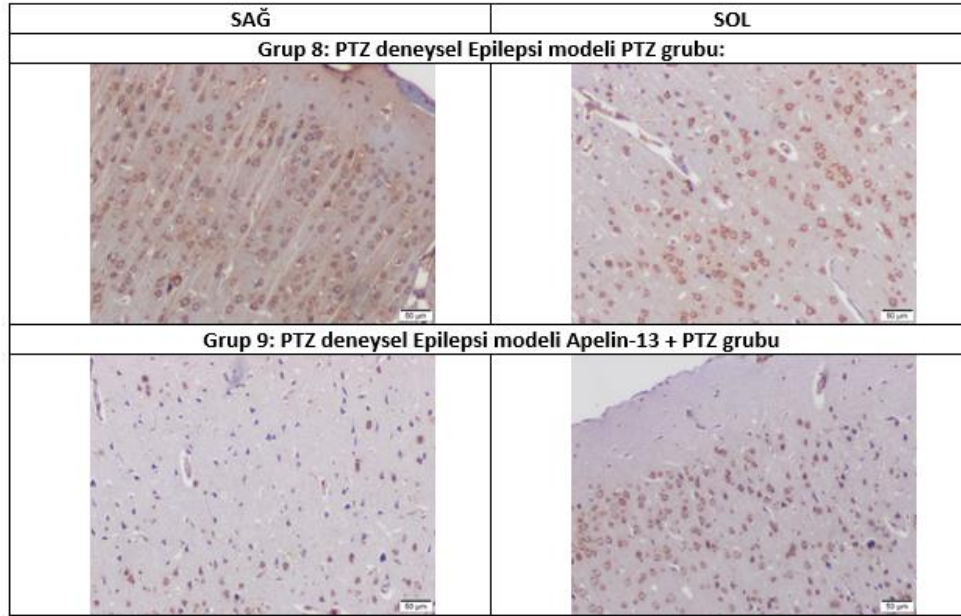
Resim 50. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 85. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Hipokampus Bölgesi Anti VEGF Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G8-R vs G8-R	24.620	2.806	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	-44.010	5.016	**	P<0.01
G8-R vs G9-L	-28.120	3.205	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	-68.630	7.821	***	P<0.001
G8-R vs G9-L	-52.740	6.010	***	P<0.001
G9-L vs G9-L	15.890	1.811	ns	P>0.05

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 85’ den de anlaşılaçağı üzere kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi DAMARLANMA morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı ortaya çıktı.



Resim 51. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-VEGF boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

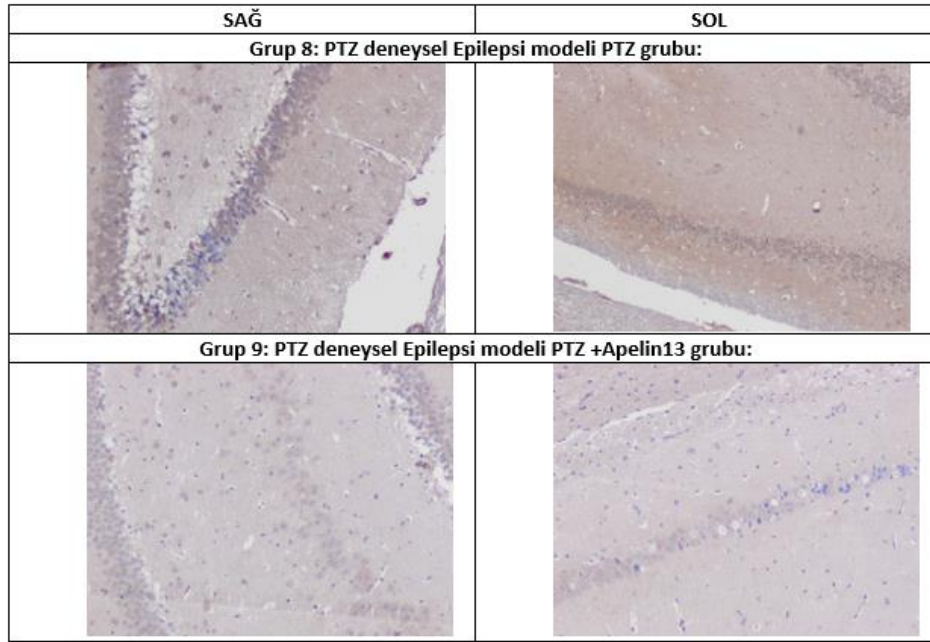
Tablo 86. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Korteks Bölgesi Anti VEGF Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G8-R vs G8-R	24.620	2.806	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	-44.010	5.016	**	P<0.01
G8-R vs G9-L	-28.120	3.205	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	-68.630	7.821	***	P<0.001
G8-R vs G9-L	-52.740	6.010	***	P<0.001
G9-L vs G9-L	15.890	1.811	ns	P>0.05

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 86’ dan anlaşıldığı gibi kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks DAMARLANMA morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.

6.2.2.2.6. eNOS İHK



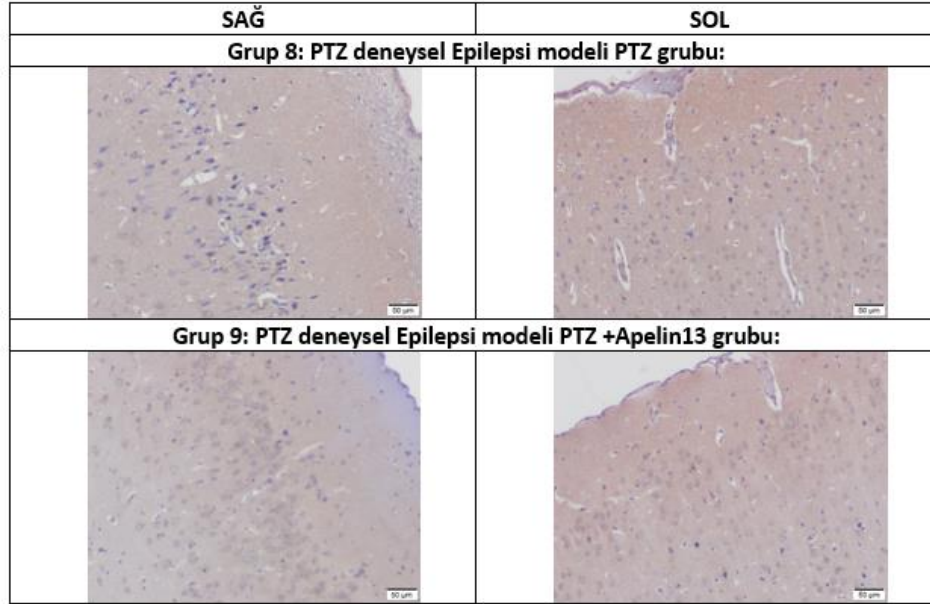
Resim 52. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

Tablo 87. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Hipokampus Bölgesi Anti eNOS Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G8-R vs G9-R	-52.800	6.713	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	-22.560	2.868	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	-69.100	8.785	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	30.240	3.844	*	P<0.05
G9-R vs G9-L	-16.300	2.072	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	-46.540	5.917	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 87’ de görüldüğü gibi PTZ sonrası yapılan hipokampus OKSİDATİF STRES morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



Resim 53. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-eNOS boyama görüntüleri (ölçek: 10µm)

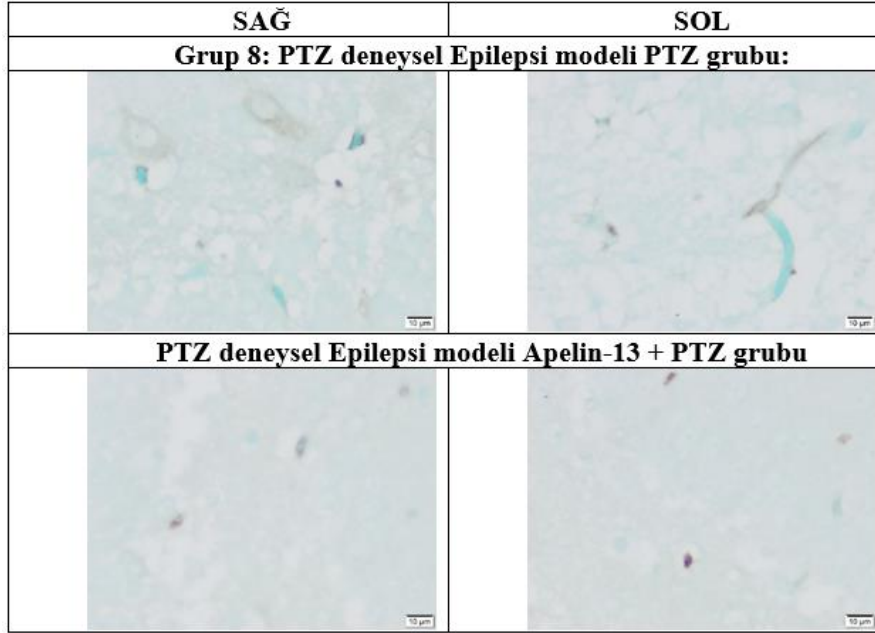
Tablo 88. Tüm Kimyasal Epilepsi Gruplarına Ait Korteks Bölgesi Anti eNOS Antikorumun Morfometrik Karşılaştırmasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık	q	P değeri
G8-R vs G9-R	-62.070 8.406	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	-22.200 3.007	ns	P>0.05
G8-R vs G9-L	-83.980 11.373	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	39.870 5.400	**	P<0.01
G9-R vs G9-L	-21.910 2.967	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	-61.780 8.367	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 88’ de görüldüğü üzere PTZ sonrası yapılan korteks OKSİDATİV STRES morfometrik analizinde h-skor ile yapılan incelemede APELİN 13 için istatistiksel açıdan olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.

6.2.2.2.7. TUNEL İHK



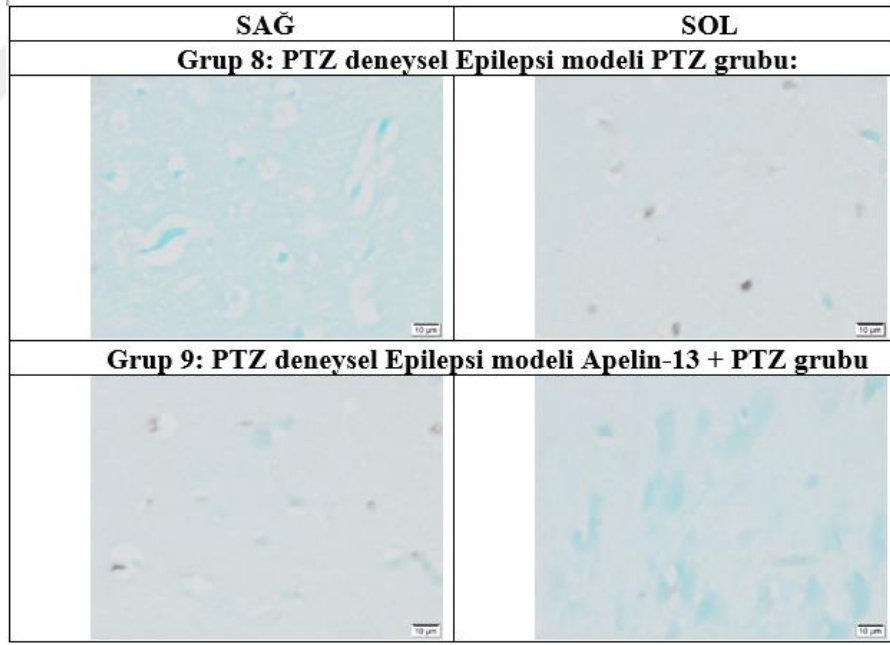
Resim 54. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının hipokampus bölgesinin anti-TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40μm)

Tablo 89. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait hipokampus bölgesi anti TUNEL antikorunun morfometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G8-R vs G9-R	7.680	7.898	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	3.710	3.815	*	P<0.05
G8-R vs G9-L	8.570	8.813	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	-3.970	4.083	*	P<0.05
G9-R vs G9-L	0.8900	0.9153	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	4.860	4.998	**	P<0.01

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 89 da PTZ sonrası yapılan hipokampus APOPTOZ morfometrik analizinde kimyasal epilepsi modeline ait gruplarda APOPTOTİK İNDEKS ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.



Resim 55. Tüm kimyasal epilepsi gruplarının korteks bölgesinin anti-TUNEL boyama görüntüleri (ölçek: 40μm)

Tablo 90. Tüm kimyasal epilepsi gruplarına ait korteks bölgesi anti TUNEL antikorunun morfometrik karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Farklılık		q	P değeri
G8-R vs G9-R	10.900	13.512	***	P<0.001
G8-R vs G8-L	4.060	5.033	**	P<0.01
G8-R vs G9-L	12.160	15.074	***	P<0.001
G9-R vs G8-L	-6.840	8.479	***	P<0.001
G9-R vs G9-L	1.260	1.562	ns	P>0.05
G8-L vs G9-L	8.100	10.041	***	P<0.001

G: Gruplar
R: Sağ Hemisfer
L: Sol Hemisfer

Tablo 90’ da belirtildiği üzere PTZ sonrası yapılan korteks APOPTOZ morfometrik analizinde APOPTOTİK İNDEKS ile yapılan incelemede APELİN 13 için oldukça anlamlı olumlu etkinin varlığı gözlemlendi.

7. TARTIŞMA

7.1. Çalışmamızda EEG Parametrelerine Ait Elde Edilenler

7.1.1. Kafa Travması Modelinde Tüm Grupların Kendi İçerisinde Elektrotların Kafatası Üzerinde Yerleşim Bölgelerine Göre Kıyaslanması

Çalışmamızda tüm gruplar kendi içerisinde elektrotların kafa tası üzerinde yerleşim bölgelerine göre kıyaslandığı ilk 24 saatte A.T.A, K.T.S ve K.T.A gruplarında sağ hemisfer ve sol hemisfer arasında EEG dalgalarında serebral lateralizasyon yönünde istatistiksel açıdan anlamlı farklar tespit edildi. 48. saat EEG dalgaları gruplarda kendi içerisinde incelendiğinde A.T, A.T.SF, A.T.A ve K.T gruplarında 24. Saate benzer şekilde serebral lateralizasyon öngörüsüne uygun biçimde sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı derece farklılıklar saptandı. 72. Saat EEG verileri değerlendirildiğinde A.T.A grubunda sağ hemisfer ile sol hemisfer EEG parametreleri lateralizasyon öngörüsünü destekler biçimde farklılık gösterildi. Akut gruplarda travma uygulanmayan grupta serebral lateralizasyon yönünden bir fark gözlenmezken travma uygulanan gruplarda akut dönemde sağ hemisfer ile sol hemisfer arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklar tespit edildi.

Ancak kronik gruplar kendi içerisinde kayıt elektrotlarının yerleştirildiği hemisfere göre değerlendirildiğinde 7., 14., ve 21. günlerde sağ hemisfer ve sol hemisfer EEG değerleri birbiriyle kıyaslandığında serebral lateralizasyon yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi.

Akut gruplarda kendi içerisinde serebral lateralizasyon açısından rölatif değerlere göre sağ ve sol hemisfer karşılaştırıldığında 24. saatte K.T.SF grubu ve K.T.A grubu EEG dalgalarına ait rölatif değerlerde serebral lateralizasyon açısından istatistiksel anlamlılıklar olduğu belirlendi. Ayrıca 48. ve 72. saatlerde elde edilen EEG dalgalarına ait rölatif değerler incelendiğinde K.T grubunda hemisferler arasında istatistiksel olarak farklılıklar gözlemlendi. Çalışmamız difüz beyin hasarı oluşturulmak üzere travma uygulanan ratlarda akut dönemde iki beyin yarım küresinde hasara bağlı olarak EEG dalgalarında farklılık olduğunu gösterdi. Kronik döneme geçildiğinde ise 7. Günden itibaren EEG dalgaları değerlendirildiğinde sağ ve sol hemisfer arasında lateralizasyon açısından bir fark saptanmadı.

7.1.2. Kafa Travması Modelinde Tüm Elektroensefalografik Verilerin Gruplar Arası Arasında Kıyaslanması

Tüm grupların sağ hemisfere ait EEG parametreleri kıyaslandığında 24. Saatte A.T.A grubunun T.P ve delta P. değerlerinin A.T.SF grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tüm grupların sağ hemisfere ait EEG parametreleri kıyaslandığında 48. Saatte A.T.A grubuna ait T.P değerinin Ko. Grubuna kıyasla yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca A.T.A grubuna ait sağ hemisfer delta P değerinin de Ko. Grubu ve A.T. grubuna oranla yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak 72. Saat EEG sağ hemisfer kayıtları incelendiğinde A.T.A grubuna kıyasla Ko. Grubu ve A.T grubu T.P ve Delta P değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı derece de düşük olduğu görülmüştür. Bunun yanında Ko. Grubu teta P değerinin de T.P ve Delta P gibi A.T.A grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu fark edilmiştir. Çalışmamızda sağ hemisferden alınan EEG verileri değerlendirildiğinde travma sonrası akut günler de A.T.A grubu T.P, Delta P ve teta P. değerlerinin diğer gruplara oranla yüksek olduğu görülmektedir. Ancak kronik gruplara ait veriler incelendiğinde sağ hemisferde gruplar arasında akut dönemde fark edilen EEG farklılıklarının ortadan kalktığı anlaşılmaktadır.

Kafa travması modelinde tüm gruplar sağ hemisferden alınan EEG kayıtlarının rölatif değerlerine göre kıyaslandığında akut günlerde A.T.A ve A.T.SF grubunda Beta rölatif P kontrol grubu ve A.T grubuna oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak kronik günlere bakıldığında 7. Günden itibaren sağ hemisfer değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tüm gruplarda sol hemisfere ait EEG parametreleri değerlendirildiğinde K.T.A grubunun akut günlere ait Delta P değerinin A.T.SF grubuna oranla yüksek olduğu belirlenmiştir.

Ayrıca T.P ve delta p. değerlerinin Ko. Grubu ve A.T gruplarında A.T.A grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak akut günlerde A.T ile K.T.SF grupları arasında Delta P değeri incelendiğinde A.T grubuna ait değerin K.T.SF e göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür . teta p değeri akut travma ve kronik travma gruplarında da farklılık göstermektedir. Sol hemisfer değerlerindeki farklılıklar 72. saatten itibaren normale dönmüştür ve gruplar arası fark ortadan kalkmıştır.

Çalışmamızda K.T.A grubu, A.T.A grubu, ve K.T.SF gruplarından akut günlerde teta rölatif P değerinin K.T grubuna kıyasla akut verilerine kıyasla düşük bulunmuştur. Beta Rölatif P değerinin A.T.A ve A.T.SF gruplarında A.T grubuna oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca akut dönemde ko. Grubunda Beta Rö.P değerinin travmalı ve travmaya ek olarak Sf ve apelin uygulanmış gruplara kıyasla yüksek olduğu görülmüştür. Bunlara ek olarak akut günlerde K.T grubu sıçanlarda teta rölatif P değerinin K.T.A grubuna oranla yüksek olduğu elde edilmiştir. Sol hemisferde de sağ hemisfere benzer şekilde kronik dönemde 7. Günden itibaren EEG verilerinde ve rölatif değerlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

7.1.3. Kafa Travması Modelinde Elektroensefalografik Verilerin Tüm Gruplarda Kendi İçerisinde Günlere Göre Kıyaslanması

Kontrol grubunda iki hemisferde de akut günlerde zamanın ilerlemesine bağlı olarak Delta Rö p. da azalma Beta rö. P da ise artış gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda meydana gelen bu değişim bu olumlu yöndeki değişimin EEG elektrodu yerleştirilmesi sırasında meydana gelen ameliyat travmasının iyileşmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Akut travma grubunda Kontrol grubuna benzer şekilde sağ ve sol hemisfer değerlerinde 72 saatin sonunda T.P, DeltaP, Delta Rö. P değerlerinde azalma görülürken, Teta Rö.P ve Beta Rö. P değerlerinde anlamlı derecede artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sol hemisferde Alfa rölatif P değerinde de artış görülmektedir.

Akut travma apelin grubunda da sağ ve sol hemisfer de delta rö. P değerinin günlere bağlı olarak azaldığı görülürken kontrol grubuna benzer beta rölatif P değerinde artış olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca sağ hemisfer de teta rö P. sol hemisfer de ise alfa rölatif p. değerlerinin günlere göre arttığı görülmektedir.

Kronik travma, Kronik travma SF ve Kronik Travma Apelin gruplarında kontrol grubuna benzer şekilde sağ ve sol hemisfer de yavaş dalgalarda günlere göre azalma tespit edilirken yüksek frekanslı dalgalarda günlere göre artış olduğu tespit edilmiştir.

Ayrıca Kronik travma SF total P. değerinde günlere göre anlamlı bir azalış görülmektedir.

Buna ek olarak K.T.SF grubu ve K.T.A gruplarında teta Rö. P değerinin 7. Günde artış gösterdiği farkedilmiştir.

100 µg Apelin 13 uygulanmış sıçanlarda hem gruplar arası karşılaştırmada hem de grup kendi içerisinde günlere bağlı olan kıyaslamada ilk 24 saat EEG takibi TP değerleri ve diğer EEG değerleri diğer gruplara kıyasla yüksek olduğu belirlenmiştir. Elektriksel aktivitedeki bu artış 3. Günde diğer gruplarda görüldüğü gibi azalmış olup kontrol grubu ve diğer gruplarla arasında bir fark bulunamamıştır.

7.1.4. Literatürde Kafa Travması EEG ve Apelin 13 İlişkisi

Çalışmamızda kullandığımız model, ağırlık düşürme yolu ile açık veya kapalı kafa travması oluşturulan bir modeldir. İlk darbenin sonucu, olası subkortikal intraserebral kanama ile kortikal kontüzyondur. Bu durum, yaralanmadan sonraki 2 hafta içinde nekrotik bir boşluk oluşumuna yol açmaktadır. Oluşturulan modelde toparlanma süresi 2 hafta ile 3 ay arasında değişmektedir. Kapalı kafa travması nörolojik defisitlere, nörodejenerasyona, mikrogliyal aktivasyonlu inflamatuvar yanıtı, KBB bozulmasına ve diffüz aksonal yaralanmaya neden olabilmektedir. Bu modelin patoloji özellikleri, motorlu taşıt kazaları veya spor yaralanmalarının neden olduğu insan TBH' sinde görülene benzer bileşenleri içermektedir(Galgano et al., 2017).

Yaralanma mekanizmaları, biyomekanik kuvvetler, yaralanma şiddeti, uzaysal ve zamansal patofizyoloji, genetik faktörler, yaralanma öncesi kırılabilirlik ve esneklik faktörleri ve klinik sonuçlar dahil olmak üzere insan TBH' nin tüm yönlerinde muazzam değişkenlik ve heterojenlik bulunmaktadır. Klinik ortamda TBH' nin etkileri, patofizyolojisi, biyo belirteçleri ve tedavisinin incelenmesinde yer alan birçok başka sınırlama ve karıştırıcı faktör öncesinde hayvan modelleri ile değerlendirilmesini zorunlu kılmıştır. Klinik öncesi hayvan modelleri, TBH değişkenliğini ve heterojenliğini büyük ölçüde azaltır ve hafif TBH' nin etkilerinin ve patofizyolojik mekanizmalarının ayrıntılı bir şekilde araştırılmasını sağlamaktadır. TBH'nin biyo belirteçlerinin saptanmasına, kontrol edilmesine, tedavilerin sıkı bir şekilde denetlenmesine bu sayede zamanın ve maliyetin verimli bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır(Shultz et al., 2017).

Yapılan hayvan çalışmaları, hafif TBH' den hemen sonra yüksek amplitüdlü keskin dalgaların varlığını veya yüksek frekanslı deşarjlar olarak tanımlanan epileptiform aktivitenin ortaya çıkabildiğini göstermiştir. Oluşan bu epileptiform aktivite ardından

genellikle 1-2 dakika süren kortikal aktivitede yaygın bir baskılanma ve ardından EEG'nin yaygın olarak yavaşladığı tespit edilmiştir. 10 dk ile 1 s arasında EEG taban çizgisinin normale döndüğü görülmüştür(Haneef et al., 2013), (Ianof & Anghinah, 2017).

Bir motorlu araç kazası, hafif TBH' den hemen sonra 15-20 dakika boyunca yaygın teta ve delta yavaşlaması olduğu tespit edilmiştir(Haneef et al., 2013), (Ianof & Anghinah, 2017). 24 saat içinde test edilen minör kafa travmalı 31 hastanın yaklaşık yarısında EEG değişikliklerinin kanıtı görülmektedir. Hafif TBH' den sonraki saatlerde, özellikle teta dalgaları olmak üzere genel ve/veya fokal yavaşlamanın beraberinde posterior alfa zayıflamasının varlığı belirlenmiştir(Haneef et al., 2013).

Hafif TBH' den haftalar ila aylar sonra, travma sonrası yavaşlamadan orijinal taban çizgisine dönüş olarak açıklanan posterior alfa ritminin frekansında 1-2 Hz' lik bir artış bildirilmiştir. Yukarıda açıklanan akut EEG anormalliklerinin çoğunun düzeldiği, 3 aya kadar ve %90' ı kafa travmasından sonraki 1 yıl içinde elektriksel anlamda ortadan kalktığı bildirilmiştir (Ianof ve Anghinah 2017).

Yapılan bir çalışmada mTBH'den sonra, qEEG sonuçlarında en yaygın artış teta, delta veya artan teta:alfa oranı ile ortalama alfa frekansında ani düşüş ile kendini göstermiştir.

Motorlu taşıt kazası sonrasında hafif TBH oluşan bir hastada hemen ve bir süre sonra kaydedilen EEG dalgalarının qEEG analizinde 15-20 dakika boyunca süren başın arka bölgelerinde delta gücünde bir artış ve hafif kısa (1-3 dakika) bölümler düşük alfa:delta oranının varlığı tespit edilmiştir. Ön kafa bölgelerinde ise beta gücünde azalma gözlemlenmiştir. Hafif TBH' den 3-10 gün sonra ise qEEG, alfa frekanslarında ortalama bir azalma gözlemlenirken, normal kontrollere kıyaslandığında hızlı beta dalgalarında azalması olduğu ortaya konmuştur. Teta bandında tutarlı bir değişim gözlemlenmemiştir(Haneef et al., 2013). Lateral sıvı perküsyon yaralanma modelinde, travmadan 12 hafta sonra tüm kortikal katmanlarda normal nöronal tepkiler meydana geldiği bildirilmiştir(Carron et al., 2020).

Hafif TBH' nin ilk birkaç haftasında gelişen kalıcı (>1 yıl) psikiyatrik, somatik veya bilişsel şikayetleri olan 30 hastadan oluşan bir grup çalışmıştır. Manyetoensefalografi sonuçlarının (MEG) % 16' sında epileptiform anormallikler ve %63' ünde yavaş dalga anormallikleri gösterilmiştir. Eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında, sarsıntı sonrası

sendromlu hastalarda delta bandında daha yüksek bir güç (1,5–5 Hz) ve alfa bandında daha düşük bir güç (8,5–12 Hz) tespit edilmiştir (Ianof ve Anghinah 2017).

Yaygın yaralanmada, üst somatosensoriyel kortikal katmanlarda, beyin hasarının seçici olarak inhibitör nöronları bozduğuna dair bilgiler doğrulanmıştır. Bu sonuçlara ek olarak travma sonrası 8. haftada nöronal hipereksitasyon varlığı tespit edilmiştir ve bu değişikliklerin uyarıma katkı sağlaması sonucu eksitasyon: inhibisyon oranına etki ettiği ve nöronal tepkilerde gözlenen hipereksitasyona yol açtığı bildirilmiştir. Eksitasyon travmadan sonra etkilense de ; inhibisyondaki değişiklikler, diffüz TBH'den sonra duyu korteksinde eksitasyon:inhibisyon dengesizliği olarak kendini gösterdiği saptanmıştır (Carron et al., 2020).

Alfa ve teta bantları senkronizasyonu genellikle zıt şekillerde yanıt vermektedir. Dinlenme durumunda, alfa bandı azalır ve teta artmaktadır. Bilişsel görevler başlatıldığında; dinlenme durumunda tarif edilenlerin tersi gerçekleşir. Frontoparietal bölgedeki yüksek alfa bandının senkronizasyonunun bozulmasına yönelik oluşturulan çalışmalar, çalışma belleğinde değişikliğe yol açar ve yüksek alfa bandı dikkat ile ilişkilendirilmiştir. Düşük alfa bandındaki senkronizasyon bozukluğunun sonuçları bellek değişiklikleriyle kendini göstermektedir (Arroyo-Ferrer et al., 2021).

Beta ve teta bandı dalgalanmaları, bellek ve dikkat ile ilişkilendirilmiştir (Arroyo-Ferrer et al., 2021). Teta bandı (3.5-7.5 Hz) TBH' de aşırı ifade edilmiş olarak tanımlanmıştır, varyasyonları çeşitli bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmiştir, artışı azalmış dikkat ile korele bulunmuştur ve inhibisyonunun ise çalışma belleğinde ve sözel akıcılıkta iyileşmeye yol açtığı tespit edilmiştir (Arroyo-Ferrer ve diğerleri 2021).

Travmanın hemen ardından, ekstraselüler eksitotoksikite ve anormal nöronal spike ateşlemesi üretebilen serebral metabolik disfonksiyon ve yetersiz oksijenasyon bölgeleri bulunmaktadır. Bu durum ani patlamalara, yani patolojik 'yüksek frekanslı osilasyonların (HFO)' ilk görünümüne zemin hazırlamaktadır. Eksitotoksik kaynaklı hücre hasarı ve iltihaplanma, apoptozu ve nekrotik hücre ölümünü tetikleyebilmekte ve yaralanmadan sonraki birkaç gün ile birkaç haftalar içinde, hayatta kalan nöronlar arasında filizlenme ve sinaptik yeniden yapılanmayı indükleyebilmektedir. Bu yapısal değişiklikler, daha fazla sayıda yaygın olarak dağılmış patolojik HFO üreten yerel hasarlı nöron grupları içindeki bağlantıyı güçlendirebilmektedir. Bu nedenle, son yıllarda lateral sıvı perküsyon

yaralanması modelini kullanan deneysel EEG çalışmaları, travma sonrası epileptogenezin üç önemli biyo belirteci, patolojik yüksek frekanslı salınımlar (HFO'lar, 80-300 Hz); tekrarlayan HFO' lar ve ani yükselmeler ve evre III' ten hızlı göz hareketi uykusuna geçişte uyku iğ süresinde ve baskın frekansta azalma olarak belirlenmiştir. Bu belirteçlerin değerlendirilmesi ile travmatik beyin hasarı tarafından başlatılan spontan nöbet oluşumuna doğru ilerleme, epileptogenez sırasında nöronal ağların dinamik aktivitesi ve ilerleyici patolojik yeniden organizasyonun yansıması tespit edilebilmiştir (Perucca et al., 2020).

Kafa travmasından sonra yatan 137 hastanın 12 ay boyunca ileriye dönük olarak takip edildiği bir çalışmada, yaralanmanın ardından 1 ay sonra tespit edilen fokal EEG anormallikleri, düşük Glasgow Koma Skalası skorları, beyin BT'sinde tek odak lezyonları tespiti, erken nöbetler için değerlendirme yapıldığında travma sonrası epilepsi riskinin belirlenmesini üç kat kolaylaştırdığını saptanmıştır.(Perucca et al., 2018).

Hızlı membran gerilmesi, sodyum (Na^+) girişi, potasyum (K^+) akışı ve hücre içi kalsiyumda (Ca^{+2}) artışlar dahil olmak üzere düzensiz iyon akışına neden olabilmektedir. Subklinik ve hafif TBH ile ilişkili kalsiyum düzensizliğinin çeşitli yansımaları görülmektedir. Artan hücre içi Ca^{+2} , hücre iskeleti proteinlerini parçalayan bir proteaz olan kalpaini aktive etmektedir. Ayrıca hücre içi Ca^{+2} artışı sonucunda ortaya çıkan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu ile glutamat salınımını indükler, sitozolik ve mitokondriyal Ca^{+2} seviyelerinde daha fazla artışa neden olmaktadır. Artmış mitokondriyal Ca^{+2} mitokondriyal disfonksiyona neden olarak verimsiz oksidatif fosforilasyona, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine, kaspaz aktivasyonunun artmasına ve nöronal apoptoza sebep olmaktadır. Artan ROS, hayatta kalmanın anahtarı olan normal membran sinyal yollarını değiştirerek lipid peroksidasyonuna katkıda bulunmaktadır. Yetersiz oksidatif fosforilasyon, artan laktat üretimi, asidoz, artan serebral kan akımı (SKA), ödem, iskemi ve daha fazla nöronal hasar ile sonuçlanır. Mitokondriyal disfonksiyon enerji üretiminde de dengesizliğe neden olur. İyonik homeostazı yeniden sağlama girişiminde, nöronlar membran iyon pompası aktivitesini artırır, bu da sonuçta artan glikoz tüketimine, hücresel enerjinin tükenmesine ve Ca^{+2} da daha fazla artışa yol açmaktadır. Tüm bu süreçler mitokondri döngüsünü güçlendiren mitokondriye akın ve hücresel işlev bozukluğunu ortaya çıkarmaktadır(Pearn et al., 2017).

Nöronlar yaralanmaya açık olan tek beyin hücreleri değildir. Mikroglia hasarı, diğer bağışıklık hücrelerini çeken ve aktive eden sitokinlerin salınmasına neden olarak, yaralanma bölgesinde bir inflamatuvar olaylar zincirini ateşler. KBB'nin endotelial hücrelerinin yaralanması, araya giren sıkı bağlantıların gevşemesi ile sonuçlanır, bu da KBB boyunca geçirgenliği artırır ve artan ödemi, artan kafa içi basıncını (KİB), SAK 1, artan iskemiye ve artan hücre ölümünü tetiklemektedir. Yaralı astrositlerin, TGF- β reseptörü yoluyla artan albümin alımı, elektrolit dengesizliklerine ve düşük nöbet eşiğine yol açmaktadır. Ek olarak, hasarlı astrositler glutamat metabolizmasının bozulmasına ve eksitotoksitenin artmasına neden olmaktadır. Toplamda, artan nöbet sıklığı ve artan glutamat kaynaklı eksitotoksiste, nöronal ölüme daha fazla katkıda bulunmaktadır. (Pearn et al., 2017).

Son yıllarda nöroprotektan ajanlara karşı ilgi artmış olup birçok nöropeptidin nöroprotektif etkisinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Apelin 13 de bu etkilere sahip ajanlardan biridir.

Geçmişten bu yana yapılan çalışmalarda apelinin hücre içi kalsiyum düzeyini artırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Choe et al., 2000) ve bu konuya açıklık getirilmesi adına apelinin parsiyel/zayıf kalsiyum agonisti gibi davranıyor olabileceği düşünülmüştür (Zeng et al., 2010). Cook ve ark. yaptığı in vitro çalışmada, apelin (20 μ M) serebrokortikal nöronlarda intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu artırdığını tespit etmiştir. Nöronal kültür hücrelerine ve sıçan bazofil hücrelerine apelin 13, 17 ve 36' nın ayrı ayrı veya birlikte uygulamaları sonucunda, hücre içi kalsiyum düzeyinin arttığı belirlenmiştir(Choe et al., 2000).

Apelinin Gq ile kenetli bulunan APJ reseptörüne bağlanmasıyla fosfolipaz C (PLC) nin aktive olması ardından inositoltrifosfat (IP3) üzerinden hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun artırmasını sağlamaktadır((Szokodi et al., 2002),(Cook et al., 2011). Bu durum insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK 293) yapılan in vitro bir çalışmada da gösterilmiştir. Apelin-13' ün, APJ reseptörüne bağlanması ile Gq yolağının aktivasyonunu anlamlı bir şekilde artırdığı belirlenmiştir. Bir diğer çalışmada ise floresan yöntemi ile Gq aktivasyonundaki artışın hücre içi Ca^{+2} düzeyine etkisi incelenmiştir ve hücre içi Ca^{+2} düzeyini arttırdığı tespit edilmiştir (Bai et al., 2014). Anestezi uygulanmış sıçanlarda hipotalamik supraoptik çekirdeğin magnoselüler vazopressin ve oksitosin

nöronlarına hem in vitro hem de in vivo apelin 13 uygulanması sonrasında her iki hücrede de kalsiyum düzeyinde artış görülmüştür. Buna ek olarak magnoselüler vazopressin nöronları apelin uygulandığında direkt eksitatör etkinin ortaya çıktığı görülmüştür(Tobin et al., 2008). Buradan da anlaşılabileceği üzere, ortaya konan bilgiler apelinin doza bağımlı olarak epileptik aktivite artışına neden olabileceğini desteklemektedir. Ancak literatürde hem kafa travması hem de kimyasal epilepsi modeli olan PTZ açısından apelinin 13'ün elektrofizyolojik etkileri EEG ile değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda kafa travması modeline i.s.v uygulanan 100µg apelin 13'ün EEG üzerine etkileri literatür verileri ile uyumlu olup apelin-13 enjeksiyonu TBH sonrası hasarlı nöronlar üzerinden direkt eksitatör etki göstermiş olabilir. Bu nöronların depolarizasyonlarını kolaylaştırarak spontan ve uyarılmış aksiyon potansiyeli frekansını ve nöronların uyarılma gücünü artırmış olabilir. Bu mekanizmanın da apelin-13'ün prokonvulsan etkisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Apelin-13'ün prokonvulsan etkisinin tam olarak hangi yollar ve mekanizmalar aracılığıyla oluştuğu ileri çalışmalar ışığında aydınlatılmalıdır.

Literatürde apelin-TBH ilişkisini gösteren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da apelin ekspresyonu, plazma apelin düzeyi incelenmiştir ve immünohistokimyasal gelişmeler izlenmiştir, apelinin etkin dozu ile ilgili herhangi bir veri bildirilmemiştir. Ayrıca serebrokortikal nöronlarda apelin-36'nın NMDA aracılı Ca^{+2} birikimini inhibe ettiği ancak K^{+} depolarizasyonunun indüklediği Ca^{+2} birikimini etkilemediği gösterilmiştir(Cook et al., 2012).

Fare primer kültürlerinde kortikal nöronlarda apelin 13'ün apoptoz üzerindeki etkisi incelendiğinde apelin-13'ün (1.0–5.0 nM) nöronal apoptozu belirgin şekilde önlediği tespit edilmiştir. Apelin-13, NMDA'nın neden olduğu hücre içi Ca^{+2} birikimini zayıflattığı bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada tek başına apelinin insan NT2.N nöronlarında hücre içi kalsiyum birikimlerine neden olabileceği gösterilmiştir. Kortikal fare kültürü çalışmasında apelin 13 daha düşük konsantrasyonlarda kullanılması yüksek konsantrasyonda meydana gelen Ca^{+2} artışının gözlemlenememesini sağlamıştır.(Zeng et al., 2010). Apelin-13'ün farklı dozlarını i.s.v olarak uyguladığı (0.3, 0.5, 0.8 ve 3 µg) bir çalışmada opioid reseptörlerine bağlı anti-nosiseptif etkisinin varlığını göstermişlerdir. Bu çalışmada değişen doz uygulamalarına karşı elde edilen cevap çan eğrisi şeklindedir ve çalışmada en etkin doz olarak 0.8 µg (i.s.v.) bildirilmiştir. Aynı çalışmada apelinin düşük

konsantrasyonlarda agonist gibi, yüksek konsantrasyonlarda ise kısmi agonist gibi davranmış olabileceği gösterilmiştir (Zhou et al., 2021).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yüksek dozda i.s.v. yol ile uygulanan apelin 13 ün Total Power değerlerinde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Durumun literatürde belirtildiği duruma benzer şekilde NMDA aracılı Ca^{+2} girişine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamıza benzer şekilde yapılan başka bir araştırmada değişen apelin 13 konsantrasyonlarına bağlı olarak 15µg ve üzerinde i.s.v apelin 13 uygulamasının penisilin ile oluşturulan epilepsi modelinde prokonvulsan etkiye sebep olduğu bildirilmiştir (Uçar D., 2015).

QEEG parametrelerin değerlendirilmesi ile oluşturulan bir çalışmada TBH' li hastalardan toplanan EEG verilerinin asimetri yönünden değerlendirilmesinin zorluğu yeterince doğru ve açık veri elde etmenin zorluğu bildirilmiştir. TBH' li hastalarda asimetrinin birçok olası nedeni bulunmaktadır. Yaralanma, beynin elektriksel aktivitesini doğal olarak farklı şekilde etkileyebildiği ancak deri altı ödem, hematomlar ve cilt yaraları da beyin ve kafa derisi elektrotları arasındaki dokunun iletkenliğini ve kalınlığını etkileyebildiği tespit edilmiştir ve sonuçlarda %80 oranında asimetri tespitinde başarısız olduğu görülmüştür (Tolonen et al., 2018). Ancak çalışmamızda Elektrokortikografi yöntemi uygulandığı için hayvanlarda asimetri tespitinde daha etkili ve açık sonuçlar ortaya konabilmiştir.

Çalışmamızda EEG parametreleri kıyaslandığında literatürle uyumlu olarak travma gruplarında kontrol grubuna kıyasla patolojik değerlerde artış tespit edildi. EEG parametresine ait değerler 72. saatte kontrol grubunun değerleriyle aynı seviyeye ulaştı. Apelin 13 uygulaması yapılan gruplarda elektriksel aktivite diğer gruplara göre daha yüksek tespit edildi. Ancak apelin 13 uygulanan gruptaki sıçanların hiçbiri nöbet geçirmedi. Bu durumun sebebini literatürde de belirtildiği gibi apelin 13 uygulamasında kullanılan dozun yüksekliği ve buna bağlı olarak hücre içi kalsiyum değerinin artmış olabileceği olarak düşünülmektedir. Ancak bu konuda kesin kanıya varmak adına ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7.1.5. Kimyasal Epilepsi Modeli (PTZ) Gruplarında Elektroensafalografi Verilerinin Kıyaslanması

Kontrol grubu, PTZ grubu ve Apelin-13 + PTZ grubu EEG parametreleri ve rölatif değerleri kıyaslandığında, Kontrol grubu ve Apelin +PTZ grubu verilerinin PTZ grubuna göre anlamlı derece düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bir konvulsan etki belirteci olan HFO değerleri açısından gruplar değerlendirildiğinde TP değerleri PTZ grubunda Kontrol ve apelin +PTZ grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Apelin +PTZ grubunda HFO değerinde Apelin sonrasında Kontrol grubu değerine yakınlaşacak bir azalma tespit edildi ancak aralarında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,043$). Tüm grupların HF değerleri kıyaslandığında PTZ grubu HF değerinin, kontrol grubu ve Apelin + PTZ grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. PTZ uygulanarak oluşturulan kimyasal epilepsi modelinde 3 µg Apelin-13 ün i.s.v olarak uygulanması PTZ nin meydana getirdiği uyarıcı etkiyi engelleyici yönde etki sağlayarak nöbet şiddeti üzerine olumlu etkiler gösterdi. Video kayıt sistemi ile alınan 1 saatlik kayıt değerlendirildiğinde Racine Nöbet Değerlendirme Skalasında PTZ grubuna ait deneklerin tamamında nöbet skalasının 4-5 seviyesinde olduğu görülürken, Apelin-13+PTZ grubunda iki adet deneğin nöbet seviyesinin sıfır, bir deneğin nöbet seviyesinin 1.5 ve diğer dört deneğin nöbet seviyesinin 3- 4.5 arasında olduğu saptanmıştır. EEG verileriyle Racine Skalasının değerleri birbiriyle uyumludur.

7.1.6. Kimyasal Epilepsi Modeli (PTZ) Gruplarında Literatür Bilgisi:

Zhang ve ark. ilaca direnç gösteren bir grup epilepsi hastasının ve bir epileptik model sıçan beyin dokusunda apelin proteininin yukarı regüle edildiğini ortaya çıkarmıştır (X. Zhang et al., 2011a). Kalantaripour ve ark. apelin-13'ün sıçan beyin primer kültüründe pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen nörotoksisite üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada PTZ'nin hücre canlılığı ve mitokondriyal membran potansiyeli kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, PTZ uygulanan hücrelerde hücre içi reaktif oksijen türleri, hücre içi kalsiyum, COX-2 ve kaspaz-3 pozitif hücrelerin arttığı bildirilmiştir. Hücrelerin apelin-13 (10 mM) ile maruz bırakılması ise sistemi koruyucu bir etki ortaya çıkarmış, hücre hasarı ve ölüm belirteçlerini azalttığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda apelin-13' ün PTZ kaynaklı toksisiteye karşı koruyucu etkilere sahip olduğu ve bu etkilere

kalsiyum bloke edici, antioksidan ve anti-inflamatuar ve anti-apoptotik özelliklerinin eşlik ettiği ortaya çıkarılmıştır(kalantaripour et al., 2017).

Kalantaripour ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada apelin-13'ün pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen sıçan nöbet modeli üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Yetişkin erkek sıçanlar ile yapılan çalışmada PTZ uygulanan kontrol grubu; PTZ'den önce apelin-13 uygulanan apelin ile tedavi edilen grup; PTZ'den önce apelin-13 ve apelin reseptör antagonisti (F13A) uygulanan apelin + F13A ile tedavi edilen grup; PTZ öncesi apelin-13 + nalokson uygulanan apelin + nalokson grubu belirlenmiştir. Nöbete erişmek için davranışsal puanlama uygulaması kullanılmıştır. APJ'nin ekspresyon seviyesi nöronal dejenerasyon, apoptoz ve astrosit aktivasyonu yönünden değerlendirilmiştir. Apelin-13 ön tedavisinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nöbet eşiğini ve tonik klonik gecikmeyi önemli ölçüde inhibe ettiği Racine skalası ile gösterilmiştir. Ek olarak, APJ' nin PTZ ile indüklenen yukarı regülasyonu, apelin-13 tedavisi ile zayıflatılmıştır. Histolojik ve immünohistokimyasal bulgular ayrıca apelin-13' ün kortikal nöronları PTZ kaynaklı nöroinflamasyon ve apoptoza karşı koruyabildiğini göstermiştir. Sonuç olarak, apelin-13, sıçanlarda PTZ kaynaklı nöbete karşı antikonvülsif ve nöroprotektif özelliklere sahip olabileceği bildirilmiştir(Kalantaripour et al., 2016a).

Bu nedenle epilepsi tedavisi için yeni moleküler hedefler ve ilaçların bulunması büyük önem taşımaktadır. Dong ve ark. apelinin, proapoptotik protein ve metabotropik glutamat reseptörünü (mGluR1) inhibe ederek, anti-apoptotik protein ve p-Akt ekspresyonunu artırarak hipokampal nöronları apoptozdan koruyabildiğini bildirmiştir. İlk kez mir-182' nin apelin gen ekspresyonunu negatif olarak regüle ettiğini ve mir-182' nin upregüle edilmesinin Apelin' in nöroprotektif etkisini zayıflatabileceğini bulmuşlardır. Tüm bu çalışmalar apelin/APJ sisteminin yeni bir anti-epileptik hedef olabileceğini göstermektedir(Zhou et al., 2021).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 3 µg Apelin-13 ün i.s.v olarak uygulanması PTZ nin meydana getirdiği konvulsan etkiyi ortadan kaldırma yönünde olumlu etkilerinin varlığı tespit edildi. Racine skalası ile değerlendirilen sıçanlarda Apelin 13 ün PTZ kaynaklı nöbet değerlerini düşürdüğü iki sıçanda ise nöbeti ortadan kaldırdığı bulundu. Ayrıca literatürde elektrofizyoloji açısından henüz değerlendirilmemiş olan PTZ nin

etkilerine karşı Apelin 13 ün prokonvulsan etkisi değerlendirilmiş olup, HFO analizleri başta olmak üzere nöbet değerleri ve EEG parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş olduğu gösterildi. Apelin 13 ün epilepsi tedavisinde prokonvulsan etki sağlayabilecek bir anti-epileptik ajan olabileceği düşünülmektedir.

7.2. Çalışmamızda histopatolojik değerlendirme

Çalışmamızda apelin-13 için mekanik TBH açısından akut, kronik değerlendirmeler ve kimyasal travma modeli olan PTZ ile oluşturulmuş sıçan deneklerinde histolojik, histomorfometrik ve immunohistokimyasal yöntemler ile nöroprotektif etki sağ ve sol beyin karşılaştırılması yapılarak incelendi. Histolojik olarak Hematoksilen-Eozin (HE) boyamalarında, oluşan hasara karşı Apelin-13 uygulamalarının koruyucu olduğu görülüp skorlama ile istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu saptandı. İmmunohistokimyasal olarak nöron belirteçleri Neun ve DK ile, gliosis GFAP ve s100 ile, damarlanma VEGF ile, Oksidatif stres eNOS ile ve apoptoz TUNEL ile işaretlenip h-skoru yapılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. TBH ile azalan Neun, artan DK, GFAP ve s100, artan VEGF, eNOS ve TUNEL işaretlemelerinin Apelin-13 uygulaması ile tersine döndürüldüğü bulundu. Azalan nöron sayısının azalan kanlanma, gliosis, Oksidatif stres ve apoptozdan kaynaklandığı ve Apelin-13 için tüm bu parametrelerde olumlu etki gösterdiği anlaşıldı. Bu etkinin hipokampus ve korteks için oldukça anlamlı olduğu ve sağ-sol farkı açısından anlamlı olduğu görüldü.

7.2.1.Travmatik beyin hasarında modelinde histopatolojik değerlendirme

Akut travma modelinde üç günlük süreçte oluşan değişikliklerin ödem, kanama, gliosis, oksidatif stres ve apoptoz parametreleri ile incelenmesinin uygulamaların değerlendirilmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. HE boyamalarında TBH bulgularında birincil ve ikincil hasara bağlı kan damarlarında genişleme ve kanama, nöronlarda dejeneratif değişiklikler, endotel hücrelerinde hiperplazi, inflamatuvar hücrelerin kan damarlarının etrafına sızması, glial hücre ve uzantılarda bozulma ile oluşan ödemdir(Çetin & Deveci, 2019),(Bolouri & Zetterberg, 2015) .

Tekrarlanan beyin sarsıntısının kümülatif ve uzun vadeli davranışsal semptomlara, nöropatolojik değişikliklere ve nörodejenerasyona yol açabileceği gösterilmiştir. Tek bir

hafif travma, sıçanlarda kısa vadeli davranışsal ve nöropatolojik değişiklikleri indüklerken, sıçanlarda tekrarlanan hafif travma kümülatif uzun vadeli davranış bozukluklarına, nöroinflamasyona ve kortikal nöron kaybına neden olur (Bolouri & Zetterberg, 2015). Çalışmamız da TBH için literatürle uyumlu sonuçlar verdi.

Birincil yaralanma, beynin kafatasının içine çarpmasını sağlayan ilk çarpışmayla başlar. Hasar iskemiden kaynaklanırken, takibinde şişme, enfeksiyon ve intrakraniyal hematoma ikincil bir yaralanmadır. TBH sonrası serebral hasar, aşırı doku hasarı ve azalmış metabolizma ve patofizyolojisinde ilk adım olduğu düşünülen subaraknoid kanama (SAK) regülasyonu ile kendini göstermektedir. Bu nedenle bunlar, laktik asit toplanması ve yüksek membran geçirgenliği nedeniyle anaerobik glikoliz ile sonuçlanan iskemik benzeri bir durum üreterek ödem oluşumuna neden olmaktadır. Anaerobik metabolizmanın hücresel enerji seviyelerini sürdürmedeki yetersizliği, ATP depolarının tükenmesine ve enerjiye bağımlı membran iyon pompalarının durmasına neden olmaktadır. Aşırı glutamat ve aspartat deşarjı ile birlikte terminal membran depolarizasyonu, patofizyolojik akışın bir sonraki adımı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu işlemler, oksijen radikallerinin ve serbest yağ asitlerinin hücre içi birikimini sırayla artıran proteazları, lipid peroksidazları ve fosfolipazları aktive etmektedir. Toplu olarak, tüm bunlar membran hücresel ve vasküler sistem yıkımı ve nihayetinde apoptoz veya nekrozla sonuçlanmaktadır (Kaur & Sharma, 2017). Çalışmamızda oluşturulan modeller TBH için benzer bulgular oluşturup literatürle uyumlu sonuçlar verdi.

Yapılan bir çalışmada G-protein-bağılı reseptör APJ için endojen bir ligand olan Apelin-13 ün, anti-apoptotik ve nöroprotektif özellikleri subaraknoid kanamayı (SAK) takiben meydana gelen erken beyin hasarı (EBH) üzerindeki etkileri ve moleküler mekanizmaları araştırılmıştır ve nörolojik skorlar, beyin su içeriği ve nöronal apoptoz, SAK'dan 24 saat sonra ölçülmüştür. PI3K/Akt inhibitörü LY294002 veya GLP-1R siRNA, SAH indüksiyonundan önce lateral serebral ventriküle enjekte edilmiştir. P-Akt, GLP-1R ve apoptozla ilişkili proteinler olan Bax, Bcl-2 ve bölünmüş kaspaz-3 ekspresyonundaki değişiklikler araştırılmıştır. Sonuçlar, nöronlardaki GLP-1R seviyelerinin önemli ölçüde arttığını ve SAK indüksiyonundan 24 saat sonra bir zirveye ulaştığını, apelin-13 uygulamasının, nörolojik açıkları iyileştirdiği, beyin ödemi ve apoptotik hücre ölümünü hafiflettiğini göstermiştir. Apelin-13 ün, Bax ve bölünmüş kaspaz-3'ün ekspresyon

seviyelerini inhibe ederken, p-Akt, GLP-1R ve Bcl-2 seviyelerini de arttırdığı tespit edilmiştir. Apelin-13'ün anti-apoptotik ve nöroprotektif etkileri, LY294002 veya GLP-1R siRNA ilavesiyle kısmen tersine çevrilmiştir. Bu sonuçlar, apelin-13'ün nöronal apoptozu baskılayarak SAK sonrası erken beyin hasarını zayıflattığına ve bu etkinin kısmen GLP-1R / PI3K / Akt sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla hareket edebileceğine dair kanıt sağlamıştır (Y. Liu et al., 2019).

Apelin-13'ün iskemiden sonra apoptozu belirgin şekilde azalttığını ve ayrıca TBH' den sonra otofajiyi baskıladığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. TBH sonrası apelin 13 uygulaması ile TUNEL testinde nöronal hücrelerin kurtarılmasına apoptozun katılıp katılmadığı doğrulanmıştır. Ayrıca kaspaz-3 ve Bcl-2'nin apoptozla ilişkili protein seviyeleri de belirlenmiştir. Bcl-2, apoptotik hücre ölümünü bloke eden ilk tanımlanmış onkogen proteindir. Apelin-13 uygulamasının ardından, kaspaz-3 aşağı regüle edildiği ve Bcl-2 yukarı regüle edildiği, bu durumun da TUNEL testi ile tutarlılığı gösterilmiştir. Apelin-13'ün inhibe edilmiş apoptoz yoluyla nöroproteksiyon uyguladığı saptanmıştır. Bununla birlikte, rutin hiper ozmotik ajanlarla karşılaştırıldığında, Mannitol, hem endoskopik hem de mikrocerrahi de hematomun boşaltılması, yüksek kafa içi basıncının daha hızlı ve etkili bir şekilde azaltabilmesini sağlamaktadır. Apelin-13 ise, İntraserebral kanamadan 24 saat sonra ve sonraki aşamalarda intraserebral basınç rahatlatma konusundaki baskınlığını göstermiştir. Özellikle azalan beyin ödemeine paralel olarak apelin-13 ayrıca apoptozu baskın olarak baskılamıştır. Apelin-13'ün, hiper ozmotik ajanlar ile beyin ödemi hafifletmeye ve hematomun endoskopik/mikro cerrahi olarak boşaltılmasına yardımcı olabileceği gösterilmiştir(H. Bao et al., 2016) Çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde Apelin 13 kullanımı ile hasar sonrası nöron ölümü ve gliosis anlamlı bir şekilde geriletildi.

7.2.1.1. Nöron Belirteçleri

7.2.1.1.1. Neun

Fare hipokampal dilim kültürünün kullanıldığı bir in vitro fokal travma modelinde, bFGF ve EGF tedavisinin, NeuN immün boyama ve BrdU-pozitif yenidoğan progenitör hücrelerinde önemli bir artış ile kanıtlandığı gibi, dentat girusta mevcut nöronların hayatta kalmasını ve yeni nöronların oluşumunu desteklediği bulunmuştur. Benzer faydalı etkiler

in vivo olarak da gözlenmiş, bu da TBH ile indüklenen nörolojik eksikliklerin önemli ölçüde iyileşmesiyle sonuçlanmıştır(Ng & Lee, 2019). Yapılan bir başka çalışmada, resveratrol (100 mg / kg) uygulamasının TBH sıçan modelinde beyin ödemi hafiflettiğini ve sıçanlarda uzaysal, bilişsel işlevi ve nörolojik bozukluğu iyileştirdiği gösterilmiştir. TBH sonrası aşağı regüle edilen sinaptik proteinlerin ekspresyonu resveratrol ile kısmen tersine çevrilmiştir. TBH grubuna kıyasla hipokampusta otofajik belirteç proteinleri, mikrotübül ile ilişkili protein hafif zinciri 3 - II ve Beclin1 düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir(Feng et al., 2016). Difüzyonel basıklık görüntülemesi ile yaralanma öncesi ve travmatik beyin hasarından 3, 14 ve 28 gün sonra 5 sıçandan oluşan bir grupta yapılan bir çalışmada NeuN incelenmiştir. Başlangıç ile karşılaştırıldığında, sıçandaki travmatik beyin hasarı, ipsilateral perilezyonel korteks ve hipokampusta daha yüksek ortalama basıklık ve ortalama yayılma değerleri ve korpus kallozumda daha düşük fraksiyonel anizotropi değerleri göstermiştir. TBH grubu, tüm ipsilateral hasarda daha yüksek GFAP ve Iba-1 boyaması ile NeuN ve MBP'nin daha az immünohistokimya boyaması gösterdiği tespit edilmiştir. Morris su labirenti testi, prob testinde daha düşük platform geçiş süreleri ortaya çıkarmıştır (Wang et al., 2018). Çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde hasar sonrası nöron ölümü Apelin 13 kullanımı ile anlamlı bir şekilde geriletildi.

7.2.1.1.2Double Cortin

Bir çalışmada sıvı perküsyon TBH sonrası 1. ve 7. günde olgunlaşmamış nöronların sayısı ve göçü DK ile incelenmiştir ve hasar sonrası olgunlaşmamış nöronların sayısının 7 günde arttığı ve DK pozitif olgunlaşmamış nöronların dentat girusun hiler bölgesine ektopik göçü olduğu gösterilmiştir(Shapiro, 2017). TBH sonrası onarım mekanizmalarını başlatma girişiminde nöral kök / progenitör hücre (NSC) proliferasyonu bilinmektedir. Bununla birlikte, SSS' deki tüm olgunlaşmamış nöronların, işlevsel nöronlara dönüşmek için doğum yerlerinden son varış yerlerine göç etmeleri gerekmektedir. Bir çalışmada TBH sonrası yetişkin olarak doğan nöronların varış yeri incelenmiş ve olgunlaşmamış nöronların büyük bir yüzdesinin, iç granüler hücre katmanında (GCL) normal durma bölgelerini geçtiği ve hipokampal dentat girusun dış GCL' sinde yerleştikleri bulunmuştur. Hipokampusteki nöronların anormal göçü TBH sonrası 48. saatte meydana gelmiş ve 8

hafta sürerek hipokampüsteki dış GCL'de yerleştirilmiş çok sayıda yeni üretilen nöronla sonuçlanmıştır. Bu nöronlar olgunlaşmış ve granüler nöronlara farklılaşmış ancak hasar sonrası dendritik karmaşıklığı azalmış dış GCL' de ektopik olarak yerleşmiştir. Yanlış yerleşmiş yetişkin doğumlu nöronlar, önceden var olan sinir ağındaki uygun olmayan yakın hedeflerle yanlış bağlantılar kurmuş olabileceği düşünülmüştür. Bu sonuçlar, TBH sonrası endojen nöron kök hücrelerinin uyarılmasının hücre temelli tedavi için yeni yollar sunabilmesine rağmen, hasarlı beyni onarmak için başarılı nörojenezi daha da geliştirmek için ek müdahalenin gerekli olduğunu göstermiştir (Ibrahim et al., 2016). Çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde hasar sonrası nörogenez anlamlı bir şekilde artmış bulundu.

7.2.1.2. Gliosis

Yapılan bir çalışmada sıçan organotipik hipokampal dilim kültürlerinde (OHSC) indüklenen, iyi doğrulanmış, basitleştirilmiş bir in vitro çizik yaralanma modeli kullanılarak TBH hasarı taklit edilmiştir. Kontroller (0), %5, 10, 20 ve 50'lik belirli bir Lagrangian suşunda OHSC eşit çift eksenli gerilme kullanılarak hafiften şiddetliye doğru farklı travma şiddetleri test edilmiştir. OHSC yaralanma sonrası 3, 6, 18, 24, 48 ve 96. saatlerde hücre ölümü, gen ekspresyonları ve S100B ve GFAP kültür ortamına salınımı belirlenmiştir. s100B' nin gen ekspresyonu ve salımı sadece belirli Lagrangian suşunda OHSC'de hafifçe artmış iken GFAP aşırı ekspresyonu meydana gelmiş, salınımı, herhangi bir yaralanma seviyesinde zamanla önemli ölçüde artmıştır. Sonuç olarak, salınan toplam GFAP miktarı, yaralanmanın ciddiyeti ile güçlü bir doğrusal ilişki göstermiştir, S100B, yalnızca orta ila şiddetli TBH benzeri yaralanmalarda artış gösterirken GFAP, hücre salınımı tüm yaralanma şiddeti derecelerinden etkilenmiştir (Di Pietro et al., 2015). Bir başka çalışmada, hayatta kalma süresi, komplikasyon ve beyin hasarı vakalarının acil ölüm nedeni açısından birincil yaralanmadan uzak bölgelerde serebral beyaz cevher ve hipokampüste GFAP ve s100 protein immünopozitifliği gösteren astrositlerin sayısı nicel olarak araştırılmıştır. Beyin hasarı vakalarında, serebral beyaz cevher ve hipokampal CA4 bölgesindeki astrosit sayısı, subakut ölüm ve komplikasyonsuz gecikmiş ölüm için anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ölümcül komplikasyonlarla gecikmiş ölüm astrosit sayısında anlamlı artış göstermiştir. Gecikmiş ölüm vakaları arasında, ölümcül

komplikasyonları olan vakalarda, komplikasyonları olmayan ve ölümcül olmayan komplikasyonları olanlara göre astrosit sayısı daha yüksek saptanmış, ancak son vakalar bu astrositlerin sayısında büyük farklılıklar göstermiştir. Kritik beyin hasarının, belirgin astrosit patolojisi olmaksızın akut ölüme neden olduğunu ve subakut ölümün, bir astrosit kaybının eşlik ettiği ilerleyici beyin hasarı ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Gecikmiş ölüm vakalarında, astrositlerin sayısı travma sonrası beyin hasarının ciddiyeti ile yakından ilişkili olabileceği düşünülmüştür. GFAP ve s100-immünopozitiflik, beyin hasarına bağlı ölümlerin nedenini ve sürecini aydınlatmak için faydalı olabilir (Li et al., 2012).

7.2.1.2.1.GFAP

Bir çalışmada GFAP, s100 proteini ve vimentin eksprese eden astrositlerin bölgesel dağılımı ve zamansal görünümü, LFP beyin hasarı modelinde belirlenmiştir ve yaralanmayı takiben 1 günde subkortikal beyaz cevher yollarında, 3. günde hipokampus ve zedelenmiş kortekste ve 1. hafta talamusta reaktif astrositler gözlenmiştir. Yaralı korteks, subkortikal beyaz cevher yolları ve hipokampusun CA3 bölgesindeki reaktif astrositlerin tümü, yaralanmadan 1 ay sonra vimentin pozitifdir. Bu astrositler farklı bir morfolojiye sahiptir. LFP beyin hasarını takiben tüm reaktif astrositlerde S100 proteininde bir artış tespit edilmiştir. GFAP, s100 ve vimentin polipeptitlerinin kantitatif değerlendirmesi, immünohistokimyasal değerlendirmeyi doğrulamaktadır. Akut inflamasyon, iskemik sonrası nöronal hasarın patojenik ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır(Hill et al., 1996). Yapılan bir çalışmada, apelin-13' ün serebral iskemi / reperfüzyon (I / R) hasarı üzerindeki etkilerini değerlendirilmiş, sıçanlarında geçici fokal I / R modeli, 2 saat orta serebral arter tıkanması (MCAO) ve ardından 24 saat reperfüzyon ile indüklenmiştir. Sıçanlar reperfüzyonun başlangıcında iskemiden hemen sonra apelin-13 ile tedavi edilmiştir ve nörolojik eksiklik değerlendirilip, enfarktüs hacmi TTC boyaması ile ölçülmüş, miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi değerlendirilmiştir. Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) dahil olmak üzere pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun ölçümünde gerçek zamanlı PCR kullanılmıştır. Apelin reseptörü (APJ), iyonize kalsiyum bağlayıcı adaptör molekül-1 (Iba1), glial fibriler asidik protein (GFAP) ve yüksek mobilite grup kutusu 1 (HMGB1) ekspresyonu, immünohistokimya ve western blot yöntemi tespit

edilmiştir. Çalışmada I/R sıçanlarında apelin-13 ile tedavinin nörolojik açıkları ve enfarktüs hacmini önemli ölçüde azalttığı, I / R tarafından indüklenen MPO aktivitesindeki artış, apelin-13 tedavisi ile inhibe edildiği gösterilmiştir. Gerçek zamanlı PCR, apelin-13'ün I / R sıçanlarında IL-1 β , TNF-a ve ICAM-1 gibi enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığını bildirilmiştir. I / R sıçanlarında APJ ekspresyonu artmıştır. I / R sıçanlarında Iba1, GFAP ve HMGB1 ekspresyonu, mikroglia, astrosit ve diğer enflamatuvar hücrelerin inhibisyonunu gösteren apelin-13 tedavisi ile azaldığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, apelin-13, nöroinflamasyonu inhibe ederek nöronları I / R'ye karşı nöroprotektiftir(Xin et al., 2015). Çalışmamızda Apelin-13 önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde hasar sonrası gliosizi anlamlı bir şekilde azalttı.

7.2.1.2.2. s100

Bir çalışmada epilepsili çocuklarda (0-16 yaş) oksidatif stres seviyeleri ve apelin ilişkisi kan örnekleri ve apelin, gelişmiş protein oksidasyon ürünü (AOPP) ve DN hasar işaretçisi 8-Hidroksi 2-Deoksiguanosin (8-OHdG) seviyeleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Apelin seviyesi epilepsililerde kontrolden daha düşük bulunurken, apelin seviyesi arttıkça, 8-OHdG seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Hastalığa bağlı olarak nöbet sayısı azalırken apelin artmıştır. Apelinin oksidatif stresi ve DNA hasarını önleyerek nöbet sayısını azalttığını göstermiştir (AKSU et al., 2021). TBH için bir sıçan modelinde, hipokampüstaki bilişsel işlev ve s100A6 ekspresyonundaki değişiklikleri araştırılmıştır. Azalmış s100A6 protein ve mRNA seviyeleri TBH 1 saat sonra gözlemlenmiştir, 14. günde geri döndüğü bildirilmiştir. Hayvanların uzaysal bilişini değerlendirmek için Morris su labirenti (MWM) testi kullanılmıştır. TBH ve Sham grubu sıçanlar, kaçış gecikmesi olarak ifade edilen belirgin bir öğrenme eğrisi gösterdi. TBH fareleri, günlük Morris su labirenti testinde platform geçişinde zamanların azaldığını göstermiştir ve yaralanma sonrası 72 saatteki performans en kötü performans olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, S100A6'daki bir azalma, TBH' dan sonra ikincil bilişsel düşüşe yol açan erken olaylardan biri olabilir ve sonraki yükselmesi, bilişsel gelişme ile sıkı bir şekilde bağlantılı bulunmuştur ve s100A6, TBH' de nöronal dejenerasyon ve rejenerasyonda önemli roller oynayabileceği düşünülmektedir (Fang et al., 2014). Çalışmamızda önceki

alışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde apelin 13 hasar sonrası gliosizi anlamlı bir şekilde azalttı.

7.2.1.3. Oksidative Stres

Bir araştırmada TBH sonrası, yaralanma odağının karşı tarafındaki uzuvlarda disfonksiyonda bir artış gözlenmiştir. Farklı davranış testleri kullanarak, yaralanmadan 30 dakika sonra tek bir intravenöz metilen mavisi (MB, 1 mg / kg) enjeksiyonunun, uzuvların motor fonksiyonlarındaki bozulmayı TBH' den 7. günden 120 güne kadar azalttığı bulunmuştur Yaralanmadan 30 dakika sonra ve ardından ayda bir (toplam altı enjeksiyon) metilen mavisi uygulaması hem uzuv fonksiyonunun korunması hem de terapötik etki süresi açısından en uygun olan olarak tespit edilmiştir. Bu terapötik etki, yedinci günden itibaren belirgin bir şekilde ortaya çıkmıştır ve deneyin sonuna kadar- TBH' den sonraki 180. güne kadar devam etmiştir. MB'nin antioksidan özelliklere sahip olduğu bilinmektedir; TBH' den sonraki ilk iki hafta içinde otofajiyi teşvik ederek ve lezyon hacmini en aza indirerek TBH' ye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. TBH' den sonra 180. günde beyin üzerinde yapılan çalışmalar, MB' li hayvanların tedavi edilmemiş hayvanlarla kıyaslandığında aylık tedavisinin aynı taraftaki hemisferdeki mikrogial hücrelerin yoğunluğunda meydana gelecek artışı ve buna kıyasla karşı hemisferde korpus kallozumda oluşacak kalınlıkta bir azalmayı istatistiksel olarak önemli ölçüde önlediğini göstermiştir. Bu bulgular, TBH' nin uzun vadeli etkilerinin gelişimini anlamak ve hedeflenen nöroprotektif müdahale için gerekli terapötik pencereyi genişletmek için önemlidir(Genrikhs et al., 2020). Çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde hasar sonrası oksidatif stresi anlamlı bir şekilde azalttı.

7.2.1.3.1. NOS

Beyinde vazokonstriksiyon, vasküler tıkanma ve kan beyin bariyerinin bozulması ile karakterize mikrovasküler disfonksiyon, travmatik beyin hasarını (TBH) takiben sonucu olumsuz etkileyebilir. Vazodilasyon ve antiagregatif özelliklerinden dolayı, endotelde (eNOS) nitrik oksit sentaz tarafından üretilen nitrik oksit (NO), vasküler homeostazın anahtar düzenleyicisidir. Vasküler bozukluklarda eNOS' un rolünü ve TBH' yi takiben

beyindeki histolojik sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada kortikal kan akışı ([14] C] -iyodoantipirin tekniği), perfüze kılcıl damar sayısı (FITC-dekstran tekniği), beyin suyu içeriği (ıslak ve kuru ağırlık) ve transfer sabiti (K (i)) için [(51) Geçirgenliği yansıtan Cr] -EDTA, eNOS'tan yoksun (eNOS-KO) ve vahşi tip (WT) farelerde kontrollü bir kortikal darbe yaralanmasından (CCI) 3 saat ve 24 saat sonra analiz edilmiştir. Hipokampüsteki kortikal kontüzyon hacmi ve hücre sayısı yaralanmadan 3 hafta sonra değerlendirilmiştir. Travma sonrası her iki grupta da yaralı kortekste kan akımı azalmıştır. 3. saatte gruplar arasında önemli bir fark görülmemiştir, ancak eNOS-KO farelerinde kan akışının, travmadan 24 saat sonra WT farelerine göre daha yavaş olduğu bildirilmiştir. WT farelerinde beyin su içeriği, 24 saatte eNOS-KO farelerine göre daha yüksek bulunmuştur. Perfüze edilen kılcıl damarların sayısı, K (i) ve histolojik sonuç her iki grupta da benzer tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada ENOS'un travma sonrası serebral kan akışının sürdürülmesi için önemli olduğu ve eNOS'un artan geçirgenlik dışındaki mekanizmalarla ödem oluşumunu desteklediği sonucuna varılmıştır. Ancak eNOS' un vasküler etkileri histolojik sonucu etkilemediği bildirilmiştir(Lundblad et al., 2009). NO, serebral kan akışının düzenlenmesinde anahtar bir sinyal molekülüdür. Bu durum NO' nun istirahat, fizyolojik koşullar altında ve beyin hasarından sonra serebral kan akışının düzenlenmesindeki rolü ile ilgili, subaraknoid kanama, travmatik beyin hasarı ve iskemik inme ve kardiyak arrestin ardından odaklanan güncel kanıtları özetlemektedir. Gelişmekte olan beyindeki hipoksik hakarete yanıtta NO' nun rolünü de göstermektedir. İskemik beyin dokusunda NO tükenmesi, mikro dolaşım bozukluğu ve düzensiz kan akışı düzenlemesi yoluyla sonraki morbidite ve mortalitenin gelişmesinde önemli bir rol oynar. Endotel nitrik oksit sentazdan (eNOS) türetilen NO, nöroprotektif özelliklere sahip gibi görünmektedir. Bununla birlikte, uyarılabilir nitrik oksit sentazdan (iNOS) türetilen NO, nörotoksik etkilere sahip olabilir. Serebral NO donör ajanları, örneğin sodyum nitrit, eNOS' tan türetilmiş NO 'nun etkilerini taklit edebilmekte ve bu nedenle nöroprotektif özelliklere sahiptir. Bu hem yetişkin hem de olgunlaşmamış beyin için geçerlidir. Beyin dokusunu ikincil beyin hasarına karşı korumak için bu ajanların hedefe yönelik farmakoterapi olarak daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna vardık(Garry et al., 2015). Endotel disfonksiyonu, diyabet ve uzun süreli hipertansiyon dahil birçok kronik hastalığın ayırt edici özelliğidir. Yapılan bir çalışmada akut travmatik beyin hasarının

(TBH) sıçan mezenterik arterlerinde endotel disfonksiyonuna yol açtığını gösterilmiştir. Endotel bağımlı genişleme, bozulmuş nitrik oksit (NO) üretimi nedeniyle TBH' den 24 saat sonra büyük ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Ortak substrat L-arginin için endotelyal NO sentaz (eNOS) ile rekabet eden arginaz aktivitesi de arterlerde önemli ölçüde artmıştır, bu da L-argininin arginin aracılı tükenmesinin NO üretimini azalttığını düşündürmektedir. Endotel ve plazmada L-arginin açlığına bağlı eNOS ayrılmasının bir sonucu olan reaktif oksijen türü üretiminin arttığına dair kanıtlar tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada TBH' dan sonra uzak bir vasküler yatakta endotel disfonksiyonunu ortaya çıktığı bildirilmiştir ve bu durum, artmış arginaz aktivitesi, azalmış NO üretimi ve artmış O₂ üretimi ile bozulmuş endotelyal bağımlı vazodilatasyon olarak tezahür etmektedir. Kan damarlarının, vasküler endotel hücrelerindeki fonksiyonel değişiklikler nedeniyle yaralanmadan 24 saat sonra nörotravmanın "moleküler hafızasına" sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu etkiler, çoklu travma olmadığında bile TBH' den sonra ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevabı anlamaya yardımcı olmaktadır(Villalba et al., 2017). Çalışmamızda da önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde hasar sonrası oksidatif stresi anlamlı bir şekilde azalttığı eNOS ile gösterildi.

7.2.1.4.Apoptosis

Apoptoz terimi ilk olarak Kerr ve meslektaşları tarafından, kromatin yoğunlaşması, karyoreksis (yani nükleer parçalanma), piknoz (azaltılmış hücre hacmi) ve fagositik yutulma dahil ve bununla sınırlı olmamak üzere, hücre ölümünün belirli morfolojik özelliklerini sergileyen hücreleri tanımlamak için türetilmiştir. FPI sonrası apoptoz gözlenmiştir, ancak kronik kanıtlar sınırlıdır ve sadece az sayıda çalışma FPI sonrası gecikmiş apoptoz bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada, terminal deoksिनükleotidil transferaz dUTP nick end etiketleme (TUNEL) -pozitif nöronları belirlemek için sıçanlarda lateral FPI' den 2 hafta sonra apoptoz incelenmiştir. Araştırmacılar, yaralanmadan hemen sonra ve yine yaralanmadan 1 hafta sonra başlayarak, yaralanmadan 2 hafta sonra zirveye ulaşan ve 2 aylık değerlendirme zaman noktasına kadar yaralanma öncesi seviyelere geri dönen apoptozu gözlemlemiştir ve apoptozun yaralı korteksi, talamusu daha az ölçüde hipokampusu etkilediği bulunmuştur(Osier et al., 2015).

7.2.1.5. Kronik TBH

.Adipositokin apelin-13, beyni iskemik reperfüzyon hasarına ve travmatik beyin .hasarına (TBI) karşı koruyabildiği bildirilen bir peptittir. Apelin-13'ün intraserebral kanamada (ICH) herbir rolü olup olmadığını araştırmak adına yapılan bir çalışmada, apelin-13 ün (50 µg) ICH li hayvanlara intraserebroventriküler uygulanması ile CWC 'yi düşürdüğü ve Evans'ı düşürdüğü gösterilmiştir. Ek olarak, ICH kaynaklı TUNEL pozitif AQP4, MMP-9, caspase-3 ve Bcl-2 ifadelerinin hepsi ICH' den 24 saat ve 48 saat sonra apelin-13 tarafından aşağı regüle edildiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, apelin-13'ün beyin ödemi ve apoptozu önemli ölçüde azalttığı, ICH'nin fare modelinde motor işlevi önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir(H. Bao et al., 2016). Son kanıtlar, Apelin / APJ sisteminin, farklı sinyal yolları aracılığıyla çeşitli hastalıklarda apoptozu etkilediğini kuvvetle göstermektedir. Birçok çalışma Apelin / APJ sisteminin fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) / Akt, ERK1 / 2, kaspaz sinyali ve otofaji yolu dahil olmak üzere apoptozu inhibe ettiği olası mekanizmaları aydınlatmaya çalışmıştır. Apelin / APJ sisteminin miyokardiyal iskem-reperfüzyon (I / R) hasarı, pulmoner arter hipertansiyonu, retinal neovasküler hastalık, akut böbrek hasarı, iskelet homeostazı ve gastrointestinal hastalıklarda apoptozdaki rolü bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada Apelin / APJ sisteminin, miyokardiyal enfarktüsün boyutunu azalttığı ve kardiyomiyosit apoptozunu inhibe ederek miyokardiyal I / R hasarını hafiflettiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, Apelin / APJ sistemi, apoptozu artırarak pulmoner arter hipertansiyonunu iyileştirmektedir. Bir diğer çalışmada Apelin / APJ sisteminin, apoptozu bloke ederek nöroprotektif etki gösterdiği ve apoptozu baskılayarak retinal neovasküler hastalığın iyileşmesine katkı sağladığı bulunmuştur. Apelin / APJ sistemi ayrıca akut böbrek hasarına karşı anti-apoptotik etki göstermektedir ve iskelet homeostazının düzenlenmesinde rol oynamıştır. Gastrointestinal hastalıkta Apelin / APJ sistemi, apoptozu düzenleyerek gastrointestinal sitoproteksiyonda potansiyel bir fizyolojik rol oynamaktadır. Apelin / APJ sisteminin daha iyi anlaşılmasının, yeni hastalık patogenezini keşfetmeye ve çeşitli hastalıklar için gerekli olan Apelin / APJ sisteminin olası terapötik hedeflerini bulmaya yardımcı olacağını umulmaktadır(J. Liu et al., 2017).

Apelin-13 konsantrasyona bağlı bir şekilde glikoz yoksunluğunda kardiyomiyosit otofajisini inhibe edebiliyordu. Apelin-13'ün) THB' nin neden olduğu beyin hasarı

üzerindeki etkisini gözlemlemek ve Apelin-13' ün TBH' de otofaji üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada nörolojik değerlendirme ve TBH kaynaklı nöral hücre ölümlerinin sayımı gerçekleştirilmiştir. Çalışmada otofajiye bağlı proteinler LC3, Beclin-1, Bcl-2, p62 de western blot ile değerlendirilmiştir. Salin grupları ile karşılaştırıldığında, TBH'den sonra apelin-13 uygulamasının nöral hücre ölümü, lezyon hacmi ve nöral disfonksiyonu zayıflattığı bulunmuştur. Ek olarak Apelin-13 uygulaması, TBH' den 24 ve 48 saat sonra salin gruplarına kıyasla LC3, Beclin-1, Bcl-2, p62 ekspresyonunun TBH kaynaklı aşağı regülasyonunu tersine çevirmiştir. Apelin-13, otofajiyi baskılayarak TBH kaynaklı beyin hasarını azalttığı gösterilmiştir. Tüm bu sonuçlar, Apelin-13' ün otofajiyi baskıladığını ortaya koymaktadır. Otofaji, Apelin-13' ün TBH' deki hasar görmüş nöronu kurtarma mekanizmasında yer alabilir (H.-J. Bao et al., 2015). Çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde hasar sonrası apoptozu anlamlı bir şekilde azalttığı gösterildi.

Yapılan bir çalışmada TBH sonrası wistar sıçanlar 14 gün boyunca takip edilmiştir. 1. Gün değişikliklerinde IL-1 β yükselişi görülürken hipokampal kortikosteroidlerin artışı 3.günde mikrogliyal aktivasyonun ise 7. Günde başladığı tespit edilmiştir(Komoltsev et al., 2021).Yapılan bir inceleme çalışmasında, TBH kronik histopatolojik ve davranışsal sonuçlarını incelemek için deneysel hayvan modelleri kullanımı araştırılmıştır. TBH' nin uzun vadeli sonuçlarını incelemek için kullanılan stratejiler, ortak deneysel TBH modellerinden sıvı perküsyon yaralanması; kontrollü kortikal etki, patlama ve kapalı kafa yaralanmasıdır. Her model için histopatolojik sonuçlar morfoloji, histoloji, ventriküler genişleme, gri / beyaz cevher büzülmesi, aksonal hasar, serebrovasküler histopatoloji, inflamasyon ve nöroenezdeki değişiklikler olarak incelenmiştir. Dahil edilen davranışsal sonuçlar genel nörolojik işlev, motor işlev, bilişsel işlev, frontal lob işlevi ve stresle ilişkilidir. Uzun vadeli çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtlar, deneysel TBH modellerinin çoğunun histopatoloji ve davranışta ilerleyici değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir(Osier et al., 2015). TBH birçok bebek ve çocuğu etkiler ve beyaz cevher yollarında eşlik eden değişikliklerle birlikte motor ve bilişsel bozukluklara neden olur, ancak TBH kemirgen juvenil modellerinde yapılan birkaç deneysel çalışma bu açıkların histolojik ve işlevsel olarak zaman çizelgesini ve doğasını incelemiştir. Davranışsal değişiklikleri, yaralanma hacmini ve gri ve beyaz cevherdeki morfolojik ve

moleküler değişiklikleri değerlendirmek için doğum sonrası belli günlerde sıçanların paryetal korteksinde tek bir CCl hasarı kullanılmıştır. Yaralanmadan 60 gün sonra TBH hayvanlarının, erken gelişim aşamalarında ve yetişkinlik dönemlerinde sola dönüş önyargısı ile ayak hatası ve rotarod testlerinde davranışsal eksiklikler sergilediklerini bulunmuştur. Ek olarak, sıfır labirentte anksiyete benzeri davranışlar görülmüştür. Nihai lezyon, beyin hacminin yalnızca %3' ünü oluşturmaktadır ve morfolojik doku değişiklikleri, MRI ve ayrıca nöronal çekirdekler (NeuN), miyelin bazık protein (MBP), nörofilament-200 (NF200) ve oligodendrositler (CNPase) için immünohistokimya kullanılarak değerlendirilmiştir. Beyaz cevher morfolojik değişiklikleri, MBP immün boyamada küresel bir artış ve 60 dpi' de azaltılmış bileşik eylem potansiyeli genlikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, yaşamın erken dönemlerinde meydana gelen beyin hasarının sonucu olarak ortaya çıkan davranışsal açıkların gecikmiş gelişimi ve kalıcılığı ile paralel klinik ve uzun süreli TBH gözlemlerini modelleyen uzun vadeli beyaz cevher disfonksiyonunu tetikleyebileceğini göstermektedir(Ajao et al., 2012).

TBH kronik bir patolojidir ve klinik öncesi çalışmalarda yeterince araştırılmamış olan uzun vadeli eksikliklere neden olur. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada, iki kohort kullanılarak yetişkin farede deneysel bir TBH' den 5 ve 10 ay sonrasına kadar keşif, anksiyete benzeri davranış, bilişsel esneklik ve motor koordinasyon değerlendirilmiştir Yaş, cerrahi ve uzak gri ve beyaz cevher lezyonlarını ayırt etmek için üç grup (ameliyatsız, sahte ameliyatlı ve TBH) çalışılmıştır. TBH' nin, yaralanmadan 4,5 ay sonra kutup testinde gecikmiş motor koordinasyon eksikliklerine neden olduğu ve bu durumun, 5 ila 10 ayda kohortlar arasında yeni yapılara yayılan ipsilateral nigrostriatal yapılarda (striatum, iç kapsül) gri ve beyaz cevher hasarları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, TBH, stresli durumlarda (aktimetri testi sırasında aktif faz, açık alanda nesne keşfi) gelişmiş bir keşif davranışı, yaralanmadan 5 ay sonradan itibaren 9 ay sonrasına kadar yükselmiş artı labirentte risk alma davranışları ve Barnes labirentinde devam eden bilişsel esneklik yarattığı gözlenmiştir. Bu davranış değişiklikleri, yaralanmadan 5-10 ay sonra kohortlar arasında yeni yapılara yayılan ipsi- ve kontralateral limbik yapılarda (amigdala, hilus / cornu ammonis 4, hipotalamus, eksternal kapsül, korpus kallozum ve singular korteks) gözlenen beyaz ve gri cevher lezyonlarıyla ilişkili olabilir düşüncesine varılmıştır. Yapılan çalışma, TBH ile ilgili klinik bulguları doğrulamaktadır ve TBH' nin

kronik sonuçlarına karşı farmakolojik stratejilerin doğrulanmasına yardımcı olabilecek ilgili bir kemirgen kronik modeli sunmuştur(Leconte et al., 2020). Çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde kronik dönem sonuçları elde edildi.

7.2.1.6. Epileptik TBH

Travma sonrası epilepsi (PTE), TBH en yaygın ve yıkıcı komplikasyonlarından biridir. Şu anda, PTE' nin etiyopatolojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır ve sonuç olarak, onu önlemenin etkili bir tedavisi veya yolu yoktur. Antiepileptik ilaçlar, akut posttravmatik nöbetleri kontrol etmek ve PTE gelişimini önlemek için TBH' nin yönetiminde yaygın önleyici stratejiler olmaya devam etmektedir, ancak son durumda etkinlikleri tartışmalıdır. Farklı PTE profilaksisi stratejileri, preklinik modellerde umut vadetmektedir, ancak bunların kliniğe çevrilmesi, kısmen bu modellerin değişkenliği ve insan TBH' si ile ilişkili tüm karmaşık patolojileri özetlememeleri nedeniyle hala belirsizliğini korumaktadır. TBH, mekanik nöronal ve vasküler hasar, parankimal ve subaraknoid kanama, demir açısından zengin hemoglobin parçalanma ürünlerinin neden olduğu müteakip toksisite ve eksitotoksisite, glioz gibi ikincil yaralanmalarla sonuçlanan enerji kesintisi dahil olmak üzere beyindeki çeşitli potansiyel epileptojenik değişikliklere yansıyan çok yönlü bir hastalık olup genellikle farklı derecelerde bir arada bulunan nöroinflamasyon içerir. Akut TBH olay dizisini yeniden oluşturmak, anatomik patolojilerini yansıtmak ve nörolojik açıkları kopyalamak için çeşitli in vivo modeller geliştirilmiştir. Akut ve kronik tekrarlayan travma sonrası nöbetler bu modellerde iyi bilinen fenomenler olmasına rağmen, PTE' ye odaklanan sınırlı sayıda çalışma vardır. Uzaktan epileptogenez ile belgelenmiş elektroensefalografik ve davranışsal nöbetlerle en çok kullanılan mekanik TBH modelleri arasında sıvı perküsyonu, kontrollü kortikal etki ve ağırlık düşüşü bulunur (Glushakova et al., 2018). PTE, TBH için en zayıflatıcı ve üzerinde çalışılmamış sonuçlarından biridir. TBH ve PTE'nin etkilerini, altta yatan patofizyolojisini, biyo belirteçlerini ve tedavisini çeşitli nedenlerle sadece insan hastalarda incelemek zordur. Kemirgen modelleri, TBH ve PTE arasındaki nedensel ilişkiye, PTE' nin patofizyolojik mekanizmalarına, PTE biyo belirteçlerinin geçerliliğine ve uygulanmasına ve PTE tedavilerinin değerlendirilmesine sıkı bir şekilde kontrol edilen bir sürede kapsamlı bir araştırma yapılmasına olanak tanıdığından, insan PTE çalışmalarını

tamamlayabilir ve epileptojenik süreçler yaşadığı bilinen deneysel deneklerde uygun maliyetli bir yöntemdir(McDonald et al., 2020). Bu bağlamda hayvan kullanımı hipertermik nöbet (HS) modelleri zamansal ateşli nöbetlerden sonra ortaya çıkan beyin moleküler değişikliklerinin analizi kullanılmıştır. Hipokampal gendeki zamansal değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmada farelerin gelişimi sırasında RNA örnekleri ventral hipokampalden elde edilmiştir. Doğum sonrası gün (P) 11 ve sonrasında HS' den sonra dört zaman noktasında CA3 bölgesi Wnt, Hippo, Notch, Jak-Stat ve Mapk gibi moleküller incelenmiştir. Sonuçlar, HS' nin transkripsiyonel değişiklikleri tetikleyebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda TBH yapılan hiçbir hayvan PTE nöbet geçirmemiştir.

7.2.1.7. Asimetri

Lateralizasyon öngörüsü ile değerlendirildiğinde, çalışmalarda travmanın iki hemisferde meydana getirdiği etkilerin derinliğindeki farklılıklar göz önüne alınmalıdır. Hafif TBH'da hemisferik asimetriyi gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır. Hafif TBH alanında önemli bir sorun, uygun tanı kriterlerinin olmaması ve bir biyo belirtecin olmamasıdır. Bu açıdan hafif TBH teşhisi için görüntüleme bilgilerinin dahil edilmesine kritik bir ihtiyaç vardır. Son olarak, MRG ölçümlerinde gözlenen değişiklikleri rasyonel bir temelde yorumlamak için özellikle büyük hayvanlar kullanılarak klinik öncesi mTBH modellerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır(Herrera et al., 2016)

Kapalı kafa travması için EEG tanı ayırıcılarının doğruluğu hakkında sorular gündeme gelmiştir. Gerçekleştirilen bir çalışmada, hafif kapalı kafa travmasından sonraki günlerde alfa tepe frekansında artan yavaşlama ve yavaşlamanın meydana geldiğini göstermiştir, ancak beyin sarsıntısından sonra bunlar haftalar içinde düzelmiştir 28' i sarsıntılı, 29' u sarsıntısız 155 oyuncu, sezon başında ve yine yaralanma gününden 8-45 gün sonra bir test edildi. Yaralı grup, yaralanma sonrası ilk 3 gün içinde daha belirgin post-kasıtlı semptomlar bildirdi ve bu semptomlar 5. ve 8. günlerde düzeldi. Yaralı denekler ayrıca yaralanma gününde nörobilişsel testlerde kontrollerden daha kötü performans gösterdi, ancak 8. günde hiçbir fark görülmedi. veya 45. gün. QEEG çalışmaları, yaralanma gününde ve yaralanmadan sonraki 8. günde yaralanan grupta önemli anormallikler ortaya çıkardı, ancak bunlar 45. günde normale döndü. QEEG

değişkenleri, hemisferdeki değişiklikleri yansıtan dört değişken içeriyordu (sol ve sağda) güç ilişkileri (asimetri), interhemisferik tutarlılık ilişkileriyle ilişkili bir değişken (güçten bağımsız) ve yüksek ve düşük beta mutlak güçteki değişiklikleri yansıtan iki değişken. Hafif kapalı kafa travmasından bir aydan fazla bir süre sonra herhangi bir tanısal QEEG özelliğinin tanımlanıp tanımlanamayacağı gösterilmeyi bekliyor(Herrera et al., 2016)

Yapılan bir çalışmada sıçanlarda pençe tercihi belirlenmesi ile dominant hemisfer belirlenmiştir. Ardından PTZ uygulaması ile KBB yıkımı gerçekleştirilmiştir. TTC boyaması ile KBB'nin bozulmasının, pençe tercihi için baskın hemisferde baskın olmayan hemisfere göre daha erken başladığını göstermektedir. Bu durumun baskın hemisferdeki baskın olmayan hemisferden daha yüksek kan akışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Necip Kutlu et al., 2002). Lateralizasyon alanında yapılan bir başka çalışmada modifiye edilmiş bir yiyeceğe ulaşma testi ile belirlenen serebral asimetri ve pençe tercihinin sağlıklı ve yumurtalıkları alınmış dişi sıçanların hemisferlerinde KBB geçirgenliği üzerinde bir etkisi olup olmadığını makroskopik ve mikroskopik olarak araştırılmıştır. KBB'de kadın cinsiyet hormonlarının yokluğunun sonuçları belirlenmiştir. Sağ pençe tercihli sıçanların sol hemisferlerindeki KBB'nin sağ hemisfere göre daha hızlı bozulduğu ve kortikal ve subkortikal KBB'nin bozulmasının bir göstergesi olan enfarktüs alanının daha büyük olduğunu bulunmuştur(N. Kutlu et al., 2012). Çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde anlamlı asimetri bulguları QEEG ve histopatolojik değerlendirme parametrelerinde saptandı. 7. günden itibaren QEEG parametreleri normal düzeylerine dönerken histolojik parametrelerde hasar ve iyileşme süreçleri asimetriyle uyumlu şekilde tespit edildi.

7.2.1.8. Apelin 13

Apelin, G proteinine bağlı reseptör APJ'nin endojen bir ligandıdır. Son yıllarda, birçok çalışma, apelin / APJ sisteminin anti-inflamatuar, anti-oksidatif stres, anti-apoptoz ve otofajiyi düzenleyen, uyarıcı toksisiteyi bloke eden nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Apelin / APJ sisteminin çeşitli nörolojik hastalıklarda rol oynadığı kanıtlanmıştır ve sinir sistemi hastalıkları için umut verici bir terapötik hedef olabilir(Khaksari et al., 2012).Bir endojen nöropeptid olan apelin, G-protein-bağlı reseptör APJ için aynı kökenli ligand olarak tanımlanmıştır. Apelin, APJ haberci RNA ve

protein, insan ve hayvanların merkezi sinir sistemi ve periferel dokularında yaygın olarak eksprese edilir. Apelin / APJ sistemi, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Birçok makalede ağrı, depresyon, anksiyete, hafıza, epilepsi, nöroproteksiyon, felç ve beyin hasarı ve korunmasında apelin / APJ sistemini araştırılmış ve psikoz tedavisi için terapötik bir hedef olarak umut verici potansiyelini vurgulanmıştır (Khaksari et al., 2012)

Yapılan bir çalışmada, Omurilik yaralanması (SCI) nın hayvan kontüzyon modelinde apelin-13'ün histolojik sonuç, inflamatuvar faktörler ve fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkileri incelenmiştir. 40 dişi sıçanı rastgele fakat eşit olarak laminektomi, kontüzyon, PBS (1 mL PBS, i.p), apelin-13 alan kontrol grubu (kontrol + apelin, 100 ug / kg, i.p) ve apelin-13 tedavi gruplarına ayrılmıştır. Tedavi grubunda yaralanmadan 30 dakika sonra apelin-13 (100 ug / kg) intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. SCI'yi indüklemek için ağırlık düşüren kontüzyon modeli kullanılmıştır. Lokomotor ve davranışsal aktiviteyi değerlendirmek için Basso, Beattie ve Bresnahan ölçeği (BBB), dar ışın testi (NBT), rotarod testi ve açık alan testi uygulanmıştır. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve ELISA tekniği, fibroblast büyüme faktörü FGF-1, FGFR1 ve interlökin (IL) - 1 β , tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), IL-6 ve IL-10. Değerlendirilmiştir. Ayrıca, histolojik değişiklik H&E boyama ile elde edilmiştir. Sonuçlar, SCI sonrası apelin-13 tedavisinin fonksiyonel iyileşme ve davranış testlerinde önemli bir artışa yol açtığını göstermiştir. Stereolojik tahmin, apelin-13' ün önemli ölçüde merkezi boşluk hacmini ve glial hücre sayısını azaltabildiğini ve ayrıca omurilik hacmini ve nöral hücre sayısını önemli ölçüde artırabildiğini bildirmiştir. PCR ve ELISA değerlendirmesi, IL-10 seviyesinde önemli bir artış ve FGF-1, FGF-R1 ve F (PIC) seviyelerinde azalma gösterir ve apelin-13' ün SCI sonrası inflamatuvar süreci düzenleyerek nöroprotektif etkilere sahip olduğunu ileri sürülmektedir (Vafaei-Nezhad et al., 2021).

Bir araştırmada, beyin kaynaklı nörotrofik faktör / tropomiyosin reseptör kinaz B (BDNF / TrkB) sinyal yolağının rolü ve apelin-13' ün sisplatin kaynaklı hipokampal hasar ve bilişsel bozukluk mekanizmasındaki potansiyel inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Apelin-13 yetişkin sprague dawley erkek sıçanlara 4 hafta boyunca her gün 20 nmol / kg dozunda uygulanmış, sisplatin 4 hafta boyunca haftada bir 5 mg / kg dozunda uygulanmıştır. 5. haftada sıçanların uzaysal ve tanıma hafıza testleri yapıldı. Hipokampal

homojenatlarda BDNF ve inflamatuvar sitokin tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) seviyeleri ELISA ile ölçülmüştür. Hipokampal CA1, CA3 ve dentat girustaki (DG) piramidal nöron ve glial hücre hasarı histolojik olarak analiz edilmiştir. Hipokampüstaki TrkB aktivitesi immünohistokimyasal yöntemlerle belirlenmiştir. Sisplatin, sıçanlarda uzamsal ve tanıma belleğini bozarken, apelin-13 uzamsal belleği geliştirdiği ancak tanıma belleğini etkilemediği tespit edilmiştir. Sisplatin, hipokampüste BDNF'yi baskımlarken, IL-1 β ve TNF- α 'yı artırdığı bildirilmiştir. Aksine, apelin-13 uygulaması BDNF'yi artırdığı, ancak TNF-a ve IL-1B'yi önemli ölçüde baskıladığı görülmüştür. Sisplatin, CA1, CA3 ve DG'de piramidal nöron ve glial hücre hasarına neden olmuştur. Cisplatin + apelin-13 grubunda ise piramidal nöron ve glial hücreler hasardan apelin-13 olmayanlara göre daha az etkilemiştir. Cisplatin, apelin-13 ile dengelenen hipokampüste TrkB aktivitesini artırdığı bulunmuştur. apelin-13, inflamasyonu baskımlayarak ve hipokampal dokudaki nörotrofik faktörlerin sentezini ve aktivasyonunu uyararak sisplatin kaynaklı bilişsel eksikliği azaltmıştır kanısına varılmıştır(SARAL et al., 2021). Apelin-13 beyin dokusunda eksprese edilebilir ve nöroprotektif etkiler gösterebilir. Serum apelin-13'ün ciddi travmatik beyin hasarı (sTBI) için prognostik bir biyo belirteç olup olmadığını belirlemeye çalıştık. Yöntemler: 126 sTBI hastası ve 126 sağlıklı kontrolden serum apelin-13 konsantrasyonları ELISA kullanılarak ölçüldü. Travma şiddeti Glasgow koma skalası skorları ve Rotterdam bilgisayarlı tomografi skorları ile değerlendirildi. Serum apelin-13 konsantrasyonları ile travma sonrası 30 günlük mortalite arasındaki ilişki, çok değişkenli analiz kullanılarak değerlendirildi. Bulgular: Serum apelin-13 konsantrasyonları hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. Travma sonrası 30 gün içinde hayatta kalmayan ve hayatta kalan hastaların serum apelin-13 konsantrasyonları, Glasgow koma ölçeği puanları ve Rotterdam bilgisayarlı tomografi puanları ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi. Serum apelin-13, 30 günlük mortalite ve genel sağkalım için bağımsız bir öngörücü olarak ortaya çıktı. 30 günlük ölüm riski için serum apelin-13 konsantrasyonları açısından önemli bir ayrım yeteneği vardı. Ayrıca prognostik tahmin yeteneği Glasgow koma skalası skorlarına ve Rotterdam bilgisayarlı tomografi skorlarına benzerdi. Azalan serum apelin-13 konsantrasyonları, artan şiddet ile önemli bir korelasyon içinde, bağımsız olarak kısa vadeli mortalite ile ilişkilidir, serum apelin-13'ün

yararlı bir prognostik temsil edebileceğinden daha fazla ipucu gerekmektedir(Zhuang et al., 2021).

Çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu bir biçimde ve benzer şekilde oldukça anlamlı tedavi edici ve koruyucu Apelin 13 bulguları tüm parametrelerde saptanmıştır.



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada TBH için akut ve kronik mekanik hasar ve kimyasal hasar için PTZ ile oluşturulmuş sıçan deneklerinde Apelin 13 uygulamasının etkileri EEG, histolojik, histomorfometrik ve immunohistokimyasal yöntemler ile nöroprotektif etki, OS, apoptoz, damarlanma parametreleri açısından sağ ve sol beyin karşılaştırılması yapılarak incelendi.

Kafa travmasına bağlı EEG parametrelerinde değişiklik tespit edilmiştir. EEG parametrelerinde meydana gelen değişiklikler akut dönemde mevcut olup 7. Günden itibaren ortadan kalkmıştır. Sağ ve sol hemisfer arasında lateralizasyon açısından farklılıklar tespit edilmiştir. Kafa travmasının değerlendirilmesi için EEG parametrelerinin değerlendirilmesinde fourier analizinin yanında ileri analizlerin yapılmasının sonuçların eldesinde daha etkili olacağını düşünülmektedir.

PTZ modelinde EEG parametreleri incelendiğinde kullanılan Apelin 13 uygulamasının nöbet düzeyini belli eden EEG parametresi olan HFO bandında anlamlı sonuçlar verdiği sıçanlarda PTZ ye bağlı nöbetleri engellediği tespit edilmiştir.

Apelin 13 ün TBH hayvan modelinde kullanılan 100 mirogram dozunun prokonvulsan etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Literatürde öncesinde doza bağlı elektriksel aktivite çalışması bulunmadığından apelin 13 kullanımı hakkında yeni bilgi olacağı düşünülmektedir.

Histolojik olarak HE boyamalarında, travma sonrası oluşan hasara karşı Apelin 13 uygulamalarının koruyucu olduğu görülüp skorumla ile istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu saptandı.

İmmunohistokimyasal olarak nöron belirteçleri Neun ve DK ile, gliosis GFAP ve s100 ile, damarlanma VEGF ile, OS eNOS ile ve apoptoz TUNEL ile işaretlenip h-skor yapılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

TBH ile azalan Neun, DK ile VEGF ve artan GFAP, s100, eNOS ve TUNEL işaretlemelerinin Apelin-13 uygulaması ile geriletildiği bulundu. Azalan nöron sayısının bozulan kanlanma, gliosis, OS ve apoptozdan kaynaklandığı bu durumun Apelin 13 için tüm bu parametrelerde olumlu etki gösterdiği tespit edildi.

TBH bulgularının akut dönemde oldukça belirgin olmasına karşılık kronik örneklerinde daha ılımlı olduğu gözlemlendi. Apelin 13 uygulaması tüm modellerde anlamlı bir etki gösterdi.

Bu etkinin HK ve CK için oldukça anlamlı olduğu ve asimetri için sağ-sol farkı açısından anlamlı olduğu görüldü.

Çalışma ile Apelin-13 uygulamasının TBH ile oluşan patolojik bulgulara antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkili olduğu, gliosisi gerilettiği ve damarlanmayı artırarak hasarı azalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı anlaşıldı.

Bu sonuçlar, Apelin 13 için yapılacak klinik çalışmalarda hasta yaşam kalitesini oldukça bozan TBH için umut veren bir potansiyeli olduğunu düşündürdü.

Epilepsili kişilerde klinik çalışmalarda, yaşam kalitesinin arttırılması adına PTZ ile oluşturulmuş hayvan modeli apelin 13 sonuçlarının umut vadeden bir süreç olduğu ve QEEG değerlendirme yöntemlerine ek ileri analizlerin yapılması Travmatik beyin hasarı ve epilepsinin değerlendirilmesi açısından önemli olabileceği sonucuna varılmıştır.

9. KAYNAKLAR

Acharya, U. R., Hagiwara, Y., Deshpande, S. N., Suren, S., Koh, J. E. W., Oh, S. L., Arunkumar, N., Ciaccio, E. J. & Lim, C. M. (2019). Characterization of focal EEG signals: A review. *Future Generation Computer Systems*, 91, 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.future.2018.08.044>

Ajao, D. O., Pop, V., Kamper, J. E., Adami, A., Rudobeck, E., Huang, L., Vlkolinsky, R., Hartman, R. E., Ashwal, S., Obenaus, A. & Badaut, J. (2012). Traumatic brain injury in young rats leads to progressive behavioral deficits coincident with altered tissue properties in adulthood. *Journal of Neurotrauma*, 29(11), 2060–2074. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1883>

AKSU, V., ÖZGÖÇER, T., ÇELİK, H. & ÇALIK, M. (2021). Investigation of Apelin Level and Oxidative Damage in Children Diagnosed with Epilepsy for the First Time. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(November 2020), 493–498. <https://doi.org/10.35440/hutfd.1006598>

Antushevich, H. & Wójcik, M. (2018). Review: Apelin in disease. *Clinica Chimica Acta*, 483(March), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.012>

Arroyo-Ferrer, A., de Noreña, D., Serrano, J. I., Ríos-Lago, M. & Romero, J. P. (2021). Cognitive rehabilitation in a case of traumatic brain injury using EEG-based neurofeedback in comparison to conventional methods. *Journal of Integrative Neuroscience*, 20(2), 449–457. <https://doi.org/10.31083/j.jin2002047>

Badawy, R. A. B., Harvey, A. S. & Macdonell, R. A. L. (2009). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis : Understanding the mechanisms of epilepsy – Part 1. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(3), 355–365. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.08.026>

Bai, B., Cai, X., Jiang, Y., Karteris, E. & Chen, J. (2014). Heterodimerization of apelin receptor and neurotensin receptor 1 induces phosphorylation of ERK1/2 and cell proliferation via Gαq-mediated mechanism. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*,

18(10), 2071–2081. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12404>

Bambal, G., Çakıl, D. & Ekici, F. (2011). Deneysel epilepsi modelleri Models of experimental epilepsy. *Klin Den Ar Derg.*, 2(1), 118–123.

Bao, H.-J., Zhang, L., Han, W.-C. & Dai, D.-K. (2015). Apelin-13 Attenuates Traumatic Brain Injury-Induced Damage by Suppressing Autophagy. *Neurochemical Research*, 40(1), 89–97. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1469-x>

Bao, H., Yang, X., Huang, Y. X., Qiu, H., Huang, G., Xiao, H. & Kuai, J. (2016). The neuroprotective effect of apelin-13 in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *Neuroscience Letters*, 628, 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.06.046>

Bian, Z., Li, Q., Wang, L., Lu, C., Yin, S. & Li, X. (2014). Relative power and coherence of EEG series are related to amnesic mild cognitive impairment in diabetes. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(FEB), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00011>

Bolouri, H. & Zetterberg, H. (2015). Chapter 46 Animal Models for Concussion. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.*, 26269898.

Bora, İ. H., Yeni, S. N. & Gürses, C. (2008). Epilepsi. *Nobel Tıp Kitabevleri*.

Carron, S. F., Sun, M., Shultz, S. R. & Rajan, R. (2020). Inhibitory neuronal changes following a mixed diffuse-focal model of traumatic brain injury. *Journal of Comparative Neurology*, 528(2), 175–198. <https://doi.org/10.1002/cne.24746>

Çetin, A. & Deveci, E. (2019). Evaluation of PECAM-1 and p38 MAPK expressions in cerebellum tissue of rats treated with caffeic acid phenethyl ester: A biochemical and immunohistochemical study. *Folia Morphologica (Poland)*, 78(2), 221–229. <https://doi.org/10.5603/FM.a2018.0085>

Cheng, B., Chen, J., Bai, B. & Xin, Q. (2012). Neuroprotection of apelin and its signaling pathway. *Peptides*, 37(1), 171–173. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.07.012>

Choe, W., Albright, A., Sulcove, J., Jaffer, S., Hesselgesser, J., Lavi, E., Crino, P. & Kolson, D. L. (2000). Functional expression of the seven-transmembrane HIV-1 co-receptor APJ in neural cells. *Journal of NeuroVirology*, 6(SUPPL. 1).

Chun, J., Hla, T., Lynch, K. R., Spiegel, S. & Moolenaar, W. H. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVIII. Lysophospholipid receptor nomenclature. *Pharmacological Reviews*, 62(4), 579–587. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003111>

Cook, D. R., Gleichman, A. J., Cross, S. A., Doshi, S., Ho, W., Jordan-Sciutto, K. L., Lynch, D. R. & Kolson, D. L. (2011). NMDA receptor modulation by the neuropeptide apelin: implications for excitotoxic injury. *Journal of Neurochemistry*, 118(6), 1113–1123. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07383.x>

Cook, D. R., Gleichman, A. J., Cross, S. A., Doshi, S., Jordan-sciutto, K. L., Lynch, D. R. & Kolson, D. L. (2012). NIH Public Access. 118(6), 1113–1123. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07383.x.NMDA>

Di Pietro, V., Amorini, A. M., Lazzarino, G., Yakoub, K. M., D’Urso, S., Lazzarino, G. & Belli, A. (2015). S100B and Glial Fibrillary Acidic Protein as Indexes to Monitor Damage Severity in an In Vitro Model of Traumatic Brain Injury. *Neurochemical Research*, 40(5), 991–999. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1554-9>

Dilmen, Ö. K., Akçıl, E. F. & Tunalı, Y. (2015). Travmatik beyin hasarında Yoğun bakım tedavisi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi*, 43(1), 1–6. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2014.26680>

Erbas, O., Yilmaz, M., Korkmaz, H. A., Bora, S., Evren, V. & Peker, G. (2013). Oxytocin inhibits pentylentetrazol-induced seizures in the rat. *Peptides*, 40, 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.12.003>

ERDOĞAN, F., KÜÇÜK, A. & GÖLGELİ, A. (2006). The Assesment of The Features of Seizures and EEG in Pentylene-tetrazol- induced Kindling Pentilentetrazol İ le Olu ş turulan Kindling Modelinde Nöbet ve EEG Özelliklerinin Özet The Assesment of

The Features of Seizures and EEG in Pentylenetetrazol-induced. J.Neurol.Sci.[Turk], 23:(2)(7), 84–92.

Ergul Erkeç, O. (2015). Pentylenetetrazol Kindling Epilepsy Model. Journal of the Turkish Epilepsi Society, 21(1), 6–12. <https://doi.org/10.5505/epilepsi.2015.08108>

Fang, B., Liang, M., Yang, G., Ye, Y., Xu, H., He, X. & Huang, J. H. (2014). Expression of S100A6 in rat hippocampus after traumatic brain injury due to lateral head acceleration. International Journal of Molecular Sciences, 15(4), 6378–6390. <https://doi.org/10.3390/ijms15046378>

Feng, Y., Cui, Y., Gao, J. L., Li, M. H., Li, R., Jiang, X. H., Tian, Y. X., Wang, K. J., Cui, C. M. & Cui, J. Z. (2016). Resveratrol attenuates neuronal autophagy and inflammatory injury by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway in experimental traumatic brain injury. International Journal of Molecular Medicine, 37(4), 921–930. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2495>

Fisher, R. S. (2017). The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. Current Neurology and Neuroscience Reports, 17(6), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0758-6>

Fizyolojisi, A. E. İ (2021). Ağar E. İstanbul Tıp Kitabevleri, 1, 451-546.

Galgano, M., Toshkezi, G., Qiu, X., Russell, T., Chin, L. & Zhao, L. R. (2017). Traumatic brain injury: Current treatment strategies and future endeavors. Cell Transplantation, 26(7), 1118–1130. <https://doi.org/10.1177/0963689717714102>

Garry, P. S., Ezra, M., Rowland, M. J., Westbrook, J. & Pattinson, K. T. S. (2015). The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment - From bench to bedside. Experimental Neurology, 263, 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.10.017>

Genrikhs, E. E., Stelmashook, E. V., Voronkov, D. N., Novikova, S. V., Alexandrova, O. P., Fedorov, A. V. & Isaev, N. K. (2020). The single intravenous administration of methylene blue after traumatic brain injury diminishes neurological deficit, blood-brain

barrier disruption and decrease in the expression of S100 protein in rats. *Brain Research*, 1740(January), 146854. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146854>

Glushakova, O. Y., Glushakov, A. O., Borlongan, C. V., Valadka, A. B., Hayes, R. L. & Glushakov, A. V. (2018). Role of Caspase-3-Mediated Apoptosis in Chronic Caspase-3-Cleaved Tau Accumulation and Blood-Brain Barrier Damage in the Corpus Callosum after Traumatic Brain Injury in Rats. *Journal of Neurotrauma*, 35(1), 157–173. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.4999>

Haneef, Z., Levin, H. S., Frost, J. D. & Mizrahi, E. M. (2013). Electroencephalography and quantitative electroencephalography in mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 30(8), 653–656. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2585>

Herrera, J. J., Bockhorst, K., Kondraganti, S., Stertz, L., De, J. L., Narayana, P. A., Imaging, I., Program, T. P., Sciences, B., Medical, M., Sciences, B., Medical, M., Herrera, J. J., Imaging, I., Bockhorst, K., Imaging, I., Kondraganti, S. & Imaging, I. (n.d.). Acute white matter tract damage following frontal mild traumatic brain. 1–31.

Hill, S. J., Barbarese, E. & McIntosh, T. K. (1996). Regional Heterogeneity in the Response of Astrocytes following Traumatic Brain Injury in the Adult Rat. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 55(12), 1221–1229. <https://doi.org/10.1097/00005072-199612000-00005>

Huang, Y., Hua, K., Zhou, X., Jin, H., Chen, X., Lu, X., Yu, Y., Zha, X. & Feng, Y. (2008). Activation of the PI3K/AKT pathway mediates FSH-stimulated VEGF expression in ovarian serous cystadenocarcinoma. *Cell Research*, 18(7), 780–791. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.70>

Ianof, J. N. & Anghinah, R. (2017). Traumatic brain injury: An EEG point of view. *Dementia & Neuropsychologia*, 11(1), 3–5. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-010002>

Ibrahim, S., Hu, W., Wang, X., Gao, X., He, C. & Chen, J. (2016). Traumatic Brain Injury Causes Aberrant Migration of Adult-Born Neurons in the Hippocampus. *Scientific*

Reports, 6(November 2015), 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep21793>

İlgınel, M. T., Laflı Tunay, D. & Güneş, Y. (2018). Epilepside Perioperatif Yönetim ve Anestezi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 27(1), 1–31. <https://doi.org/10.17827/aktd.330964>

Kalantaripour, T. P., Esmaeili-Mahani, S., Sheibani, V., Asadi-Shekaari, M. & Pasban-Aliabadi, H. (2016a). Anticonvulsant and neuroprotective effects of apelin-13 on pentylenetetrazole-induced seizures in male rats. Biomedicine and Pharmacotherapy, 84, 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.048>

Kalantaripour, T. P., Esmaeili-Mahani, S., Sheibani, V., Asadi-Shekaari, M. & Pasban-Aliabadi, H. (2016b). Anticonvulsant and neuroprotective effects of apelin-13 on pentylenetetrazole-induced seizures in male rats. Biomedicine & Pharmacotherapy, 84, 258–263. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2016.09.048>

kalantaripour, T. pari, Esmaeili-Mahani, S., Sheibani, V., Najafipour, H. & Asadi-Shekaari M, M. (2017). Apelin-13 protects rat primary cortical glia-neuron co-culture against pentylenetetrazole-induced toxicity. Biomedicine & Pharmacotherapy, 87, 661–668. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2016.12.131>

Kandel. (2013). Principles of neural science.

Kaur, P. & Sharma, S. (2017). Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. Current Neuropharmacology, 16(8), 1224–1238. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170613083606>

Kecerdasan, I. & Ikep, P. (n.d.). guyton.

Khaksari, M., Aboutaleb, N., Nasirinezhad, F., Vakili, A. & Madjd, Z. (2012). Apelin-13 Protects the Brain Against Ischemic Reperfusion Injury and Cerebral Edema in a Transient Model of Focal Cerebral Ischemia. Journal of Molecular Neuroscience, 48(1), 201–208. <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9808-3>

Kiernan, J. A., & Barr, M. L. (2013). Barr's the human nervous system: an anatomical

viewpoint. Lippincott Williams & Wilkins.

Komoltsev, I. G., Frankevich, S. O., Shirobokova, N. I., Volkova, A. A., Onufriev, M. V., Moiseeva, J. V., Novikova, M. R. & Gulyaeva, N. V. (2021). Neuroinflammation and neuronal loss in the hippocampus are associated with immediate posttraumatic seizures and corticosterone elevation in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115883>

Kutlu, N., Mutlu, F., Vural, K. & Cezayirli, E. (2012). Comparison of blood brain barrier permeability in normal and ovariectomized female rats that demonstrate right or left paw preference. *Biotechnic and Histochemistry*, 87(8), 526–532. <https://doi.org/10.3109/10520295.2012.722228>

Kutlu, Necip, Vatansever, H. S., Bayazit, T. O., Ekerbicer, N. & Tan, U. (2002). Blood brain barrier in right- and left-pawed female rats assessed by a new staining method. *International Journal of Neuroscience*, 112(9), 1037–1046. <https://doi.org/10.1080/00207450290026030>

Ladeiras-Lopes, R., Ferreira-Martins, J. & Leite-Moreira, A. F. (2008). O sistema apelinérgico: Papel na fisiologia e patologia humanas e potenciais aplicações terapêuticas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 90(5), 343–349. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008000500012>

Lafuente, J. V., Bulnes, S., Mitre, B. & Riese, H. H. (2002). Role of VEGF in an experimental model of cortical micronecrosis. *Amino Acids*, 23(1–3), 241–245. <https://doi.org/10.1007/s00726-001-0135-1>

Leconte, C., Benedetto, C., Lentini, F., Simon, K., Ouazizi, C., Taib, T., Cho, A., Plotkine, M., Mongeau, R., Marchand-Leroux, C. & Besson, V. C. (2020). Histological and Behavioral Evaluation after Traumatic Brain Injury in Mice: A Ten Months Follow-Up Study. *Journal of Neurotrauma*, 37(11), 1342–1357. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6679>

Li, D. R., Zhang, F., Wang, Y., Tan, X. H., Qiao, D. F., Wang, H. J., Michiue, T. &

Maeda, H. (2012). Quantitative analysis of GFAP- and S100 protein-immunopositive astrocytes to investigate the severity of traumatic brain injury. *Legal Medicine*, 14(2), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2011.12.007>

Liu, J., Liu, M. & Chen, L. (2017). Novel pathogenesis: Regulation of apoptosis by Apelin/APJ system. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 49(6), 471–478. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmx035>

Liu, Y., Zhang, T., Wang, Y., Wu, P., Li, Y., Wang, C., Xu, S. & Shi, H. (2019). Apelin-13 attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage via suppressing neuronal apoptosis through the GLP-1R/PI3K/Akt signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 513(1), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.151>

Lundblad, C., Grände, P. O. & Bentzer, P. (2009). Hemodynamic and histological effects of traumatic brain injury in eNOS-deficient mice. *Journal of Neurotrauma*, 26(11), 1953–1962. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.0955>

Manford, M. (2017). Recent advances in epilepsy. *Journal of Neurology*, 264(8), 1811–1824. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8394-2>

Marangoz, C. (1997). Deneysel Epilepsi Modelleri. In *Ondokuz Mayıs Universitesi Tıp Dergisi* (Vol. 14, Issue 3, pp. 147–186). <https://doi.org/10.5835/jecm.v14i3.757>

Masri, B., Knibiehler, B. & Audigier, Y. (2005). Apelin signalling: A promising pathway from cloning to pharmacology. *Cellular Signalling*, 17(4), 415–426. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2004.09.018>

McDonald, S. J., Sharkey, J. M., Sun, M., Kaukas, L. M., Shultz, S. R., Turner, R. J., Leonard, A. V., Brady, R. D. & Corrigan, F. (2020). Beyond the Brain: Peripheral Interactions after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 37(5), 770–781. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6885>

McGinn, M. J. & Povlishock, J. T. (2016). Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery Clinics of North America*, 27(4), 397–407.

<https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.06.002>

Mufti, O., Mathew, S., Harris, A., Siesky, B., Burgett, K. M. & Verticchio Vercellin, A. C. (2019). Ocular changes in traumatic brain injury: A review. *European Journal of Ophthalmology*, 112067211986697. <https://doi.org/10.1177/1120672119866974>

Ng, S. Y. & Lee, A. Y. W. (2019). Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13(November), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528>

Norton, M. P. (n.d.). *Fundamentals of Noise and Vibration Analysis for Engineers* Second edition " " 'd CAMBRIDGE.

O'Donnell, L. A., Agrawal, A., Sabnekar, P., Dichter, M. A., Lynch, D. R. & Kolson, D. L. (2007). Apelin, an endogenous neuronal peptide, protects hippocampal neurons against excitotoxic injury. *Journal of Neurochemistry*, 102(6), 1905–1917. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04645.x>

Osier, N. D., Carlson, S. W., DeSana, A. & Dixon, C. E. (2015). Chronic Histopathological and Behavioral Outcomes of Experimental Traumatic Brain Injury in Adult Male Animals. *Journal of Neurotrauma*, 32(23), 1861–1882. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3680>

Pearn, M. L., Niesman, I. R., Egawa, J., Sawada, A., Almenar-Queralt, A., Shah, S. B., Duckworth, J. L. & Head, B. P. (2017). Pathophysiology Associated with Traumatic Brain Injury: Current Treatments and Potential Novel Therapeutics. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 37(4), 571–585. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0400-1>

Perucca, P., Smith, G., Santana-gomez, C., Bragin, A., Royal, T., Hospital, M., Health, A., Angeles, L. & Angeles, L. (2020). HHS Public Access. 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.002>.Electrophysiological

Perucca, P., Smith, G., Santana-Gomez, C., Bragin, A. & Staba, R. (2018). Electrophysiological biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury. *Neurobiology of Disease*. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2018.06.002>

Phillips, C. J. C., Oevermans, H., Syrett, K. L., Jespersen, A. Y. & Pearce, G. P. (2015). Lateralization of behavior in dairy cows in response to conspecifics and novel persons. *Journal of Dairy Science*, 98(4), 2389–2400. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8648>

Piantino, J., Lim, M. M., Newgard, C. D. & Iliff, J. (2019). Linking Traumatic Brain Injury, Sleep Disruption and Post-Traumatic Headache: a Potential Role for Glymphatic Pathway Dysfunction. *Current Pain and Headache Reports*, 23(9). <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0799-4>

Picton, T. W. & Mazaheri, A. (2006). Electroencephalography (EEG). *Encyclopedia of Cognitive Science*, 5. <https://doi.org/10.1002/0470018860.s00309>

Raol, Y. H. & Brooks-Kayal, A. R. (2012). Experimental models of seizures and epilepsies. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (1st ed., Vol. 105). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394596-9.00003-2>

SARAL, S., TOPÇU, A., SÜMER, A., KAYA, A. K., ÖZTÜRK, A. & PINARBAŞ, E. (2021). Agomelatin Yetişkin Sıçanlarda Skopolamin kaynaklı Öğrenme ve Hafıza Bozukluğunu Tersine Çevirir. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 535–541. <https://doi.org/10.26453/otjhs.975452>

Shapiro, L. A. (2017). Altered hippocampal neurogenesis during the first 7 days after a fluid percussion traumatic brain injury. *Cell Transplantation*, 26(7), 1314–1318. <https://doi.org/10.1177/0963689717714099>

Shultz, S. R., McDonald, S. J., Vonder Haar, C., Meconi, A., Vink, R., van Donkelaar, P., Taneja, C., Iverson, G. L. & Christie, B. R. (2017). The potential for animal models to provide insight into mild traumatic brain injury: Translational challenges and strategies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 76, 396–414. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.014>

Sun, D., McGinn, M., Hankins, J. E., Mays, K. M., Rolfe, A. & Colello, R. J. (2013). Aging-and injury-related differential apoptotic response in the dentate gyrus of the

hippocampus in rats following brain trauma. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(DEC), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00095>

Szokodi, I., Tavi, P., Földes, G., Voutilainen-Myllylä, S., Ilves, M., Tokola, H., Pikkarainen, S., Piuhola, J., Rysä, J., Tóth, M. & Ruskoaho, H. (2002). Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circulation Research*, 91(5), 434–440. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000033522.37861.69>

Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M. X., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Hinuma, S., Kitada, C., Kurokawa, T., Onda, H. & Fujino, M. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251(2), 471–476. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9489>

Thatcher, R. W., Biver, C., Gomez, J. F., North, D., Curtin, R., Walker, R. A. & Salazar, A. (2001). Estimation of the EEG power spectrum using MRI T2 relaxation time in traumatic brain injury. *Clinical Neurophysiology*, 112(9), 1729–1745. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00609-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00609-5)

Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J. & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393(10172), 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)

Tobin, V. A., Bull, P. M., Arunachalam, S., O'Carroll, A. M., Ueta, Y. & Ludwig, M. (2008). The effects of apelin on the electrical activity of hypothalamic magnocellular vasopressin and oxytocin neurons and somatodendritic peptide release. *Endocrinology*, 149(12), 6136–6145. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0178>

Tolonen, A., Särkelä, M. O. K., Takala, R. S. K., Katila, A., Frantzén, J., Posti, J. P., Müller, M., Van Gils, M. & Tenovuo, O. (2018). Quantitative EEG parameters for prediction of outcome in severe traumatic brain injury: Development study. *Clinical EEG and Neuroscience*, 49(4), 248–257. <https://doi.org/10.1177/1550059417742232>

Uçar, D. (2015). Penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine apelinin etkisi ve T-tipi kalsiyum kanallarının rolü

Vafaei-Nezhad, S., Niknazar, S., Norouzian, M., Abdollahifar, M. A., Aliaghaei, A. & Abbaszadeh, H. A. (2021). Therapeutics effects of [Pyr1] apelin-13 on rat contusion model of spinal cord injury: An experimental study. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 113(February), 101924. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101924>

Van Bruggen, N., Thibodeaux, H., Palmer, J. T., Lee, W. P., Fu, L., Cairns, B., Tumas, D., Gerlai, R., Williams, S. P., Van Lookeren Campagne, M. & Ferrara, N. (1999). VEGF antagonism reduces edema formation and tissue damage after ischemia/reperfusion injury in the mouse brain. *Journal of Clinical Investigation*, 104(11), 1613–1620. <https://doi.org/10.1172/JCI8218>

Villalba, N., Sackheim, A. M., Nunez, I. A., Hill-Eubanks, D. C., Nelson, M. T., Wellman, G. C. & Freeman, K. (2017). Traumatic Brain injury causes endothelial dysfunction in the systemic microcirculation through arginase-1-dependent uncoupling of endothelial nitric oxide synthase. *Journal of Neurotrauma*, 34(1), 192–203. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4340>

Wang, M. L., Yu, M. M., Yang, D. X., Liu, Y. L., Wei, X. E. & Li, W. B. (2018). Longitudinal microstructural changes in traumatic brain injury in rats: A diffusional kurtosis imaging, histology, and behavior study. *American Journal of Neuroradiology*, 39(9), 1650–1656. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5737>

Welch, P. D. (1967). The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, 15(2), 70–73. <https://doi.org/10.1109/TAU.1967.1161901>

Werner, C. & Engelhard, K. (2007). Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*, 99(1), 4–9. <https://doi.org/10.1093/bja/aem131>

Widmaier, Eric P., et al. (2014). *Vander's Human physiology: the mechanisms of body function*. (Boston: Mc).

Xin, Q., Cheng, B., Pan, Y., Liu, H., Yang, C., Chen, J. & Bai, B. (2015).

Neuroprotective effects of apelin-13 on experimental ischemic stroke through suppression of inflammation. *Peptides*, 63, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.09.016>

Ye, J., Li, Y., Hamasaki, T., Nakamichi, N., Komatsu, T., Kashiwagi, T., Teruya, K., Nishikawa, R., Kawahara, T., Osada, K., Toh, K., Abe, M., Tian, H., Kabayama, S., Otsubo, K., Morisawa, S., Katakura, Y. & Shirahata, S. (2008). Inhibitory effect of electrolyzed reduced water on tumor angiogenesis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(1), 19–26. <https://doi.org/10.1248/bpb.31.19>

Zeng, X. J., Yu, S. P., Zhang, L. & Wei, L. (2010). Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons. *Experimental Cell Research*, 316(11), 1773–1783. <https://doi.org/10.1016/J.YEXCR.2010.02.005>

Zhang, X., Peng, X., Fang, M., Zhou, C., Zhao, F., Zhang, Y., Xu, Y., Zhu, Q., Luo, J., Chen, G. & Wang, X. (2011a). Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model. *Peptides*, 32(9), 1793–1799. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.08.006>

Zhang, X., Peng, X., Fang, M., Zhou, C., Zhao, F., Zhang, Y., Xu, Y., Zhu, Q., Luo, J., Chen, G. & Wang, X. (2011b). Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model. *Peptides*, 32(9), 1793–1799. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2011.08.006>

Zhang, Y., Wang, Y., Lou, Y., Luo, M., Lu, Y., Li, Z., Wang, Y. & Miao, L. (2018). Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides*, 109(September), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.09.006>

Zhou, J. xiu, Shuai, N. nian, Wang, B., Jin, X., Kuang, X. & Tian, S. wen. (2021). Neuroprotective gain of Apelin/APJ system. *Neuropeptides*, 87(October 2020), 102131. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2021.102131>

Zhuang, Y., Wang, W., Chen, L., Lu, W. & Xu, M. (2021). Serum apelin-13 and risk of death following severe traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*, 516(January), 64–68. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.01.014>

10. EKLER

EK-1 ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : E-74547675-100-520267
Konu : Şüheda ALPAY'ın Tez Savunma Sınav
Tutanakları Hk.

04.04.2023

SBE FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Enstitümüz 03.04.2023 tarih ve 9/3 sayılı yönetim kurulu toplantısında, Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Şüheda ALPAY'ın 17.03.2023 tarihinde gerçekleştirilen "Apelin-13 Uygulamasının Sıçanlarda Kafa Travması ve Deneysel Epilepsi Modelinde Koruyucu Etkisinin Asimetrik Yaklaşımla Değerlendirilmesi" başlıklı tez savunma sınavının kabul edilmesine **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi.

Gereğini ve bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ömer TETİK
Enstitü Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSFZ0Y6ZSY Pin Kodu :38313

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=4049&eD=BSFZ0Y6ZSY&eS=520267>

Adres:Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Kat Uncubozköy Kampüsü Manisa

Telefon:(0 236) 2360989 Faks:(0 236) 2382158

e-Posta:saglik.evrak@cbu.edu.tr Elektronik Ağ:saglikb2.cbu.edu.tr

Kep Adresi:celalbayanuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Çisem Tutan
Unvanı: Sürekli İşçi



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-2. ETİK KURUL ONAYI

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

KARAR TARİH / NO	10 / 10 / 2017 / 77.637.435 -		
ARAŞTIRMANIN ADI	Apelin-13 Uygulamasının Sıçanlarda Kafa Travması ve Deneysel Epilepsi Modelinde Koruyucu Etkisinin Asimetrik Yaklaşımla Değerlendirilmesi		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Necip KUTLU - MCBÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji AD		
ARAŞTIRMA EKİBİ	Doktora Öğr. Şüheda ALPAY		
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Uzmanlık Tezi ☐	Yüksek Lisans/Doktora ☒	Akademik ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	06 / 10 / 2017 / Tarih ve 46220 sayılı; araştırma dosyası		
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir		
Ünvanı/Adı/Soyadı	İmza	Araştırma ile ilişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Emin KURT Göz Hastalıkları AD		☐	☐
Prof. Dr. İsmet TOPÇU Anestezi ve Reanimasyon AD		☐	☐
Prof. Dr. Ertuğrul TATLISUMAK Anatomi AD		☐	☐
Doç. Dr. Kıvanç GÜNHAN DEHAM MD		☐	☒
Doç. Dr. Kamil VURAL Farmakoloji AD		☐	☐
Yrd. Doç. Dr. Selim ALTAN Tıbbi Etik AD		☐	☐
Yavuz DEMİR Veteriner Hekim		☐	☐
Saime ÖZKARA Sivil Toplum Üyesi		☐	☐
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.			
			Prof. Dr. Emin KURT Başkan

EK-3. TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tez Adı: **Apelin-13 Uygulamasının Sıçanlarda Kafa Travması Ve Deneysel Epilepsi Modelinde Koruyucu Etkisinin Asimetrik Yaklaşımla Değerlendirilmesi**

Tezime ilişkin **12/02/2023** tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 6'dır.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Tarih ve İmza
21.02.2023

Adı Soyadı :Şüheda ALPAY
Öğrenci No :141363001
Anabilim Dalı :Fizyoloji Anabilim Dalı
Programı :Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR.
Prof. Dr. Necip KUTLU

Açıklamalar

- 1-Tez Çalışması Orjinallik Raporu (TÇÖR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.
- 2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇÖR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)
- 3-TÇÖR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.
- Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.
- 4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın süreçlenmesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 5 words)
- 5-İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri şuraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir; aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süreç gerektirecektir.
- 6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu" formuna işlenir.
- 7- Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.
- 8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihi sonrasında tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri içeren dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekle yükümlüdür.
- 9-Turnitin Hakkında Bilgiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin.9370.tr.html>

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Şüheda	Soyadı	Alpay
------------	--------	---------------	-------

Eğitim Düzeyi

Doktora	M.C.B.Ü. Sağlık Bilimleri Ens. Fizyoloji AD		2023
Yüksek Lisans	M.C.B.Ü. Sağlık Bilimleri Ens. Fizyoloji AD.		2014
Lisans	HÜ Fen Edebiyat Fak. Biyoloji		2011
Lise	Fatih Anadolu Lisesi		2006
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	orta	orta

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	67,25							
			Sayısal		Eşit Ağırlık		Sözel	
ALES Puanı			78					

Program	Kullanma becerisi
MS Office Programları	iyi