

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



**DENEYSEL ALÜMİNYUM TOKSİSİTESİNİN SANTRAL
ETKİLERİNE KARŞI TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN
(PRP) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Duygu Seren ÖZYILMAZ

Danışman

DOÇ. DR. ENVER AHMET DEMİR

HATAY-2023

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

**DENEYSEL ALÜMİNYUM TOKSİSİTESİNİN SANTRAL
ETKİLERİNE KARŞI TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN
(PRP) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Duygu Seren ÖZYILMAZ

Danışman

DOÇ. DR. ENVER AHMET DEMİR

HATAY-2023

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

**DENEYSEL ALÜMİNYUM TOKSİSİTESİNİN SANTRAL
ETKİLERİNE KARŞI TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN
(PRP) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi
Duygu Seren ÖZYILMAZ

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 28 /08/ 2023 günü sözlü olarak yapılan
tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Cemil TÜMER

Üye: Doç. Dr. Enver Ahmet DEMİR

Üye: Doç. Dr. Bilge PEHLİVANOĞLU

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

....../....../....
Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bana yol gösteren, cesaret veren ve değerli katkılarını esirgemeyen çok değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Enver Ahmet DEMİR’e, asistanlığımın ilk gününden bu yana yardımlarını benden hiç esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile hepimize yol gösteren bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemil TÜMER’e, yüksek lisans sürecine başladığım andan beri hep yanımda olduğunu hissettiren, tez çalışmama değerli yorumları ile katkıda bulunan Sayın Doç. Dr. Bilge PEHLİVANOĞLU’na

Yüksek lisans eğitim sürecinde bütün deneysel sürecimde yanımda olarak desteklerini esirgemeyen, Sayın Dr .Öğr. Üyesi Okan TUTUK’a,

Yardımları için Sayın Doç. Dr. Serdar Doğan’a ve Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Merkez Laboratuvarı personellerine,

Her zaman yanımda olan annem, babam ve canım kardeşime teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	X
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	.XI
ÖZET	XIV
ABSTRACT	XV
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Alüminyum.....	3
2.2. Alüminyumun Tarihçesi.....	3
2.3. Alüminyumun Kullanım Alanları	4
2.4. Alüminyumun Emilimi ve Taşınımı.....	6
2.4.1. Alüminyumun Emilimi.....	6
2.4.2. Alüminyumun Taşınımı	7
2.5. Alüminyumun Biyoyararlanımı	8
2.6. Alüminyumun Vücuttan Atılımı	8
2.7. Alüminyum Toksisitesi	8
2.7.1. İskelet Sistemi	9
2.7.2. Hematopoietik Sistem	11
2.7.3. Solunum Sistemi.....	11
2.7.4. Üreme Sistemi	12
2.7.5.Boşaltım Sistemi.....	13

2.7.6. Sinir Sistemi	13
2.8. Trombositten Zengin Plazma	15
2.8.1. Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF)	17
2.8.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)	18
2.8.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	18
2.8.4. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	19
2.8.5. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)	19
2.8.6. Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)	20
2.8.7. Trombosit Türevli Büyüme Faktörü (PDGF)	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Deney Grupları ve Çalışma Planı	23
3.2. Modelin Oluşturulması ve PRP Uygulanması	24
3.2.1. Deneysel Alüminyum Toksikitesi Modelinin Oluşturulması	24
3.2.2. PRP'nin Hazırlanması	24
3.2.3. PRP'nin Uygulanması	25
3.3. Davranışsal ve Bilişsel Testler	26
3.3.1. Açık Alan Testi	27
3.3.2. Aydınlık/Karanlık Kutu Testi	28
3.3.3. Yeni Nesne Tanıma Testi	30
3.3.4. Morris Su Labirenti Testi	32
3.4. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	35
4.1. Vücut Ağırlığı	35
4.2. Davranış Testleri Öğrenme ve Bellek Analizleri	36
4.2.1. Açık Alan Testi	36
4.2.2. Aydınlık/Karanlık Kutu Testi	38

4.2.3. Yeni Nesne Tanıma Testi	41
4.2.4. Morris Su Labirenti Testi	45
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR.....	64
EKLER	72
EK 1.....	72
ÖZGEÇMİŞ.....	73



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Alüminyumun kullanım alanları	6
Şekil 2.2. Alüminyum ve bileşiklerinin taşınabileceği yollar	7
Şekil 2.3. Alüminyumun maruziyetten toksisiteye seyri	9
Şekil 2.4. Alüminyumun toksik etkileri	10
Şekil 2.5. PRP'nin içerisinde bulunan yedi temel büyüme faktörü.....	17
Şekil 3.1.A. Sitrat (%3.2) bulunan tüpe alınan kan örneklerinin ilk santrifüj aşamasından sonraki görüntüsü.....	26
Şekil 3.1.B. İkinci santrifüj sonrası elde edilen ürün.....	26
Şekil 3.2. Mindray BC-6800 otomatik hematoloji analizörü	27
Şekil 3.3.A. Çapraz karşılaştırma görüntüsü: Deneklerin kuyruğundan lanset yardımı ile alınan kan örneği.....	28
Şekil 3.3.B. Çapraz karşılaştırma görüntüsü: Kan örneklerinin üzerine konulan PRP örneği.....	28
Şekil 3.3.C. Çapraz karşılaştırma görüntüsü: Kan örnekleri ile PRP'nin lanset ile karıştırıldıktan sonra çökelme olmadığının görüntüsü	28
Şekil 3.4. PRP uygulaması için oluşturulan düzenek	28
Şekil 3.5. Açık alan testi aparatı	29
Şekil 3.6. Açık alan testinin gerçekleştiği andan bir görüntü	29
Şekil 3.7. Aydınlik/karanlık kutu test aparatı.....	29
Şekil 3.8. Yeni nesne tanıma testi aparatındaki birinci öğrenme seansının görüntüsü	31
Şekil 3.9. Yeni nesne tanıma testi aparatındaki ikinci öğrenme seansının görüntüsü	31
Şekil 3.10. Yeni nesne tanıma testi aparatındaki test fazının görüntüsü	32
Şekil 3.11. Morris su labirenti testi aparatının renklendirilmeden önceki görüntüsü.....	33
Şekil 3.12. Morris su labirenti testinin deney anından bir görüntü	33

Şekil 4.1. Bazal vücut ağırlıkları ölçümü	35
Şekil 4.2. Grupların deney boyunca ölçülen vücut ağırlıkları.....	36
Şekil 4.3. Açık alan testinde toplam katedilen mesafe	37
Şekil 4.4. Açık alan testinde iki ayak üzerine kalkma.....	37
Şekil 4.5. Açık alan testinde temizlenme.....	38
Şekil 4.6. Aydınlik/karanlık kutu testi bölmeler arası geçiş sayısı	39
Şekil 4.7. Aydınlik/karanlık kutu testi aydınlık alanda geçirilen süre	39
Şekil 4.8. Aydınlik/karanlık kutu testi karanlık alanda iki ayak üzerine kalkma	40
Şekil 4.9. Aydınlik/karanlık kutu testi aydınlık alanda iki ayak üzerine kalkma	40
Şekil 4.10. Aydınlik/karanlık kutu testi karanlık alanda temizlenme	41
Şekil 4.11. Yeni nesli tanıma testi (N1) toplam nesnelerle ilgilenme süresi	41
Şekil 4.12. Yeni nesli tanıma testi (N2) toplam nesnelerle ilgilenme süresi	42
Şekil 4.13. Yeni nesli tanıma testi (test fazı) toplam nesnelerle ilgilenme süresi.....	42
Şekil 4.14. Yeni nesli tanıma testi (N1) fark skoru	43
Şekil 4.15. Yeni nesli tanıma testi (N2) fark skoru	43
Şekil 4.16. Yeni nesli tanıma testi (test fazı) fark skoru.....	43
Şekil 4.17. Yeni nesli tanıma testi (N1) tanıma indeksi.....	44
Şekil 4.18. Yeni nesli tanıma testi (N2) tanıma indeksi	44
Şekil 4.19. Yeni nesli tanıma testi (test fazı) tanıma indeksi	45
Şekil 4.20. Morris su labirenti testi 1.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi	46
Şekil 4.21. Morris su labirenti testi 2.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi	46
Şekil 4.22. Morris su labirenti testi 3.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi	47
Şekil 4.23. Morris su labirenti testi 4.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi	47
Şekil 4.24. Morris su labirenti testi 5.öğrenme günü kaçış platformunu	

bulma süresi	47
Şekil 4.25. Morris su labirenti testi 6.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi	48
Şekil 4.26. Morris su labirenti testinde ortalama yüzülen mesafe	49
Şekil 4.27. Morris su labirenti testinde hedef kadranda geçirilen süre.....	49



ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 3.1. Gruplara göre deneysel model oluşturma planı.....	25
Çizelge 3.2. Zaman çizelgesi.....	34
Çizelge 4.1. Grupların bazal vücut ağırlıklarının ölçümü.....	35
Çizelge 4.2. Grupların deney boyunca ölçülen vücut ağırlıkları.....	36
Çizelge 4.3. Açık alan testinde toplam katedilen mesafe.....	37
Çizelge 4.4. Açık alan testinde iki ayak üzerine kalkma.....	37
Çizelge 4.5. Açık alan testinde temizlenme.....	38
Çizelge 4.6. Aydınlık/karanlık kutu testi bölmeler arası geçiş sayısı.....	39
Çizelge 4.7. Aydınlık/karanlık kutu testi aydınlık alanda geçirilen süre.....	39
Çizelge 4.8. Aydınlık/karanlık kutu testi karanlık alanda iki ayak üzerine kalkma.....	40
Çizelge 4.9. Aydınlık/karanlık kutu testi aydınlık alanda iki ayak üzerine kalkma.....	40
Çizelge 4.10. Aydınlık/karanlık kutu testi karanlık alanda temizlenme.....	41
Çizelge 4.11. Yeni nesne tanıma testi toplam nesnelerle ilgilenme süresi.....	42
Çizelge 4.12. Yeni nesne tanıma testi fark skoru.....	44
Çizelge 4.13. Yeni nesne tanıma testi tanıma indeksi.....	45
Çizelge 4.14. Morris su labirenti testi kaçış platformunu bulma süresi.....	48
Çizelge 4.15. Morris su labirenti testi ortalama yüzülen mesafe.....	49
Çizelge 4.16. Morris su labirenti testi hedef kadranda geçirilen süre.....	50
Çizelge 5.1. 1994-2017 Literatürdeki alüminyum ile açık alan testi çalışmaları.....	54
Çizelge 5.2. 2018-2022 Literatürdeki alüminyum ile açık alan testi çalışmaları.....	56
Çizelge 5.3. 2008-2021 Literatürdeki alüminyum ile aydınlık/karanlık kutu testi çalışmaları.....	59

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

1-25(OH)₂D	: 1-25 Dihidroksivitamin D
25(OH)D-1-alfa hidroksilaz	: 25 Hidroksivitamin D-1-Alfa Hidroksilaz
25(OH)D	: 25-Hidroksikolekalsiferol
AH	: Alzheimer Hastalığı
AKT	: Protein Kinaz B
Al	: Alüminyum
AlCl₃	: Alüminyum Klorür
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
APP/PS1	: Amiloid Prekürsör Protein/Presenilin 1
ATP	: Adenozin Trifosfat
Aβ	: Amiloid Beta
BMP	: Kemik Morfogenetik Protein
Ca⁺²	: Kalsiyum
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGF	: Epitelyal Büyüme Faktörü
ERK	: Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz
FAO	: Gıda ve Tarım Örgütü
Fe⁺²	: Demir
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FSH	: Foliküler Stimüle Edici Hormon
GDF	: Büyüme ve Farklılaşma Faktörü
GDNF	: Glial Türevli Nörotrofik Faktör
GH	: Büyüme Hormonu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF-1R	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Reseptörü-1
IGF-2	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
i.p	: İntraperitoneal
i.v	: İntravenöz

JNK	: c-Jun NH2-Terminal Kinaz
KAl(SO₄)₂·12H₂O	: Potasyum Alüminyum Sülfat (Şap)
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
LH	: Luteinize Edici Hormon
LTP	: Uzun Süreli Güçlenme
MAPK	: Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz
MIS	: Müllerian İnhibe Edici Madde
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na⁺	: Sodyum
NF- κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NIH	: ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü
p.o.	: Oral Gavaj
p.p.m.	: Milyonda Parça
p53	: Tümör Protein 53
PDGF-A	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü İzomeri A
PDGF-B	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü İzomeri B
PDGF-C	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü İzomeri C
PDGF-D	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü İzomeri D
PDGF	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü
PDWHF	: Trombosit Türevli Yara İyileşme Faktörleri
PH	: Parkinson Hastalığı
PI3K	: Fosfatidilinositol 3-kinaz
PLC-γ1-PKC	: Fosfolipaz C-γ1 - Protein kinaz C
PRGF	: Büyüme Faktörleri Açısından Zengin Plazma
PRP	: Platelletten Zengin Plazma
PTH	: Paratroid Hormon
PTWI	: Geçici Tolere Edilebilir Haftalık Alım
q.d.	: Her Gün
RAS-RAF-MAPK	: Rat Sarkoma - RAS İlişkili Faktör
RNA	: Ribonükleik Asit
ROS	: Reaktif Oksijen Türevleri
STAT	: Transkripsiyonun Sinyal İletici ve Aktive Edicisi

Tf	: Transferrin
TfR	: Transferrin Reseptörü
TGF-α	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Alfa
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YTS	: Yoğun Tübüler Sistem
Zn⁺²	: Çinko
%	: Yüzde



ÖZET

Deneyisel Alüminyum Toksisitesinin Santral Etkilerine Karşı Trombositten Zengin Plazmanın (PRP) Etkinliğinin Araştırılması

Alüminyum (Al) oksijen ve silikondan sonra yer kabuğunda en yaygın bulunan elementtir. Al maruziyeti gıda, su, toprak, farmakolojik ajanlar gibi çeşitli kaynaklara dayanır. Günümüzün endüstriyel faaliyetleri Al maruziyetini artırmaktadır. Bilinen fizyolojik bir görevi bulunmayan Al'nin 200'den fazla biyokimyasal reaksiyon üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu fark edilmiştir. Al toksisitesi; iskelet, üreme, kan, solunum ve sinir sistemleri dahil olmak üzere fizyolojik sistemlerde yaygın hasar vericidir. Merkezi sinir sisteminde hücrel organizasyon ve hücrel iletimden sorumlu çok sayıda reaksiyonu etkiler. Uzun süreli güçlenmeyi inhibe eder. Öğrenme bozukluğuna neden olur ve işleyen belleği bozar. Bu çalışmada deneyisel Al toksisitesinin davranışsal ve bilişsel sonuçlarına karşı allograft trombositten zengin plazmanın (PRP) etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda açık alan, aydınlık/karanlık alan, yeni nesne tanıma ve Morris su labirenti testlerinden müteşekkil bir test bataryası ile denek sıçanların lokomotor aktivite, eksploratif davranış, anksiyete benzeri davranış ve algısal belleğin yanı sıra uzaysal öğrenme ve bellek performansları değerlendirilmiştir. Alüminyum klorür ($AlCl_3$) muamelesi açık alan testinde katedilen toplam mesafe ve ayağa kalkma sayıları ile tetkik edilen lokomotor aktivite ve eksploratif davranışı zayıflatmışsa da bu etkinin istatistiki anlamlılık düzeyine erişmediği gözlenmiştir. Al toksisitesinin aydınlık/karanlık alan testinde aydınlık alanda sarf edilen süre ile değerlendirilen anksiyete benzeri davranışı PRP uygulanan sağlıklı deneklere kıyasla artırdığı ancak bu artışın anlamlılık düzeyine ulaşmadığı bulunmuştur. Yeni nesne tanıma testinde Al toksisitesinin algısal bellekte bozulma ile sonuçlandığı ve PRP tatbikinin bu bozulmayı geriletmediği fakat bu gerilemenin anlamlılık düzeyine ulaşmadığı anlaşılmıştır. Benzer şekilde yeni nesne tanıma testinin nesne konumu görevinde $AlCl_3$ maruziyetinin uzaysal bellekte bozulma ile sonuçlandığı ve PRP tatbiki ile uzaysal belleğin iyileştiği fakat bu etkinin anlamlı düzeye ulaşmadığı görülmüştür. Buna mukabil aversif ortamda (su stresi) yürütülen Morris su labirenti testinde Al ilişkili uzaysal bellek bozulmasında PRP'nin etkisiz olduğu izlenmiştir. Nihayetinde; sıçanlarda Al toksisitesine bağlı bilişsel bozuklukta PRP tatbikinin potansiyel faydası ortaya konulmuştur. Al toksisitesinde PRP'nin bilişsel performansı koruyucu etkisinin anksiyojenik faktörlerle ilişkili ve bunlarla kısıtlanmış olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Alüminyum, Toksisite, Trombositten Zengin Plazma, Öğrenme, Bellek

ABSTRACT

Investigation of the Efficiency of Platelet-Rich Plasma (PRP) Against Central Effects of the Experimental Aluminum Toxicity

Aluminum (Al) is the most common element in the earth's crust after oxygen and silicon. Al exposure can be derived from various sources such as food, water, soil, and pharmacological agents. Modern industrial processes also increase Al exposure. It is evident that Al, which has no known physiological function, has a damaging impact on more than 200 biochemical reactions. Al toxicity is known to be causing damage to physiological systems, including the skeletal, reproductive, blood, respiratory and nervous systems. It affects numerous cellular processes responsible for cellular organization and cellular transmission in the central nervous system. It also inhibits long-term potentiation. It causes learning disabilities and impairs working memory. This study aimed to investigate the effectiveness of allograft platelet-rich plasma (PRP) against the behavioral and cognitive consequences of experimental Al toxicity. In this context, locomotor activity, exploratory behavior, anxiety-like behavior and perceptual memory, as well as spatial learning and memory performances of the subject rats were evaluated with a test battery consisting of open field, light/dark field, novel object recognition and Morris water maze tests. Although aluminum chloride (AlCl_3) treatment weakened the locomotor activity and exploratory behavior measured by the total distance traveled and the number of rearing in the open field test, it was observed that this effect did not reach the level of statistical significance. It was also found that Al toxicity increased anxiety-like behavior, evaluated by the time spent in the bright field in the light/dark field test, compared to subjects treated with PRP, but the treatment effect of PRP did not reach the level of significance. In the new object recognition test, Al toxicity resulted in impairment at the perceptual memory and PRP application regressed this impairment, but this regression did not reach the significance level. Similarly, AlCl_3 exposure resulted in impairment of spatial memory in the object location task of the new object recognition test, and spatial memory improved with PRP application, but this effect did not reach a significant level. On the other hand, the Morris water maze test which is conducted in an aversive environment (water stress), it was observed that PRP application was found to be ineffective in mitigating the Al-related spatial memory impairment. In conclusion, the potential benefits of PRP application in locomotor and cognitive disorders due to Al toxicity in rats has been demonstrated. It is understood that the protective effect of PRP on cognitive performance in Al toxicity is associated with and limited by anxiety-inducing factors.

Anahtar Kelimeler : Aluminium, Toxicity, Platelet Rich Plasma, Learning, Memory

1.GİRİŞ

Alüminyum (Al), doğada en yaygın bulunan metaldir (Kumar ve ark. 2009). Bu metale su, hava, gıda, toprak ve farmakolojik ajanlar gibi pek çok yol ile maruz kalınmaktadır (Igbokwe ve ark. 2019, Zhang ve ark. 2014). Günden güne yaygınlaşan sanayi ve endüstriyel faaliyetlerin Al maruziyetini de beraberinde arttırıyor olması Al maruziyetinin küresel bir potansiyel halk sorunu haline gelmesine sebep olmuştur (Zhang ve ark. 2014). Al doğada yaygın bulunmasına rağmen insan vücudu için bilinen herhangi bir fizyolojik role sahip değildir (Yokel ve ark. 2013). Aksine iyi bilinen çevresel bir nörotoksindir ve 200'den fazla biyokimyasal reaksiyon üzerinde etkili olduğu anlaşılmıştır (Kawahara ve ark. 2007). Al, kan- beyin bariyerini (KBB) geçerek beyinde birikebilir. Birikim sergilediği başlıca bölgeler korteks, korpus kallosum, hipokampus, singulat girustur. Okside halde bulunduğundan inorganik veya organik fosfatlar, karboksilatlar, protonu giderilmiş hidroksi grupları Al'ye güçlü bir şekilde bağlanır (Zhang ve ark. 2014). Bu etkileşim ile Al; deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asitin (RNA) fosfat gruplarına tutunarak genetik topolojiyi ve gen transkripsiyonunu etkiler. Aynı zamanda adeniltrifostatın (ATP) yapısında bulunan fosfat gruplarına bağlanması ile enerji metabolizması üzerinde de etkilidir. Keza protein kinazlar ve fosfatazlar gibi birçok enzimin fonksiyonlarını bozar. Merkezi sinir sisteminde (MSS) aksonal taşıma, nörotransmitter sentezi, hücre iskeleti proteinlerinin fosforilasyonu, protein yıkımı ve nöronal apoptoz gibi çok sayıda reaksiyonu etkiler. Beyinde nöronal ve astroglial apoptotik ölüme neden olur. Aynı zamanda uzun süreli güçlenmeyi (LTP) inhibe eder. Böylece öğrenme bozukluğuna neden olur ve işleyen belleği bozar. Söz edilen genel nöronal zararlarıyla birlikte Al'nin spesifik olarak Alzheimer hastalığı (AH) patogenezinde rol oynuyor olabileceği konusunda güçlü bulgular mevcutsa da henüz fikir birliği sağlanamamıştır (Kawahara ve ark. 2005, Wu ve ark. 2012). Her koşulda Al toksisitesinin yüksek kortikal fonksiyonları etkiliyor olması MSS'de neden olduğu patolojiyi belirgin kılmaktadır. MSS'nin yanı sıra hematopoez, osteogenez, gametogenez, demir metabolizması ve renal fonksiyonlar üzerine de toksik etkilere sahiptir (Aghashahi ve ark. 2020, Bojanić ve ark. 2020, Chinoy ve ark. 2001, Dermience ve ark. 2015, Igbokwe ve ark. 2019, Kawahara ve ark. 2007). Nadir görülen akut Al toksisitesinde deferoksamin, edetat kalsiyum disodyum, suksimer gibi metal şelatörleri kullanılabiliriyorsa (Rahimzadeh ve ark. 2022) da kronik maruziyetin Al toksisitesinin yaygın formu olduğu

nazara alındığında ekonomik, kolay elde edilebilir, düşük yan etki profiline sahip ve uzun süreli uygulanabilir tedavi olasılıklarının değerlendirilmesi zaruridir.

Trombositten zengin plazma (PRP) otolog ve kolay elde edilebilmesi, ekonomik olması, bilinen özgün yan etkiye sahip olmaması ve sitoprotektif büyüme faktörlerini içeren bir kokteyl olması (Cole ve ark. 2010, Shen ve ark. 2009) ile Al toksisitesine karşı yenilikçi potansiyel taşımaktadır. Trombositler alfa-granüller ve yoğun (delta) granüller barındırır. Delta granüller trombosit agregatörlerini içerir (Demir ve ark. 2023). Alfa-granüller ise pıhtılaşma faktörleri, trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β ve izomerleri (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epitelyal büyüme faktörü (EGF) ve diğer proteinleri depolar (Malanga ve ark. 2014). PRP; barındırdığı büyüme faktörleri ile ortopedi, dermatoloji, diş hekimliği, doku mühendisliği, infertilite, jinekoloji, üroloji, kardiyovasküler, oftalmoloji, rejeneratif tıp gibi alanlarda kullanılan biyolojik bir üründür (Allahveisi ve ark. 2020, Cao ve ark. 2021). PRP'nin yaygın olarak kullanıldığı alanların yanı sıra nörodejeneratif patolojilerin iyileşme sürecini yönetebileceği gösterilmiştir (Anitua ve ark. 2014).

Bu çalışmada deneysel Al toksisitesinin davranışsal ve bilişsel sonuçlarına karşı allograft PRP'nin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda açık alan, aydınlık/karanlık alan, yeni nesne tanıma ve Morris su labirenti testlerinden müteşekkil bir test bataryası ile denek sıçanların lokomotor aktivite, eksploratif davranış, anksiyete benzeri davranış ve algısal belleğin yanı sıra uzaysal öğrenme ve bellek performansları değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Alüminyum

Metaller yerkabuğunun ana bileşenleridir ve doğal olarak bulunurlar. Aynı zamanda sanayi, madencilik gibi sektörler sebebiyle çevresel yayılım gösterirler (Engwa ve ark. 2019, Raj ve ark. 2021). Yer kabuğunda bulunan en yaygın üç element sıralandığında; ilk sırada oksijen (%47), ikinci sırada silikon (%28) ve üçüncü sırada Al (%8) yer alır (Kumar ve ark. 2009). Böylece yer kabuğunda en yaygın bulunan metal Al'dir.

Al'nin atomik kütlesi 26.98, atom numarası 13'tür (Nordberg ve ark.). 2,7 g/cm³ yoğunluğu ile hafif, Mohs ölçeğinde gösterdiği değere (2,5-3) göre yumuşak bir elementtir (Nordberg ve ark, Yokel ve ark. 2013). Bu metalin erime noktası 660.4°C; kaynama noktası ise yaklaşık 2400°C'dir (Nordberg ve ark.). Isıyı ve elektriği yüksek oranda iletebilmektedir (Gándara ve ark. 2013). Isı ve elektriği iletebilmekteki başarısı Al metalinin kısa sürede kimya alanında popülerlik kazanmasını sağlamıştır.

Al'nin kimyası incelendiğinde iki değerlikli metaller (magnezyum, kalsiyum) ve üç değerlikli metaller (krom, demir) ile benzerlik gösterdiği görülmektedir (Ward ve ark. 2001). Örneğin, Al⁺³'ün iyonik çapı 54 pm, Fe⁺³'ün iyonik çapı ise 65 pm'dir. Bu doğrultuda Al⁺³'ün ve Fe⁺³'ün iyonik çaplarının benzer olduğu fark edilmektedir. Bu iki elementin benzer kimyasal özelliklere sahip olması Al'nin bilinen fizyolojik rolü bulunmamasına rağmen özellikle Fe iyonunun rol aldığı metabolik süreçlere müdahil olabileceğini göstermektedir (Yokel ve ark. 2013).

Al metalinin ekseriyetle bileşikler halinde bulunması insanların bu metale maruziyetini sınırlamaktadır; ancak Al'nin modern dünyada kullanımının yaygınlaşmış olması maruziyeti kaçınılmaz kılmakta ve toplum sağlığı üzerine etkileri noktasında endişe doğurmaktadır.

2.2. Alüminyumun Tarihçesi

Antik çağlardan beri antiseptik ve boya malzemesi olarak kullanılan alüminyum, ismini potasyum alüminyum sülfatın (şap) [KAl(SO₄)₂·12H₂O] latincesi olan “*alumen*”den almıştır. Louis Guyton de Morveau 1782 yılında bu metali “*alümnia*” olarak adlandırmıştır. 1808 yılında ise Humphry Davy, Al'yi izole etmeye çalışmış; ancak başarılı olamamıştır.

Humphry Davy bu elementi “alüminyum” olarak isimlendirmiştir. Nihayetinde Jöns Jacob Berzelius’un 1811 yılında yayınlanan makalesi sonrası resmi olarak alüminyum ismiyle kaydedilmiş ve metal grubuna dahil edilmiştir (Miśkowiec ve ark. 2023).

1825 yılında Danimarkalı kimyager Hans Christian Ørsted, Al’yi ilk defa izole etmeyi başarmış olsa da bilim dünyası 1827 yılında Alman kimyager Friedrich Wöhler’in ilk defa saf izolasyonu yaptığını kabul etmiştir (Holmes ve ark. 1930, Miśkowiec ve ark. 2023). Her iki bilim insanı da Al’yi saflaştırarak klorürden ayırmak için potasyum amalgamı kullanmıştır. Isı ve elektriği yüksek oranda iletebilme özellikleri sebebiyle saflaştırılma çalışmaları devam eden bu metal, ilk etapta çok yüksek maliyetlerle üretilmiştir. Saflaştırma aşamasındaki yüksek maliyetin sebebi alüminyum klorür ($AlCl_3$) bileşiğinin o dönemde maliyeti yüksek olan ve diğer bir metal olan potasyum ile saflaştırılmasıdır. Öyle ki, bu yıllarda saflaştırılmış Al metali bazı müzelerde bile sergilenmeye başlanmıştır. 1854 yılında Fransız kimyager Henri Étienne Sainte-Claire Deville saflaştırma aşamasında kullanılan potasyumu o dönem görece daha düşük bir fiyatta bulunan sodyumla değiştirerek saf Al maliyetini büyük oranda düşürmüştür. Uzun süre yüksek saflaştırma maliyetleri sebebiyle kullanımı sınırlı kalan Al metali 1886 yılına gelindiğinde, bu tarihte henüz üniversite öğrencisi olan ünlü mucit Charles Martin Hall’un çalışmalarıyla üretim maliyetleri açısından daha kârlı bir konuma ulaşmıştır (Holmes ve ark. 1930). Üretim maliyetlerindeki düşüş bu metalin endüstriyel kullanılabilirliğini arttırmış ve günümüz dünyasında hemen her alanda kullanılmaya başlanmıştır. Bu sebeple insan yaşamında Al maruziyetinin artık kaçınılmaz olduğu öne sürülebilir.

2.3. Alüminyumun Kullanım Alanları

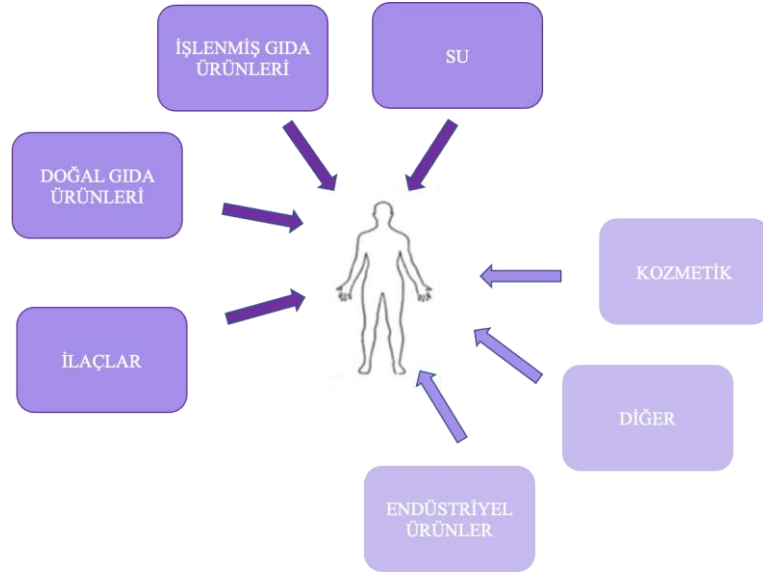
Al tarih boyunca hem insan hayatını kolaylaştırmak için hem de tedavi amaçlı kullanılmıştır. Örneğin; Al tuzları Orta Çağ’da çeşitli ağız ülserlerinin tedavisi için bal ile karıştırılarak kullanılmıştır (Pittinger ve ark. 1975). Al alımının büyük bir yüzdesini gıda ürünleri oluşturmaktadır (Kawahara ve ark. 2007). Al içeren gıda ürünlerine işlenmiş peynirler, süt ürünleri, baharatlar, tahıl ürünleri, unlu mamüller, tuz, çay, patates ve ıspanak örnek gösterilebilir (Igbokwe ve ark. 2019, Niedworok ve ark. 2004, Prema ve ark. 2016, Shaw ve ark. 2013, Walton ve ark. 2012, Yokel ve ark. 2001). Gıda ürünlerinde bulunan Al miktarı gıda ürününe, kullanılan işlem tipine ve gıda mahsullerinin yetiştirildiği coğrafi bölgelere bağlı olarak geniş bir aralıkta değişmektedir. İnsanlar gıda ürünlerinin yanı sıra

katkı maddeleri, ambalajlar ve pişirme kapları gibi mutfak gereçleri yolu ile de Al'ye maruz kalmaktadır (Kawahara ve ark. 2007). Al metali aynı zamanda su kaynaklarında berraklaştırıcı madde, koruyucu, dolgu maddesi, renklendirici, tatlandırıcı, topaklanma önleyici ve emülgatör gibi görevler ihtiva ederek direkt olarak maruziyete sebep olmaktadır (Krewski ve ark. 2007, Walton ve ark. 2012).

Al kullanımı ve maruziyeti hayatın hemen her alanında karşımıza çıktığı için 2006 yılında Birleşmiş Milletler bünyesinde yer alan Ortak Gıda ve Tarım Örgütü, 2007 yılında ise Avrupa Gıda Katkı Maddeleri Kurulu insan sağlığı için tolere edilebilir günlük Al alımını 1 mg'a düşürmüştür. Gıda Katkı Maddeleri Ortak FAO/WHO Uzman Komitesi'nin 2011 yılındaki toplantısında ise geçici tolere edilebilir haftalık alımının (PTWI) 2 mg/kg olarak güncellenmesi önerilmiştir. Fakat günümüzde sıradan bir insan bu değerlerin çok üzerinde bir düzeyde Al'ye maruz kalmaktadır (Yokel ve ark. 2013).

Endüstriyel uygulamalarına bakıldığında; Al, başta alaşımları olmak üzere su arıtma, paketlenme ve muhafaza malzemeleri, inşaat sektörü ve elektrikli aletler gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Yokel ve ark. 2013). Ek olarak, Al bileşikler roket yakıtı, korozyona dayanıklı kimyasal ekipmanlar, boyalar, mıknatıslar, kaplama malzemeleri, patlayıcılar, otomotiv endüstrisi gibi çok çeşitli endüstriyel ürünlerin üretimi ve kullanımında bulunmasıyla etki alanını yaygınlaştırmaktadır (Lewis ve ark. 2016).

Diğer bir endüstriyel uygulama alanı olan ilaç sanayisinde Al; antibiyotikler, antiseptikler (Pandey ve ark. 2017), antiasit ilaçlar, alerji/immünoterapi preparatları (Cheraghi ve ark. 2017), adjuvan olarak aşılar (Walton ve ark. 2012), total parenteral nütrisyon solüsyonları (Taïr ve ark. 2016), antidiyareik ilaçlar, hemoroidal ilaçlar ve bazı intravenöz uygulanan solüsyonlarda kullanılır (Junior ve ark. 2013). İlaveten Al'ye güneş kremleri, çeşitli topikal uygulamalar ve antiperspirant gibi kozmetikler ile de maruz kalınmaktadır (Bouasla ve ark. 2014, Walton ve ark. 2012) (Şekil 2.1). Her ne kadar önemsiz addedilmesi hatasına düşülebiliyorsa da topikal Al maruziyeti ciddi bir konudur. Öyle ki, Anane ve ark.'ın (1995) topikal uygulamalara örnek bir çalışmada $AlCl_3$ içeren kremin farelerin tıraşlanmış kafa derisine uygulanması bu deneklerin hipokampuslerinde oral Al uygulanan gruba kıyasla daha yüksek Al birikimi ile neticelenmiştir (Anane ve ark. 1995).



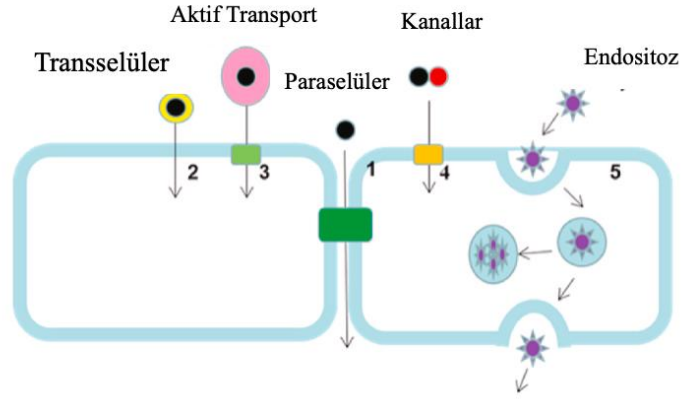
Şekil 2.1. : Alüminyum kullanım alanları

2.4. Alüminyumun Emilimi ve Taşınımı

2.4.1. Alüminyumun Emilimi

Al maruziyeti cilt, solunum ve gastrointestinal yol ile gerçekleşebilmektedir. İnsanlar Al'ye en fazla gastrointestinal sistem yoluyla (gıda ve su) maruz kalmaktadır (Igbokwe ve ark. 2019). Bağırsaklar Al'nin depolama organı olarak işlev görmekle birlikte Al emiliminin de en yaygın yolunu oluşturur. (Hao ve ark. 2022, Nayak ve ark. 2002). Al içeren bir gıda maddesinin yutulmasını takiben bu metalin gastrointestinal sistem tarafından emilimi ve kana geçişi gerçekleşir. Al metalinin gastrointestinal sistemden emilimini etkileyen yaş, gastrointestinal pH, mide içeriği, bireysel mukozal farklılıklar ve Al bileşiğinin türü gibi çeşitli faktörler vardır. Bunlar, (Berthon ve ark. 2002).

Al'nin gastrointestinal sistemden sistemik dolaşıma geçebilmesi için öncelikle epitel tabakasını geçmesi gerekir (Nayak ve ark. 2002). Al ve bileşiklerinin hücre zarı veya epitel/endotel boyunca taşınabileceği beş ana yol söz konusudur: (i) paraselüler yol, (ii) transselüler yol, (iii) aktif taşıma yolu, (iv) iyon kanalları yolu ve (v) absorptif veya reseptör aracılı endositoz yolu (Hao ve ark. 2022).



Şekil 2.2: Alüminyum ve bileşiklerinin taşınabileceği yollar

2.4.2 Alüminyumun Taşınımı

İntestinal lümendeki Al'nin %1'den azı dolaşıma geçer (Hao ve ark. 2022, Lote ve ark. 1991). İntestinal mukozal birikimi nedeniyle Al'nin absorpsiyonu dolaşıma geçişinden hızlıdır (Berthon ve ark. 2002). Al'nin kanda %91'i demir bağlayıcı protein olan transferrine (Tf), %7-8'i sitrata ve geriye kalan %2-3'lük kısmı fosfat ve hidroksite bağlı olarak taşınır (Yokel ve ark. 2013)(Şekil 2.2).

Tf plazmadaki ferrik demiri (Fe^{+3}) bağlar ve reseptörü (TfR) ile birlikte Fe^{+3} 'yi hücrelere taşır. Plazmada bulunan Tf'nin %30'u demir, %70'i ise diğer metaller için kullanılabilir durumdadır. Al ile Fe kimyasal özellikler açısından birbirine benzerdir. Bu sebeple Al^{+3} 'ün Tf'ye affinitesi Fe^{+3} 'ün Tf'ye olan affinitesine yakındır (Wang ve ark. 2018).

TfR, hücre yüzeyinde bulunan transmembran glikoprotein yapısında bir reseptördür. Tf, TfR'ye bağlandıktan sonra Al'nin endositoz yoluyla hücrelere geçişi sağlanır (Becaria ve ark. 2002, Giri ve ark. 2022). TfR, MSS'de yaygın olarak eksprese edilir. Bu reseptörün MSS içinde eksprese edildiği başlıca alanlar hipokampus, pontin nükleuslar, retiküler formasyon, infundibular nükleus, nükleus ruber, substantia nigra, bazı kranial nükleuslar, derin serebellar nükleus ve serebellar korteksin yanı sıra serebral korteks, beyin sapı, koroid pleksus ve beyin kapillerlerinin vasküler endotelidir (Wang ve ark. 2018). Al metalinin kan-beyin bariyeri boyunca geçişi ise hücre zarından geçiş mekanizmalarıyla aynıdır (Wang ve ark. 2018).

2.5. Alüminyumun Biyoyararlanımı

Ganrot (1986), yiyecek ve içeceklerde yer alan alüminyum miktarını göz önünde bulundurarak yetişkin bir insanın ortalama günlük gıda yoluyla alüminyum alım miktarının 30 ila 50 mg arasında olduğunu öne sürmüştür (Ganrot ve ark. 1986).

Al'nin oral yolla vücuda alındıktan sonra biyoyararlanımı %0.01-1'dir (Hao ve ark. 2022). İçme suyu kaynaklı biyoyararlanımı ise %0.3 ve solunum yoluyla maruziyette %1,5-2'dir (Igbokwe ve ark. 2019, Yokel ve ark. 2016). Al'nin intravenöz/intramusküler uygulamalarla (Al içeren ilaç/aşı veya parenteral beslenme) maruziyeti; yani doğrudan sistemik dolaşıma verilmesi (biyoyararlanım %100) yüksek toksisite potansiyeline sahipse de (Yokel ve ark. 2016) söz konusu uygulamalarla alınan Al düzeyi ihmal edilebilecek kadar düşüktür. Bu hususta önem taşıyan Al'nin medikasyonlarla eser miktarda alınmasından ziyade günlük endüstriyel ürün kullanımı (paketlenmiş mamüller, fırın tepsileri vb.) ve kontamine su kaynakları aracılığıyla kronik maruziyetidir.

2.6. Alüminyumun Vücuttan Atılımı

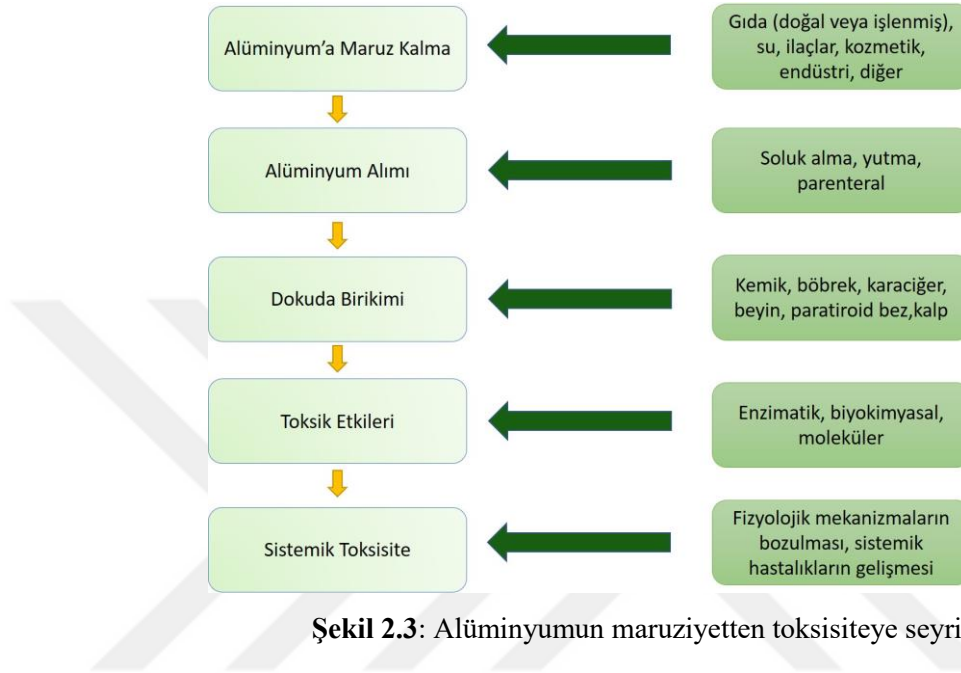
Bağırsak lümeni vücuda giren Al'nin emilimine karşı etkili bir bariyer görevi yapmaktadır (Hao ve ark. 2022). Dolaşıma geçen Al'nin %95'i idrar yoluyla dışarı atılır (Yokel ve ark. 2016). Geriye kalan %5'i ise daha önce bahsedildiği üzere Tf'ye bağlı halde sistemik dolaşımda bulunur (Chappard ve ark. 2016). Alınan Al vücut sekresyonlarında (anne sütü, safra, dışkı, ter, sebum ve meni), saç ve tırnakta tespit edilir. Al'nin böbrekler tarafından itirahının yaklaşık %90'ı maruziyetten sonraki 48 saat içerisinde gerçekleşir (Becaria ve ark. 2002).

Böbrekler, idrar ile atılım sayesinde vücutta Al birikimini önlemede önemli bir rol oynar (Kumar ve ark. 2009). Bu sebeple, azalmış veya bozulmuş böbrek fonksiyonu Al birikimini artırır (Corkins ve ark. 2019).

2.7. Alüminyumun Toksisitesi

Genel olarak metaller insan sağlığı açısından hem yararlı hem zararlı yönlere sahiptir (Ahmed ve ark. 2021); ancak Al metalinin bilinen fizyolojik bir rolü yoktur (Zatta ve ark. 2003). Al insanda 200'den fazla biyokimyasal sürece dahil olur (Kawahara ve ark. 2007).

Bu metal beyin, kemik, akciğer, karaciğer, böbrek, kas, kalp, paratiroid bezi gibi birçok farklı dokuda birikim sergileyebilir (Junior ve ark. 2013, Nayak ve ark. 2002). Hücresel düzeyde ise sitoplazma, mitokondri, lizozomlar ve çekirdek gibi hücrenin birçok komponentinde birikir (Wu ve ark. 2012) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Alüminyumun maruziyetten toksisiteye seyri

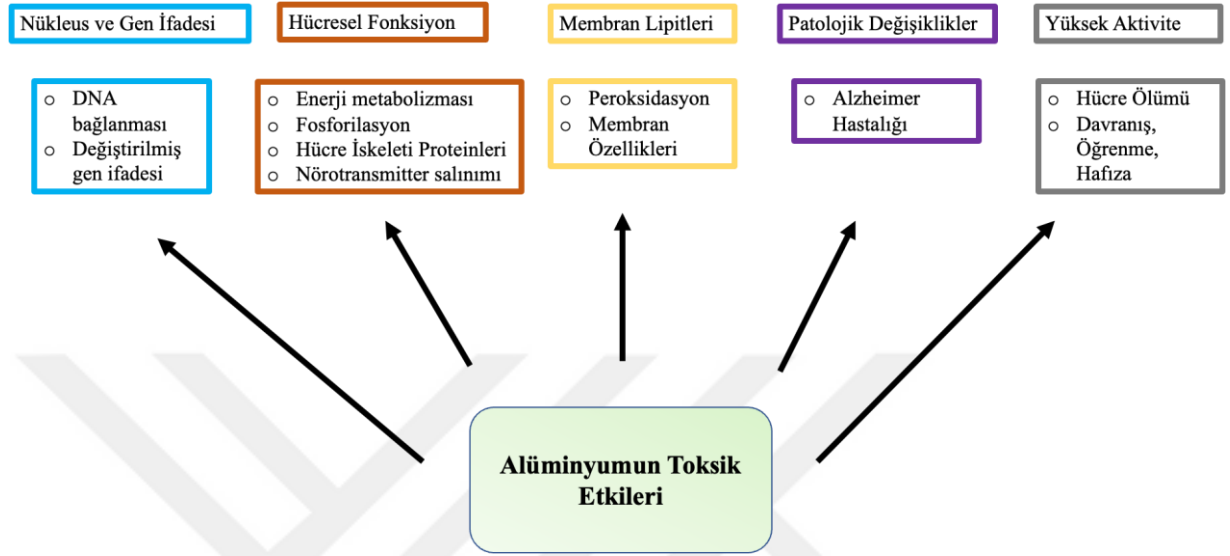
Al toksisitesi DNA onarım mekanizmasını bozmak suretiyle genetik yapıya zarar verir. Antioksidan enzimlerin aktivitelerini olumsuz etkileyerek hücresel savunma mekanizmalarını bozar ve böylece reaktif oksijen türevlerinin (ROS) birikimine yol açar. Ayrıca benzer elektrokimyasal özellikleri sebebiyle vücutta önemli işlevlerde bulunan metallerin (özellikle Fe) homeostazını bozar, mitokondriyal fonksiyonlara müdahale eder ve NF-κB, p53, JNK gibi yolları etkileyerek proapoptotik etkiler gösterir (Şekil 2.4) (Wu ve ark. 2012, Yang ve ark. 2018).

Nihayetinde Al toksisitesi; iskelet, üreme, kan, solunum ve sinir sistemleri dahil olmak üzere fizyolojik sistemlerde yaygın hasar vericidir (Bakour ve ark. 2017, Niedworok ve ark. 2004).

2.7.1 İskelet Sistemi

İskelet sisteminin ana bileşeni kemik dokusudur. Kemik dokusu osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler, kemik astar (bone-lining) hücreleri ve hücre dışı matristen oluşur

(Rodríguez ve ark. 2018). Kemik dokusu Al birikiminin en yüksek olduğu bölgedir (Nayak ve ark. 2002). Al toksisitesi kemik dokusunda mineralizasyonu, osteoblastik ve osteoklastik aktiviteleri fizyolojik seyrinden çıkartır ve olumsuz yönde etkiler (Igbokwe ve ark. 2019).



Şekil 2.4: Alüminyumun toksik etkileri

Osteogeneizde tip I kollajenler osteoblastlar tarafından sentezlenir (Rodríguez ve ark. 2018). Al toksisitesi sağlıklı tip 1 kollajen sentezini bozarak osteogenezi ve kemikteki yeniden şekillenmeyi (re-modelling) olumsuz etkiler (Barabasz ve ark. 2002, Nayak ve ark. 2002). Al, kemikte mineralizasyon bölgelerinde birikerek kalsifikasyonu ve osteomalaziye neden olur (Klein ve ark. 2019). Al'nin hidroksiapatit kristal oluşum hızını yavaşlatmak suretiyle mineralizasyonu doğrudan engellediği gösterilmiştir (Blumenthal ve ark. 1984).

Al toksisitesinin kemik oluşum süreci üzerindeki olumsuz etkileri sadece osteoblastik aktiviteyi azaltmakla kalmaz, aynı zamanda osteoklastik aktiviteyi de artırarak yıkım sürecini tetikler (Igbokwe ve ark. 2019). Paratiroid bezde biriken Al hem parathormon (PTH) sekresyonunu hem 25-hidroksikolekalsiferolü [25(OH)D] 1-alfa-25-dihidroksivitamini dönüştüren renal enzim olan 25-hidroksivitamin-D-1-alfa hidroksilazı [25(OH)D-1-alfa hidroksilaz] inhibe eder (Klein ve ark. 2019). Nihayetinde Al toksisitesi kemik yapım ve yıkım mekanizmalarının ve keza, paratiroid bez fonksiyonunun bozulması sonucu osteoporoz, osteodistrofi, osteomalazi, dinamik kemik hastalığı, renal osteodistrofi, hipofosfatemik rikets, osteodistrofi ve osteitis fibroza kistika gibi patolojilere neden

olabilmektedir (Dermience ve ark. 2015, Igbokwe ve ark. 2019, Li ve ark. 2011, Liang ve ark. 2019).

Özetle; Al toksisitesi sebebiyle kemik metabolizmasında meydana gelen bozulmalar şöyledir: (i) kemik mineralizasyonunun bozulması, (ii) osteoblast işlevlerinin bozulması, (iii) osteoklast işlevlerinin bozulması ve (iv) PTH hormon işlevlerinin bozulması (Igbokwe ve ark. 2019, Klein ve ark. 2019).

2.7.2 Hematopoietik Sistem

Al'nin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemostazı bozduğu (Becaria ve ark. 2002) ve eritropoietin dirençli mikrositik anemiye neden olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark. 2022). Günümüzde sevelamer ve lantanum gibi non-kalsiyum/non-alüminyum fosfat bağlayıcıların kullanımıyla sıklığı azalmışsa da geçmişte diyaliz sıvısının Al bazlı fosfat bağlayıcı içeriği sebebiyle hemodiyaliz hastalarında mikrositik anemi insidansı yüksek görülmekteydi. (Yokel ve ark. 2016, Yokel ve ark. 2013). Al maruziyetiyle ilişkili mikrositik anemi kan demir konsantrasyonundan bağımsızdır. Al, Fe metabolizmasını hem (heme) proteini sentezi özelinde bozar (Becaria ve ark. 2002). Tf için demir ile yarışarak demirin intestinal emilimini ve hedef hücrelerde TfR ekspresyonunu azaltır (Bojanić ve ark. 2020). İlaveten, Al maruziyetinin eritrosit zar yapısını bozarak ve/veya eritrosit zarında oksidatif stresi indükleyerek anemiye neden olabileceği düşünülmektedir (Yokel ve ark. 2013).

Özetle; Al toksisitesi (i) eritrosit membran bütünlüğünü bozar, (ii) eritrosit ömrünü kısaltır, (iii) demir emilimini azaltır ve hücrel taşıyımı bozar ve (iv) hem proteini sentezini bozar.

2.7.3 Solunum Sistemi

Endüstride yaygın kullanılan Al meslek hastalıkları açısından risk teşkil eder. Al metalinin işlenmesi sonucu oluşan toz parçacıklarının %95'i 5 µm'den küçüktür (ortalama alveol çapı 200 µm) ve bu parçacıklara kronik maruziyetin astım benzeri semptomlara sebep olabileceği ilk olarak 1936 yılında elektrolitik Al üretiminde çalışan Norveçli işçiler arasında görülerek belgelenmiştir (Cunnar ve ark. 2004).

Al tozuna maruziyet pulmoner fibrosise neden olabilir. “Alüminozis” olarak da bilinen Al ilişkili pulmoner fibrozis hızlı seyirli restriktif bir patoloji olup birkaç yıl içinde ölüme yol açabilmektedir (Cunnar ve ark. 2004).

Buraimoh ve ark. 8 hafta boyunca içme suyuna 37 mg/kg/gün $AlCl_3$ ekledikleri sıçanların alveollerinde nötrofilik ve mononükleer hücre infiltrasyonları bildirmişlerdir. Respiratuar Al maruziyetinin yıkıcı sonuçları aşikar olmakla birlikte bu rapor enteral Al maruziyetinin dahi solunum sistemi hasarına yol açabildiğine işaret etmektedir (Buraimoh ve ark. 2013).

2.7.4 Üreme Sistemi

Al, hipofiz bezinin de dahil olduğu çeşitli merkezi sinir sistemi alanlarında birikim gösterebilmektedir. Al'nin hipofiz bezinde voltaj kapılı kalsiyum kanallarını bloke ederek gonadotropin sekresyonunu bozduğu bildirilmiştir (Ige ve ark. 2012). Al maruziyetinin erkek üreme sistemi üzerine etkisini konu alan çalışmalarda spermatogonyum, Leydig hücre ve seminal plazmada Al birikiminin sperm morfolojisi, sayısı ve hareketliliği üzerinde olumsuz etkilere sebep olabileceği gösterilmiştir (Berihu ve ark. 2015, Ige ve ark. 2012, Pandey ve ark. 2013). Ayrıca Al, testisin yanı sıra diğer yardımcı üreme organlarında da biyokimyasal değişikliklere neden olur (Pandey ve ark. 2013). Klein ve ark. (2014) sağlıklı bireyler ile oligospermili hastaların semen örneklerini karşılaştırmış ve oligospermili hastaların semen içeriğinde Al düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Klein ve ark. 2014). Sun ve ark. (2011 ve 2018) ise Al maruziyetinin erkek sıçanlarda testis gelişiminde bozulma, serum testosteron ve luteinize edici hormon (LH) düzeylerinde azalma ve androjen reseptörü ekspresyonunda zayıflama ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Sun ve ark. 2011, Sun ve ark. 2018).

Al maruziyetinin dişi üreme sistemi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarında Chinoy ve ark. (2001) 30 gün boyunca 200 mg/kg $AlCl_3$ 'e maruz bıraktıkları dişi farelerde östradiol seviyeleri ve steroidogenezde azalma görmüşlerdir (Chinoy ve ark. 2001). Fu ve ark. (2014) Al maruziyetinin overde demir (Fe^{+2}), çinko (Zn^{+2}) ve bakır (Cu^{+2}) metabolizmasını bozduğunu, foliküler stimüle edici hormon (FSH) ve LH reseptörlerinin ekspresyonunu azalttığını ve ovulasyon defekti neticesinde infertiliteye yol açabileceğini ifade etmişlerdir (Fu ve ark. 2014). Al toksisitesinin üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerine sebep olan bir diğer mekanizma oksidatif strestir. Oksidatif stresteki artış sperm

yapısını ve fonksiyonunu olumsuz etkiler. Bu olumsuz etkinin hücre membranı yapısında meydana gelen bozulmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. (Aghashahi ve ark. 2020).

2.7.5. Boşaltım Sistemi

Günümüzde kullanımı sınırlanmış olmakla birlikte diyaliz sıvısındaki Al içeren fosfat bağlayıcılar hemodiyaliz bağımlı böbrek yetmezliği hastalarında Al maruziyetinin önemli sebeplerindendir (Chen ve ark. 2022). Al toksisitesi bu hastalarda diyaliz demansı, eritropoetin dirençli mikrositik anemi ve çeşitli kemik patolojilerine neden olabilmektedir (Chen ve ark. 2022). Diyaliz demansı ilk olarak 1972'de tipik olarak hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda gözlenen uzun süreli hemodiyalizin bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (Jack ve ark. 1984). Bu hastaların kliniğe ilk başvuru şikayetleri konuşma bozukluğu, dizatri ve apraksidir. Hastalık ilerledikçe dispraksi, duygusal değişiklikler, psikoz, tremor, ataksi, miyoklonus ve hatta ölümcül konvülsiyonlar gelişebilmektedir (Cunnar ve ark. 2004, Kovalik ve ark. 2009, Yokel ve ark. 2013). Diyaliz demansı üç farklı tipte izlenir: (i) böbrekler tarafından atılan diyalizatın Al ile kontaminasyonu sonucu gelişen form, (ii) nedeni bilinmeyen sporadik form ve (iii) böbrek yetmezliği olan çocuklarda diyalize bağlı olmadan (muhtemelen Al içeren ilaç ilişkili) gelişen pediatrik formdur (Chng ve ark. 2013). Renal Al birikimi hem glomerüler hem tübüler hücrelere zarar vererek nefrotoksisiteye yol açmaktadır (Rahimzadeh ve ark. 2022).

2.7.6. Sinir Sistemi

Al toksisitesinin nörolojik sonuçları arasında bellek bozukluğu, tremor, ataksi, koordinasyon bozukluğu, motor hareketlerde zayıflık, konuşma bozuklukları (dispraksi, disfazi, disfemi) ve miyoklonik nöbetler yer almaktadır. (Rahimzadeh ve ark. 2022)

Serbest formunda +3 değerlikli olan Al metali doğal olarak negatif yüklü ve oksijen verici ligandlara karşı yüksek afinite göstermektedir. Bu sebeple Al inorganik ve organik fosfatlar, karboksilat ve hidroksil grupları ile güçlü bağlar oluşturmaktadır. Fosfat grupları ile Al arasında bahsi geçen bu sıkı bağlanma durumunun özellikle DNA ve RNA gibi fosfat gruplarınca zengin moleküllerde fonksiyonel hasara yol açarak gen ekspresyonu ve translasyonunda bozukluklara sebep olduğu düşünülmektedir. ATP molekülü de DNA ve RNA gibi fosfat gruplarınca zengin olduğundan Al metalinin ATP'ye bağlanarak enerji

metabolizması üzerinde olumsuz etki gösterebileceği düşünülmektedir. Serbest Al^{+3} ; kalsiyum (Ca^{+2}), çinko (Zn^{+2}) ve sodyum (Na^{+}) gibi iyonlardan daha güçlü bir pozitif yüke ve daha küçük iyon çapına sahiptir. Bu sebeplerle Al, metal bağlayıcı aminoasitler ile birlikte fosforile formdaki aminoasitlere de güçlü şekilde bağlanabilmektedir. Bu durumun Al iyonunun bağlandığı aminoasitlerin oluşturduğu proteinlerde konformasyonel değişikliklere sebep olarak proteazlar tarafından yıkımını etkilemek suretiyle bu proteinlerin oligomerizasyonuna ve birikimine sebep olduğunu gösteren veriler mevcuttur (Kawahara ve ark. 2011).

Bahsedilen bulgulara rağmen kronik Al maruziyetinin çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde oynadığı role dair henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Buna karşın bazı araştırmacılar Alzheimer hastalığı (AH) (Kawahara ve ark. 2005), Parkinson hastalığı (PH) (Yasui ve ark. 1992), Guam tipi Parkinson-demans-amiyotrofik lateral skleroz kompleksi (Yoshimasu ve ark. 1980) ve diyaliz ensefalopatisi gibi çeşitli nörodejeneratif patolojileri Al toksisitesi ile ilişkilendirmektedir. Perl ve ark. (1982) amiyotrofik lateral skleroz (ALS), AH ve PH'den mustarib bireylerin post-mortem incelemelerinde beyin dokusunda yüksek Al seviyeleri tespit etmişlerdir (Perl ve ark. 1982).

AH ile Al toksisitesi arasındaki ilişki farklı mekanizmalar üzerinden izah edilmeye çalışılmıştır. AH'nin en belirgin nöropatolojik bulguları; beta-amiloid içeren plaklar ($A\beta$), hiperfosforile tau proteini içeren nörofibriler yumaklar (NFY), sinaptik fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres ve apoptozistir (Gupta ve ark. 2005, Seigny ve ark. 2016, Tatulian ve ark. 2022). Kronik Al maruziyetinin tavşanlarda nörofibriler birikime yol açtığı (Prema ve ark. 2016) ve hipokampüste AH'dekine benzer histopatolojik değişikliklere sebep olduğu, keza sıçanlarda hipokampus ve kortekste $A\beta$ birikimine eşlik eden öğrenme ve bellek bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir (Bilgic ve ark. 2018, Prema ve ark. 2016). Al'nin $A\beta$ üretimini ve agregasyonunu hızlandırdığı, $A\beta$ 'nın yapısal değişikliklerini indüklediği ve $A\beta$ oligomerlerinin oluşumunu artırdığı bilinmektedir (Wang ve ark. 2014). AH patolojisinde yer alan mekanizmaların Al toksisitesine maruz kalan sinir sisteminde artmış oksidatif stres aracılığıyla olduğu da düşünülmektedir (Yin ve ark. 2020). Bu kapsamda Al bileşiklerinin mitokondri, lizozomlar ve çekirdek gibi organellerin işlevlerini olumsuz yönde etkileyerek ROS üretimini artırdığı tespit edilmiştir. ROS hasarının özellikle mitokondride yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açarak mitokondriyal membran

potansiyelini (MMP) değiştirdiği ve nihayetinde hücresel haberleşme ve nörotransmisyonu bozduğu gösterilmiştir (Rahimzadeh ve ark. 2022).

Beyinde gri maddenin beyaz maddeye kıyasla yaklaşık iki kat fazla Al birikimine sahip olduğu gösterilmiştir (Kumar ve ark. 2009). Al'nin gri maddede daha fazla tespit edilmesi bu metalin nöronal hücre gövdesi ve özellikle hücre çekirdeğinde birikim sergilediğine dair hipotezi desteklemektedir (Exley ve ark. 2011).

Al çeşitli bilişsel bozukluklar ile ilişkilendirilen güçlü bir nörotoksindir (Amjad ve ark. 2015). Bu bozukluklara kognitif becerilerde azalma, bellek bozuklukları, davranış değişiklikleri ve nöropsikiyatrik anormallikler örnek verilebilir (Efosa ve ark. 2023). Al birikiminin uzaysal öğrenme ve bellek performansını zayıflattığı bildirilmiştir (de Jesús Ramírez-Altamirano ve ark. 2012). Kan-beyin bariyerini geçerek korteks, korpus kallozum ve hipokampus gibi önemli beyin alanlarında biriktiği bilinmektedir (Sethi ve ark. 2008). Beyinde Al birikimi sonucu gelişen toksisite olgusunun etkilediği moleküler mekanizmalar net olmamakla birlikte öne sürülen başlıca hipotezler şunlardır (Amjad ve ark. 2015): (i) yavaş ve hızlı aksonal taşımanın bozulması, (ii) inflamatuvar süreçlerin indüklenmesi, (iii) LTP'nin inhibisyonu ve (iv) sinaps yapısının bozulması.

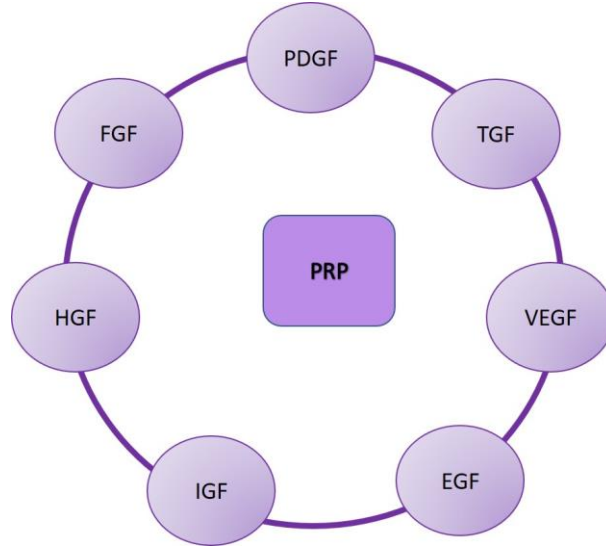
2.8. Trombositten Zengin Plazma

Periferik kanın ortalama %45'i şekilli elemanlar ve %55'i plazmadır (Hall ve ark. 2020). Kanın şekilli elemanlarının %93'ü eritrosit, %6'sı trombosit, %1'i ise lökositlerdir (Dhillon ve ark. 2012). 1842'de Fransız doktor Alfred Donné tarafından kanda eritrositler ve lökositler dışında bir yapı olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra Giulio Bizzozero tarafından da tespit edilen bu yeni yapılar “le piastrine del sangue”; yani “kanın plateletleri” [plate (tabak, disk şekilli) + -let (-cik, küçültme eki)] adı verilmiştir (Ghoshal ve ark. 2014, Mościcka ve ark. 2021). Pıhtılaşmadaki rollerinden hareketle trombositler olarak da adlandırılan plateletler çekirdeksiz, küçük (~1–4 µm), diskoid (3.0 x 0.5 µm) (Hall ve ark. 2020, Linden ve ark. 2013) yapıda hücre parçalarıdır. Trombositlerin çekirdeği olmamasına rağmen mitokondri, endoplazmik retikulum [trombositlerde yoğun tübüler sistem (YTS) olarak adlandırılır] golgi aparatı, mikrotübüller ve granüller (alfa ve yoğun granüller) gibi organel ve yapıları vardır (Ghalloussi ve ark. 2019, Yadav ve ark. 2017). Kemik iliğinde bulunan megakaryositler kan dolaşımına girdikten sonra özellikle kapillerlerden geçerken trombositlere parçalanır. Öncü hücreler olan megakaryositler günde 10¹¹ trombosit

üretiminden sorumludur (Ghalloussi ve ark. 2019, Hall ve ark. 2020). Trombositlerin kandaki normal değeri 150.000/ μ L ile 400.000/ μ L arasındadır (Arora ve ark. 2009). Trombositler şekil ve yüzey alanlarını dinamik olarak değiştirebilen karmaşık bir mikrotübül ve mikrofilaman (aktin ve miyozin) hücre iskeletine sahiptir. Bu dinamik yapıları sayesinde damar hasarı olduğunda aktive olarak hemostatik kaskada katılırlar (Ghoshal ve ark. 2014, Pietrzak ve ark. 2005).

Trombositlerin bilinen en iyi tanımlanmış fizyolojik rolü hemostaz sürecidir (Ferdous ve ark. 2015). Vasküler bütünlük bozulduğunda trombositler hasarlı damar endotelini algılar, aktive olur ve hem enflamatuvar hem de iyileşme süreçlerini başlatan büyüme faktörleri içeren granüllerini serbest bırakmak için bir araya kümelenirler (Alves ve ark. 2018).

Trombositler, protein depolanmasının ana bölgesi olan ve çeşitli rollere sahip granüller içerirler. Bu granüller, alfa-granüller ve yoğun (delta) granüllerdir (Yadav ve ark. 2017). Yoğun granüller, alfa-granüllerden daha az oranda bulunmaktadır (Blair ve ark. 2009). Delta granülleri trombosit agregatörlerini (adenozin difosfat, serotonin histamin, dopamin, kalsiyum) içerir (Arora ve ark. 2009, Everts ve ark. 2006). Alfa-granüller ise pıhtılaşma faktörleri, PDGF, TGF β , VEGF, IGF, FGF, EGF gibi çeşitli büyüme faktörleri ve diğer proteinleri depolanmaktadır (Malanga ve ark. 2014) (Şekil 2.5). Trombosit aktivasyonunu takiben granüller hücre membranına yaklaşarak yapışmaya başlar (degranülasyon). Bu sırada granül içerisindeki prekürsör proteinler (örn; PDGF, TGF- β vb.) aktif formlarına dönüşür. Granüler proteinler hücre dışına serbestlenerek hedef dokuları olan mezenkimal kök hücreler, osteoblastlar, fibroblastlar, endotel hücreleri ve epidermal hücrelerdeki transmembran reseptörlerine bağlanırlar (Arnoczky ve ark. 2011). Reseptör aktivasyonu ise hücre çoğalması, matriks oluşumu, osteoid üretimi ve kollajen sentezi gibi süreçleri uyarır (Dhurat ve ark. 2014).



Şekil 2.5: PRP'nin içerisinde bulunan yedi temel büyüme faktörü

2.8.1. Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF)

TGF, 1980'lerde Roberts ve Sporn tarafından böbrek hücrelerinde keşfedilmiştir. Daha sonra, TGF- β 'nın fibroblast büyümesini ve kollajen üretimini indüklediği, hücre çoğalmasını ise engellediği bulunmuş, böylece bu sitokinin ikili bir rolü olduğu kabul edilmiştir (Flanders ve ark. 1998, Kubiczkova ve ark. 2012). Devamında TGF- β 'nın hücre büyümesi ve farklılaşması, anjiyogenez, bağışıklık, hücre dışı matriks üretimi, hücre kemotaksisi, apoptozis ve hematopoez gibi çeşitli önemli hücre ve doku fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir. (Flanders ve ark. 1998). Keşfedilen diğer işlevleri ise olgun osteoblastlara farklılaşacak olan fibroblastların ve osteoblastik öncü hücrelerin göçünü ve mitogenezini düzenlemektir. Ayrıca yara iyileşmesi ve kollajen matrikste osteoblast birikimini de uyarmaktır (Everts ve ark. 2006).

TGF- β ; aktivinler, inhibinler, kemik morfojenetik proteinler (BMP'ler), büyüme ve farklılaşma faktörleri (GDF'ler), Müllerian inhibe edici madde (MIS) ve glial türevli nörotrofik faktör (GDNF) dahil olmak üzere yaklaşık 34 üyeli büyüme faktörlerinin bir üst ailesinin üyesidir (Chaudhury ve ark. 2009). TGF- β üst ailesinin birkaç üyesi (GDNF, aktivinler) sinir sisteminde de eksprese edilmektedir (Flanders ve ark. 1998). TGF- β doku onarımının ilk aşamalarında hasarlı dokuyu stabilize eder, lokal mezenkimal ve epitel hücrelerini göç etmeye, bölünmeye, kollajen ve matriks sentezini artırmaya yönlendirerek sonuçta fibröz bağ dokusu ve skar oluşumunu sağlar (Dhillon ve ark. 2012).

2.8.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve 2 (IGF-1 ve 2) 1957'de Salmon ve Daughaday tarafından “sülfasyon faktörü” olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1976 yılında Rinderknecht ve Humbe insan serumundan proinsülinin yapısına benzeyen iki aktif molekül izole etmiş ve bu maddeleri IGF-1 ve IGF-2 olarak adlandırmışlardır (Laron ve ark. 2001). IGF-1'in sentezi büyüme hormonu (GH) tarafından kontrol edilir ve en fazla karaciğerde sentezlenmektedir (Madathil ve ark. 2015). IGF-1'in biyolojik fonksiyonları, tirozin kinaz aktivitesine sahip reseptörüne [insulin benzeri büyüme faktörü reseptörü (IGF-1R)] bağlanması yoluyla düzenlenir. IGF-1'in IGF-1R'e bağlanmasından sonra birçok kinaz yolağı aktive olmaktadır. MSS'de aktive olan yolaklar içerisinde baskın olan fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yolağıdır. Bu yolağın aktivasyonu hücrede sağ kalım mekanizmalarını destekler (LLorens-Martin ve ark. 2009, Madathil ve ark. 2015).

IGF-1 beyinde ağırlıklı olarak nöronlarda eksprese edilmektedir. IGF-1 seviyeleri beyin gelişimi sırasında yüksektir ve yaşlanma ile birlikte düşer. IGF-1'in bilişsel işlevlerin gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Madathil ve ark. 2015). Travmatik beyin hasarı olan sıçanlara IGF-1 uygulamasının hem motor hem de kognitif bozuklukları azalttığı raporlanmıştır. (Wang ve ark. 2000). Tüm bunlara ek olarak IGF-1; oligodendrosit çoğalmasını, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını teşvik eder ve miyelin sentezini uyarır (Madathil ve ark. 2015). Aynı zamanda IGF1, öncü hücrelerin ve nöronların çoğalmasını ve hayatta kalmasını düzenleyerek hipokampal nörojenezi de modüle etmektedir. İlâveten uzaysal öğrenme, hafıza ve kaygı gibi hipokampüse bağlı fonksiyon ve davranışların modülasyonuna da katılmaktadır (LLorens-Martin ve ark. 2009).

2.8.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, 1979'da Harold D. Dvorak tarafından tümör kaynaklı bir vasküler geçirgenlik faktörü olarak tanımlanmıştır (Ribatti ve ark. 2019). VEGF için iki farklı reseptör sınıfı tanımlanmıştır: (i) reseptör tirozin kinaz ve (ii) reseptör olmayan tirozin kinaz (Bogaert ve ark. 2006). VEGF; endotel hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve vasküler geçirgenliğin ana düzenleyicisidir. Ek olarak korpus luteum gelişimi ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde de rol almaktadır (Sköld ve ark. 2000). Başlangıçta anjiyogenez ve vasküler geçirgenlik üzerindeki etkileriyle tanınmış olan VEGF daha sonra tümör anjiyogenezindeki

etkilerinin keşfedilmesiyle onkologların araştırma alanlarına dahil olmuştur (Ribatti ve ark. 2019). Anjiyogenezdeki rolü bevasizumab, sorafenib, ramusirumab gibi VEGF/VEGFR inhibitörlerinin çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılması imkanını sunmuştur (Bogaert ve ark. 2006, Ribatti ve ark. 2019).

Embriyonel gelişim sürecinde beyinde VEGF ekspresyonu yüksektir (Sköld ve ark. 2000). Beyinde vasküler yapının gelişiminden sorumlu olması VEGF'nin sinir sisteminin gelişimindeki rolüne dikkat çekmektedir. Öyle ki, hayvanlarda embriyo döneminde VEGF reseptör eksikliği ölümle sonuçlanmaktadır. Buna karşın VEGF'nin normalden fazla eksprese edilmesi durumunda ise embriyonik kalp gelişiminin bozulduğu ve kalp yetmezliğine bağlı ölümle sonuçlandığı gösterilmiştir (Bogaert ve ark. 2006).

2.8.4. Epidermal büyüme faktörü (EGF)

EGF 1960'larda Stanley Cohen'nin erkek farelerin submandibular tükürük bezlerinden izole ettiği bir protein olarak tanımlanmıştır (Boonstra ve ark. 1995). 1986'da EGF'nin hücre büyümesi ve gelişiminin düzenlenmesinde görevli bir büyüme faktörü olduğunun bulunması Stanley Cohen'e Nobel ödülü kazandırmıştır. Cohen çalışmasında EGF'nin epidermal büyümeyi ve keratinizasyonu artırdığını, epidermal hücrelerin proliferasyonunu uyardığını ve EGF'nin bu uyarıcı etkisinin diğer sistemik veya hormonal etkilere bağlı olmadığını göstermiştir (Cohen ve ark. 1981). EGF, reseptörüne bağlandıktan sonra hücre bölünmesini indükleyecek olan MAPK/ERK, AKT-PI3K ve PLC- γ 1-PKC yollarını da içeren bir dizi moleküler mekanizmayı başlatır (Wee ve ark. 2017).

2.8.5 Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

FGF, 1973 yılında hipofiz bezi homojenatlarında keşfedilmiştir. FGF, hem omurgalı hem omurgasız canlılarda eksprese edilen filogenetik açıdan korunmuş bir proteindir. Keşfinden bugüne 22 farklı FGF tanımlanmıştır. Başlangıçta yalnızca fibroblast proliferasyonunu destekleyen bir protein olarak görülmüşse de günümüzde doku tamiri ve rejenerasyonu üzerine etki gösteren bir büyüme faktörü olduğu anlaşılmıştır (Yun ve ark. 2010). FGF'nin reseptörü olan fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR'ler) hücre dışı, parakrin ve endokrin uyarıları tirozin fosforilasyonu yoluyla iletir. Parakrin FGF'ler esas olarak hücre gelişim ve onarımında görev alırken endokrin FGF'ler metabolik yollarda rol

oyunar. FGFR'lerin uyarılması; RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT, STAT ve PLCg sinyal yolları da dahil olmak üzere birçok farklı yolağı aktive eder (Itoh ve ark. 2014)

2.8.6. Hepatosit büyüme faktörü (HGF)

HGF ilk olarak 1984 yılında %70 hepatektomi uygulanmış sıçanların serumunda hepatotrofik bir faktör olarak tespit edilmiştir. In vitro deneyler ile bu faktörün DNA sentezini uyardığı görülmüş ve “hepatosit büyüme faktörü” veya “hepatotropin” adı verilmiştir (Nakamura ve ark. 2010). Ardından sıçan trombositlerinde ve devamında insan ve tavşan plazmasında izole edilmiştir (Nakamura ve ark. 2011).

1991 yılında HGF reseptörü olan c-MET tanımlanmıştır (Nakamura ve ark. 2011). HGF; epitel hücrelerinde, vasküler endotel hücrelerinde ve mezenkimal hücrelerde birçok fizyolojik işleve katılmaktadır. Rol aldığı fizyolojik işlevler arasında doku tamiri, metabolik homeostaz, hematopoez, epitelyal, endotelyal, mezenkimal mitogenez, ve insülin sentezi yer alır (Nakamura ve ark. 2010). HGF aynı zamanda hepatositler, böbrek epitel hücreleri, vasküler endotel hücreleri, kardiyak miyositler ve nöronlar da dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde güçlü antiapoptotik aktiviteye sahiptir (Kunio ve ark. 2004).

Özet olarak mitojenik, motojenik, morfojenik, antiapoptik ve büyüme inhibitörü olarak görev yapmaktadır (Kunio ve ark. 2004).

2.8.7. Trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF)

PDGF ilk olarak kan pıhtılaşması ile birlikte seruma salınan trombositlerin bir bileşeni olarak keşfedilmiştir (Schwab ve ark. 2008). Daha sonra bu faktör insan trombositlerinden izole edilmiştir (Kardas ve ark. 2020). PDGF, kemik iliğı megakaryositlerinde sentezlenir ve başlıca trombositlerin alfa-granüllerinde depo edilir (Kardas ve ark. 2020, Schwab ve ark. 2008). Bununla birlikte fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar, glial hücreler, enflamatuar hücreler, nöronlar ve diğer birçok hücre bu faktörü ihtiva eder (Kardas ve ark. 2020).

PDGF ailesi dört farklı gen tarafından kodlanan dört farklı izomerden (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C ve PDGF-D) oluşmaktadır. PDGF izomerleri için 2 farklı reseptör tanımlanmıştır (PDGFR- α ve PDGFR- β) ve ikisi de tirozin kinaz yolunu kullanır (Kovalenko ve ark. 2004). PDGF- α reseptör aktivasyonu; alveoler düz kas hücreleri ve

intestinal villus oluşumu, kıl folikülü, deri, testis, böbrek, akciğer ve oligodendrositlerin gelişimi için gereklidir. PDGF- β reseptörünün aktivasyonu ile erken hematopoez ve kan damarı oluşumu, damarlarda düz kas hücrelerinin gelişimi, böbrekte mezengial hücrelerin gelişimi düzenlenmektedir (Kardas ve ark. 2020, Pietras ve ark. 2003).

PDGF izoformları ve PDGF reseptörleri farklı nöron tiplerinde ve MSS'nin glial hücrelerinde eksprese edilir. Hücre kültürü çalışmaları PDGF'nin dopaminerjik nöronlar üzerinde nörotropik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. PDGF veya reseptörünün eksikliği ölümle sonuçlanırken aşırı aktivitesi ise tümör oluşumunu ve büyümesini destekler (Kardas ve ark. 2020, Schwab ve ark. 2008).

Tıp araştırmaları seyrini invaziv prosedürleri olabildiğince azaltıp fonksiyonel iyileşmeyi artıran tedavilerin geliştirilmesi yönüne doğru çevirmiştir (Anitua ve ark. 2007). Hem elde edilmesi kolay, ekonomik, verimli ve minimal invaziv prosedürleri içeren hem de morbid enfeksiyonu, immünolojik reddi önlemesiyle biyogüvenliliği yüksek ve çok yönlü olması ile PRP günümüz araştırmaları için oldukça merak uyandırmıştır (Anitua ve ark. 2007, Cole ve ark. 2010, Shen ve ark. 2009). PRP dolaşımında bulundukları seviyeden daha yüksek trombosit konsantrasyonunu içeren otolog veya allograft bir biyolojik ürün olarak tanımlanır (DeLong ve ark. 2011, Yan ve ark. 2020). PRP üretimi yüksek konsantrasyonlarda trombosit içeren kanın plazma ve bulutsu katman (buffy coat) kısmını ayırmak için kanın santrifüjlenmesini içerir (Cole ve ark. 2010, Shen ve ark. 2009). Trombositleri konsantre etme işlemi birbiri ardına iki set santrifüjleme gerektirir. İlk dönüş (sert dönüş) eritrositleri plazmadan ayırır. Plazma; trombositleri, lökositleri ve pıhtılaşma faktörlerini içerir. İkinci dönüş (yumuşak dönüş) birkaç eritrosit ile birlikte trombositleri ve lökositleri ayırır (Malanga ve ark. 2014).

Trombositten zengin plazma terimi ilk kez 1954 yılında Kingsley ve arkadaşları tarafından trombopeniden mustarib hastaların tedavisinde kullanılan trombosit konsantresini belirtmek için kullanılmıştır (Ehrenfest ve ark. 2013, Mościcka ve ark. 2021). 1960'lı yıllarda PRP ürünleri kan bankalarında depo edilmeye başlanmıştır. Matras, 1972'de PRP'yi ilk kez cerrahi bir işlemde kan homeostazını sağlamak amacıyla, 1975'de Oon ve Hobbs ilk kez rekonstrüktif cerrahide kullanmıştır (Mościcka ve ark. 2021). 1980'li yıllarda PRP, antiinflamatuvar ve hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle çene-yüz cerrahisinde kullanılmaya başlanmıştır (Cao ve ark. 2021). 1986'da Knighton ve ark. kronik ülser tedavisi için 2 aşamalı bir santrifüj prosedürü uygulanarak elde edilen ve "trombosit kaynaklı yara

iyileştirme faktörleri” (PDWHF) olarak adlandırılan bir ürünü kullanarak özgün bir klinik uygulama geliştirmişlerdir (Ehrenfest ve ark. 2013). Bununla beraber otolog PRP enjeksiyonu 1987 yılında Ferrari ve ark. tarafından bir kalp ameliyatında otolog transfüzyon kaynağı olarak kullanılmıştır (Mościcka ve ark. 2021). Knighton ve ark.ın PDWHF çalışmasına ithafen 1988 ve 1990’daki diğer makalelerde aynı tekniğe “PDWHF” adı verilmiştir. Birkaç yıl sonra, 1997’de Whitman ve ark. “trombosit jeli” olarak adlandırdıkları trombosit konsantresini ağız ve çene-yüz cerrahisinde kullanmışlardır. 1988 yılında Marx ve ark. maksillofasiyal kemik rekonstrüksiyonu sırasında trombosit zengin ürünün etkisi hakkındaki bir çalışmada “trombosit zengin plazma” (PRP) terimini kullanmışlardır (Ehrenfest ve ark. 2013). 1999 yılında Anitua PRP’nin plazmaferez sürecinde kemik rejenerasyonunu artırmak amacıyla kullanımı hakkında olumlu sonuçlarını yayınlamıştır (Anitua ve ark. 1999). Günümüzde PRP ortopedi, dermatoloji, diş hekimliği, doku mühendisliği, infertilite, jinekoloji, üroloji, kardiyovasküler cerrahi, oftalmoloji, rejeneratif tıp, ve nöroloji gibi birden çok alanda uygulanmaya başlanan biyolojik bir üründür (Allahveisi ve ark. 2020, Cao ve ark. 2021).

Klasik kullanımının yanı sıra MSS hasarı ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut vadeci sonuçlar verse de bu konudaki araştırmalar sınırlıdır. Cho ve ark. (2010) ve Wu ve ark. (2016) periferik sinir hasarında PRP tedavisinin sinir rejenerasyonunu desteklediğini bildirmişlerdir (Cho ve ark. 2010, Wu ve ark. 2016). Chen ve ark.ın (2018) çalışmalarında PRP uygulamasının spinal sinir yaralanmalarında nöronal rejenerasyonu ve anjiyogenezi artırdığı gösterilmiştir (Chen ve ark. 2018). Bayat ve ark. (2020) ise vasküler demans hastalarında PRP’nin bellek performansını artırdığını raporlamışlardır (Bayat ve ark. 2020). Trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin intranazal yoldan uygulandığı hayvanlarda deneysel Parkinson hastalığı gelişimine karşı nöroprotektif etki elde edildiği bildirilmiştir (Anitua ve ark. 2015). Fare transgenik Alzheimer hastalığı modelinde (APP/PS1) intranazal uygulanan trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin sinaptik kaybı azalttığı ve bilişsel fonksiyonlarda düzelme sağladığı raporlanmıştır. Aynı çalışmanın in vitro hücre kültürü kısmında ise A β düzeyinin, tau hiperfosforilasyonunun ve nörodejenerasyonun azaldığı bildirilmiştir (Anitua ve ark. 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden alınan Wistar albino cinsi, 9 haftalık, 54 adet erişkin (200-250 g) erkek sıçan kullanılmıştır. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 25/11/2022 tarih ve 2022/06-21 sayılı karar ile izin alınarak çalışma başlamıştır. Etik kurul onayı Ek-1'de verilmiştir. Hayvan deneylerinde deney hayvanı kullanım sertifikasına sahip araştırmacılar görev almıştır.

3.1 Deney Grupları ve Çalışma Planı

Standart laboratuvar koşullarında ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$, $\%55\pm 10$ bağıl nem), 12:12 saat (aydınlık:karanlık döngüsü) tutulan 34 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan deney prosedürlerinin uygulanacağı 4 gruba ayrıldı. Aynı laboratuvar koşullarında tutulan 20 adet erişkin Wistar albino cinsi erkek sıçan PRP eldesi için PRP donör grubunu oluşturdu. Bütün sıçanlar çalışmanın başlangıcından itibaren deneysel prosedür boyunca her gün, deneysel prosedür bitiminden sakrifikasyona kadar her hafta tartılarak vücut ağırlıkları ölçüldü. Çalışma süresince madde uygulamaları ve davranış deneyleri aynı saatlerde yapıldı.

Deneysel alüminyum toksisitesi modelinin tesisi amacıyla intraperitoneal (i.p) ve oral gavaj (p.o) yöntemleri ile alüminyum klorür (AlCl_3) uygulandı. PRP uygulaması kuyruk veni kullanılarak intravenöz (i.v) yoldan gerçekleştirildi. Buna göre deney grupları aşağıda belirtilen şekilde oluşturuldu (Şekil 3.1):

- Kontrol (n=7): 14 gün boyunca fizyolojik salin (1. ve 8. günlerde 0,5 mL, q.d., i.p. ve geri kalan 12 gün 0,5 mL, q.d., p.o.) ve fizyolojik salin (0,3 mL q.d., i.v) uygulandı.
- Alüminyum (Al) (n=9): 14 gün boyunca AlCl_3 (1.ve 8. günler 75 mg/kg, q.d., i.p. ve geri kalan 12 gün 150 mg/kg q.d., p.o.) ve fizyolojik salin (0,3 mL, q.d., i.v.) uygulandı.
- Alüminyum + PRP (Al+PRP): (n=9): 14 gün boyunca AlCl_3 (1.ve 8. günler 75 mg/kg, q.d., i.p. ve geri kalan 12 gün 150 mg/kg q.d, p.o.) ve PRP (0,3 mL PRP, q.d., i.v.) uygulandı.
- PRP (n=9): 14 gün boyunca fizyolojik salin (1. ve 8. günlerde, 0,5 mL, q.d., i.p. ve geri kalan 12 gün 0,5 mL, q.d., p.o.) ve beraberinde PRP (0,3 mL PRP, q.d., i.v.) uygulandı .
- PRP Donör (n=20): Ketamin/ksilazin (80/12 mg/kg) kombinasyon anestezisi altında kardiyak eksanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edilmiştir.

Al ve Al+PRP gruplarından 1'er denek ilaç uygulamaları esnasında genel durum bozukluğu (tüy dökme, postür kaybı, motor disfonksiyon, beslenememe) ve vücut kondisyon skorunun (Ullman-Culleré ve ark. 1999) sebat eder şekilde 3'ün altında izlenmesi nedeniyle kombinasyon anestezisi altında sakrifiye edildi. Kontrol ve Al+PRP gruplarından 1'er denek Morris su labirenti testinde aspirasyon asfiksisi yaşamaları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Modelin Oluşturulması ve PRP Uygulanması

3.2.1 Deneysel Alüminyum Toksisitesi Modelinin Oluşturulması

AlCl₃ enjeksiyonundan önce sıçanlar her gün tartılarak vücut ağırlıkları not edildi. Deneysel Al toksisitesi modelini oluşturmak için sıçanların vücut ağırlıkları her gün tartılarak not edildi. AlCl₃ (Merck, Almanya) hayvanların ölçülen vücut ağırlıklarına göre hesaplandı. Hesaplanan miktar hassas terazide tartıldı ve serum fizyolojik içerisinde manyetik karıştırıcı ile çözüldü. Çözelti her gün taze olarak hazırlandı. Deneysel Al toksisitesi modeli için uygulanan intraperitoneal enjeksiyonlar (salin [0,5 mL]) veya AlCl₃ ([75mg/kg]) olarak deneysel prosedürün birinci ve sekizinci gününde uygulandı. Oral gavaj (salin [0,5 mL] veya AlCl₃ [75mg/kg]) ise deneysel prosedürün geriye kalan 12 günü uygulandı (Çizelge 3.1).

3.2.2 PRP Hazırlığı

PRP donör grubundaki hayvanların her biri Ketamin/ksilazin (80/12mg/kg) kombinasyon anestezisi altında kardiyak eksanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Sodyum sitratlı (%3.2) tüplerde toplanan tam kan örnekleri 12°C'de 10 dakika boyunca 400 g'de santrifüje edilerek plazma ayrıldı. Buffy coat sınırı ve plazmanın alt 1/3'lük kısmı aspire edilerek 12°C'de 10 dakika 800 g'de santrifüje edildi. Ürünün üst yarısı atıldıktan sonra presipitat süspanse edildi (Şekil 3.1). Tam kan ve elde edilen ürünlerin trombosit sayımı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkezi Laboratuvarında bulunan Mindray BC-6800 otomatik Hematoloji Analizörü (Şekil 3.2) marifetiyle yapıldı. Trombosit sayısı açısından ≥ 2 kat zenginleştirilmiş (DeLong ve ark. 2011) ürünler deneysel uygulamada kullanılmak üzere -80°C'de dondurulmuştur. Trombosit aktivasyonu dondurma-çözme döngüsü yoluyla sağlandı (Julia ve ark. 2021). Buna göre dondurulmuş ürün kullanım

gününden bir gün önce çözöldü ve tekrar donduruldu. Kullanım gününde tekrar çözölerek oda sıcaklığına getirildi ve deneklere uygulandı.

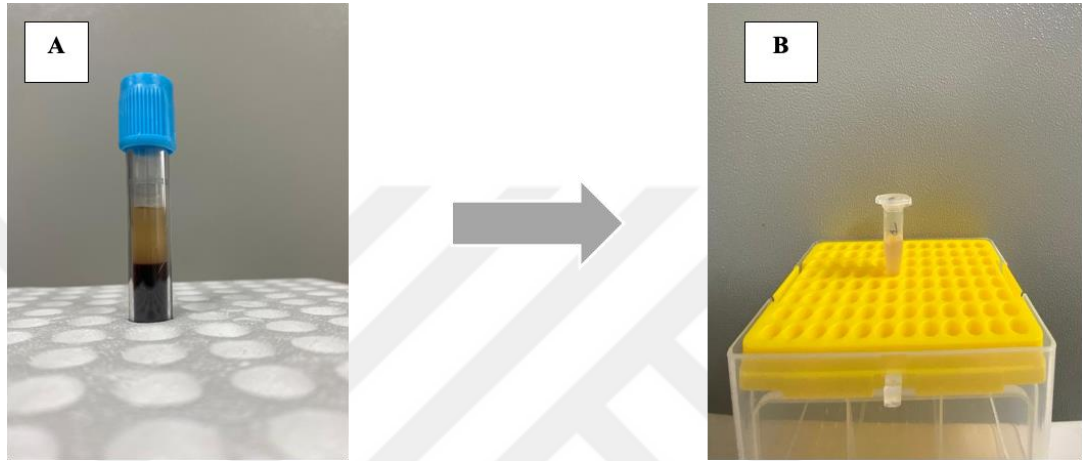
Çizelge 3.1: Gruplara göre deneysel model oluşturma planı. ✓ (Mavi renk): Kontrol, ✓ (Pembe renk): Alüminyum (Al), ✓ (Yeşil renk): Alüminyum+PRP (Al+PRP), ✓ (Kırmızı renk): PRP grubunu temsil etmektedir

Gün/ Uygulama	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Salin (i.p.)	✓ ✓							✓ ✓						
Salin (p.o.)		✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓		✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓
AlCl ₃ (i.p.)	✓ ✓							✓ ✓						
AlCl ₃ (p.o.)		✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓		✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓
Salin (i.v.)	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓
PRP (i.v.)	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓

3.2.3 PRP Uygulaması

İntravenöz PRP enjeksiyonundan önce enjeksiyon yapılacak her hayvanın kuyruğundan lanset ile tek damla kan lam yüzeyine damlatıldı. Kan örneğinin üzerine uygulanacak olan PRP örneği damlatıldı ve iki materyal lanset ile karıştırıldı. Sonucunda alıcı kan örneğinde oluşabilecek aglütinasyon kontrol edildikten sonra enjeksiyonlara geçirildi (Şekil 3.3). İntravenöz enjeksiyonlar için 10×10×25 boyutlarında bir rodent kısıtlama aparatı kullanılmıştır. Aparat, şeffaf pleksiglas bir kare prizması şeklindedir. Prizmanın her bir yüzeyinde hayvanın rahat nefes alabilmesi için delikler mevcuttur. Prizmanın kare yüzeyleri ortasından sıçanın kuyruğunun çıkartılabilmesi için açılır/kapanır bir kapak bulunmaktadır. Kısıtlama aparatına yerleştirilen sıçanın kuyruğu açılır/kapanır

kapakta bulunan delikten çıkartıldıktan sonra kuyruk, 40 °C sıcaklıkta sabit tutulan sıcak su banyosuna bırakıldı ve 3 dakika boyunca kuyruk lateral venlerinin sıcak etkisiyle dilatasyonu amacıyla bekletildi. Süre sonunda kuyruk kontrol edildi ve distal kesimden iki lateral venden birine intravenöz 30 gauge enjektör ucu kullanılarak 0,3 mL hacimde enjeksiyon yapıldı (Şekil 3.4). İlgili her deneğe ortalama 6 kat zenginleştirilmiş PRP enjekte edilmiştir.



Şekil 3.1. A: (%3.2) sitrat bulunan tüpe alınan kan örneklerinin ilk santrifüj aşamasından sonraki görüntüsü. **B:** İkinci santrifüj sonrası elde edilen ürün.

3.3. Davranışsal ve Bilişsel Testler

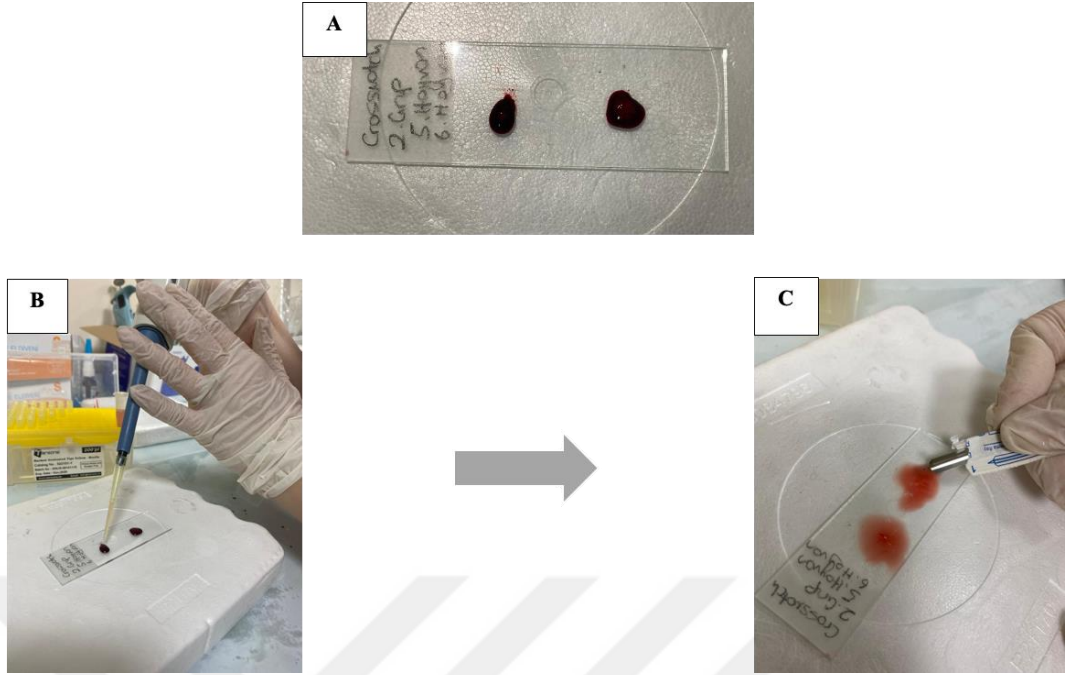
Deneklerin enjeksiyonu bittikten sonra davranışsal ve bilişsel değişimlerin tayini amacıyla lokomotor aktivite (açık alan testi), anksiyete benzeri davranış (aydınlık/karanlık kutu testi), algısal bellek (yeni nesne tanıma testi) ve uzaysal belleğin (yeni nesne tanıma ve Morris su labirenti testleri) değerlendirilmesi amacıyla bir test bataryası tatbik edildi.



Şekil 3.2: Mindray BC-6800 Otomatik Hematoloji Analizörü

3.3.1. Açık Alan Testi

Açık alan testi başlıca lokomotor aktiviteyi değerlendirmek maksadıyla kullanılmıştır. Bu testte toplam kat edilen mesafe, iki ayak üzerinde kalkma, temizlenme gibi davranış parametreleri incelenir (Gould ve ark. 2009). Tavanı açık, opak duvarlı küp (70x70x70 cm) şeklindeki açık alan aparatına teker teker bırakılan deneklerin 5 dakika süresince serbest hareketlerine izin verildi. Küpün açık tavanını gören bir kamera ile video kaydı alındı. Deneklerin istemli hareketleri esnasında kat ettikleri toplam mesafe lokomotor aktivite belirteci olarak kullanıldı (Nakagawa ve ark. 2020). Tâli bulgular olarak, taranma (grooming; anksiyete benzeri davranış) ve iki ayağı üzerinde kalkma (rearing; eksploratif davranış) sayıları not edildi. Her denekten sonra sıradaki deneğe geçilmeden önce olfaktör ipuçlarını uzaklaştırmak amacıyla %70 etanol ile aparat temizlendi (Şekil 3.5, 3.6).



Şekil 3.3 : Çapraz karşılaştırma görüntüsü. A: Deneklerin kuyruğundan lanset yardımı ile alınan kan örneği. B: Kan örnekleri ile karşılaştırılan PRP örneği. C: Çapraz karşılaştırmada aglütinasyon gelişmeyen bir örneğe ait görsel

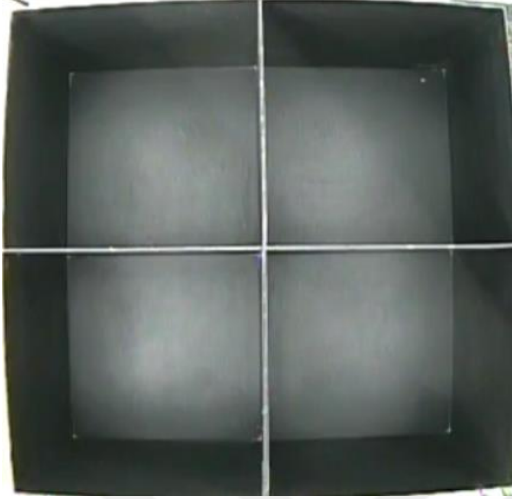


Şekil 3.4 : PRP uygulaması için oluşturulan kısıtlama düzeneği

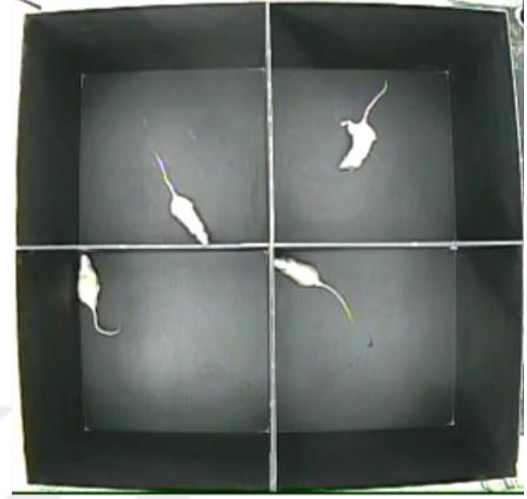
3.3.2. Aydınlık/Karanlık Kutu Testi

Aydınlık/karanlık kutu testi kemirgenlerin saklanma, aydınlık alandan kaçma, keşif davranışları, değişen ortamlara verdikleri stres yanıtı gibi davranışlarına dayanmaktadır. Bu test anksiyolitik ve/veya anksiyojenik etkileri değerlendirmek için uygulanmaktadır (Bourin ve ark. 2003). Aydınlik/karanlık kutu testine ait deney aparatı, dört tarafı ve tavanı siyah opak polikarbondan yapılmış karanlık bir bölme (25 cm x 20,5 cm) ile şeffaf, renksiz polikarbondan yapılmış ve tavanı açık aydınlık bir bölmeden (39,5 cm x 25 cm) oluşmaktadır. Aydınlik ve karanlık alanlar arasında bir kapı (8 cm x 10 cm) bulunmaktadır.

Kutunun vertikal düzlemde üstüne ışık kaynağı konularak aydınlık bölümün ışık şiddetinin 150 lux, karanlık bölümün ise 3 lux olması sağlanmıştır.

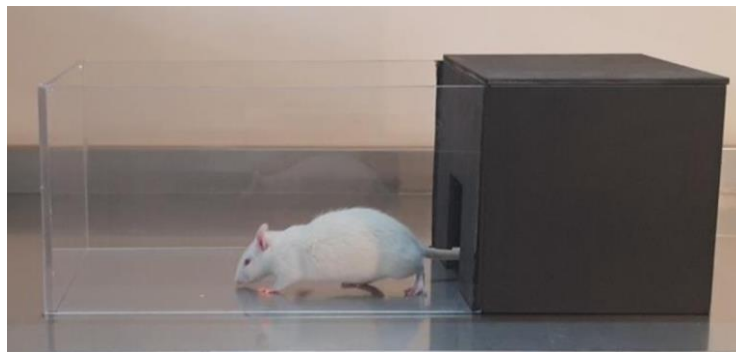


Şekil 3.5: Açık alan testi aparatı



Şekil 3.6: Açık alan testinin gerçekleştirildiği andan bir görüntü

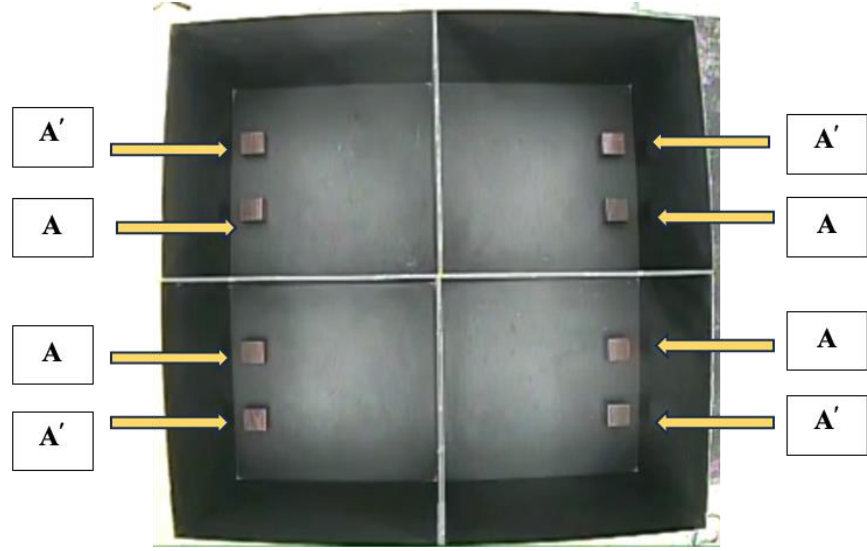
Her denek, burunları kutuların kesişim noktasının tersi yöne bakacak şekilde deney aparatının aydınlık bölümünün ortasına yerleştirildi. Tüm denekler teker teker deney alanına bırakıldı ve 10 dakika süresince serbest hareketlerine müsaade edildi. Deney düzeneği vertikal ve horizontal düzlemlere yerleştirilen kameralar ile kayıt altına alındı. Hayvanların aydınlık bölmede geçirdikleri süre, bölmeler arasındaki geçiş sayısı ve testin başlangıcından itibaren, her iki bölmede iki ayağı üzerinde kalkma süresi, karanlık bölmedeki temizlenme davranışı süresi parametreleri değerlendirildi. Her deney sonrası sıradaki deneğe geçilmeden önce olfaktör ipuçlarını uzaklaştırmak amacıyla aparat %70 etanol ile temizlendi (Miller ve ark. 2011, Pertwee ve ark. 2018, Rojas ve ark. 2018)(Şekil 3.7).



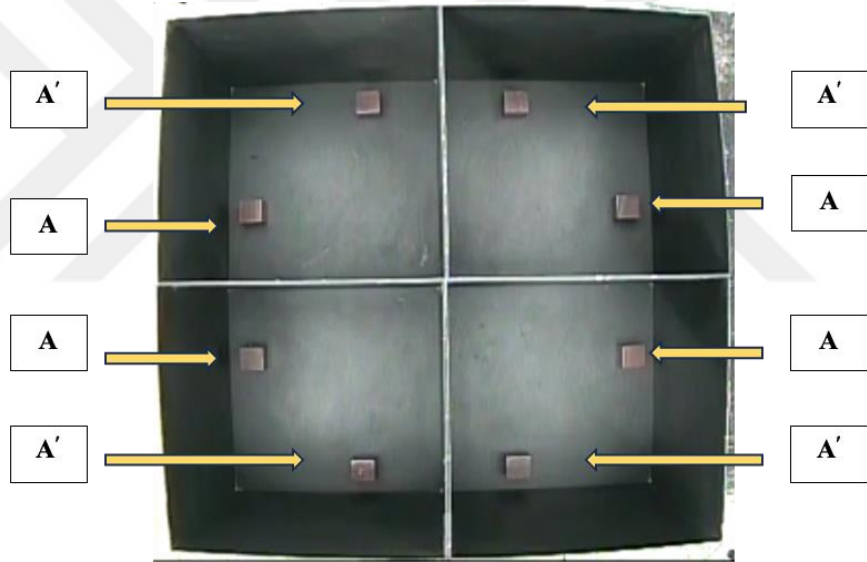
Şekil 3.7 : Aydınlık/karanlık kutu test aparatı

3.3.3. Yeni Nesne Tanıma Testi

Rodentlerin yenilik (novelty) yanıtlarına dayanan “yeni nesne tanıma testi”, nesne tanıma ve nesne konumu görevleriyle, sırasıyla uzaysal ve algısal belleğin değerlendirilmesi maksatlarıyla kullanılabilmektedir (Braid ve ark. 2013, Levin ve ark. 2011, Lueptow ve ark. 2017). Yukarıda izah edilen açık alan testi aparatı içerisinde yürütülen test dört aşamadan oluşmaktadır. Her aşama bir fazı ifade etmekte olup, her bir fazın arasında 24 saat bulunmaktadır. Yeni nesne tanıma testinin ilk aşaması stres faktörünün bilişsel beceriler ile karışmasını önlemek maksadıyla gerçekleştirilen alıştırma (habitüasyon) safhasıdır. Bu doğrultuda denekler, içerisinde nesne bulunmayan aparatta 10 dakika süreyle serbest bırakıldılar. İkinci aşama ise deneklerin nesneler ile tanıştırıldığı (familiarizasyon) öğrenme fazını (N1) oluşturmaktadır. Öğrenme fazına ait olan bu safhada test alanına özdeş iki nesne (A ve A') simetrik şekilde yerleştirildikten sonra denekler deney alanına teker teker bırakılarak 5 dakika süreyle serbest hareketlerine izin verildi (Şekil 3.8). 24 saat sonra nesne konumu görevi yoluyla uzaysal belleğin araştırıldığı safhada (N2) A nesnesi sabit durumda iken A' nesnesi A nesnesi ile çapraz duracak şekilde konumlandırıldı ve 5 dakika süreyle keşfe müsaade edildi (Şekil 3.9). Bundan 24 saat sonra nesne tanıma görevi aracılığıyla algısal belleğin değerlendirildiği safhada (N3) A nesnesi yerinde sabit iken A' nesnesi kaldırılarak yerine B nesnesi, A' nesnesinin N1 safhasındaki yerine konuldu (Carey ve ark. 2009) (Şekil 3.10). Deneklerin nesnelere dokunma, koklama ve uzanma eylemleri “ilgi” olarak not edildi. Nesnenin üstüne çıkma, nesneden bağımsız sabit durma halleri ise ilgi eylemi skorlamasına dahil edilmedi. N1 safhasında nesneler arasındaki ilgiyi araştıran fark skoru ve N2 safhasında uzaysal belleği, N3 safhasında algısal belleği değerlendiren tanıma indeksi verileri değerlendirildi. Her deney sonrası sıradaki deneğe geçilmeden önce olfaktör ipuçlarını uzaklaştırmak amacıyla kullanılan test aparatı %70 etanol ile temizlendi.



Şekil 3.8 : Yeni nesne tanıma testi aparatındaki birinci öğrenme seansının görüntüsü



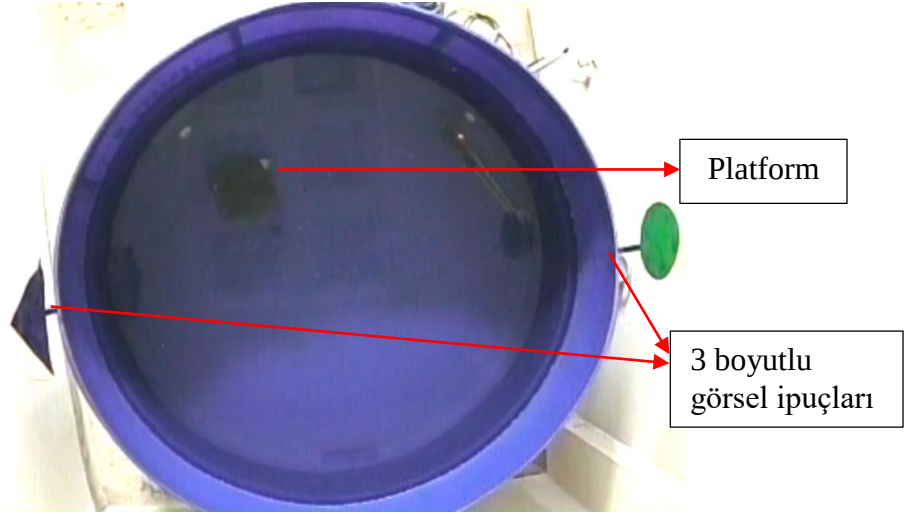
Şekil 3.9: Yeni nesne tanıma testi aparatındaki ikinci öğrenme seansının görüntüsü



Şekil 3.10 : Yeni nesne tanıma testi aparatındaki test fazının görüntüsü

3.3.4. Morris Su Labirenti Testi

Morris su labirenti testi uzaysal öğrenme belleği değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Öğrenme ve “probe” aşamalarından oluşmaktadır. Ilık ($25 \pm 1^\circ\text{C}$), gıda boyasıyla (KRK, siyah gıda boyası) opaklaştırılmış su dolu (zeminden 75 cm) dairesel (150 cm çap) havuzun sanal olarak ayrılan dört çeyreğinden birine su seviyesinin 1 cm altında kalacak ve yüzey düzleminden görülmeyecek şekilde 10 cm çaplı dairesel bir kaçış platformu yerleştirildi ve deneklerin platform kadranı haricindeki yön veya kadranslardan suya bırakılarak, havuz etrafına yerleştirilen görsel ipuçları yardımıyla 60 saniye boyunca kaçış platformunu bulmaları beklendi. Platformu bulan deneklere görsel ipuçlarını gözlemlemeleri için 30 saniye süre tanındı. Platformu 60 saniye içerisinde bulamayan denekler ise araştırmacı tarafından platform üstüne yönlendirildi 30 saniye gözlem süresi için yalnız bırakıldı. Bahsedilen öğrenme alıştırmaları her denek için günde 4 kez uygulandı. Alıştırmalardan oluşan günlük her öğrenme seansı video kamera ile kaydedildi. Deneklerin platformu bulma sürelerinin plato çizmesi veya müdahale grupları ile kontrol grubu arasında platformu bulma süresi açısından istatistikî fark oluşması halinde son öğrenme seansından sonraki gün bellek seansı uygulandı. Bu bağlamda denekler 6 gün öğrenme seansına tabii tutuldu. Ertesi gün bellek seansında (“probe”) platform kaldırılarak deneklerin, kadranslarda harcadıkları süre, kadranslarda kat ettikleri mesafe bellek performansının belirteci olarak değerlendirildi (Şekil 3.11, 3.12, 3.13) (Nunez ve ark. 2008) (Çizelge 3.2).



Şekil 3.11 : Morris su labirenti testi aparatının renklendirmeden önceki görüntüsü



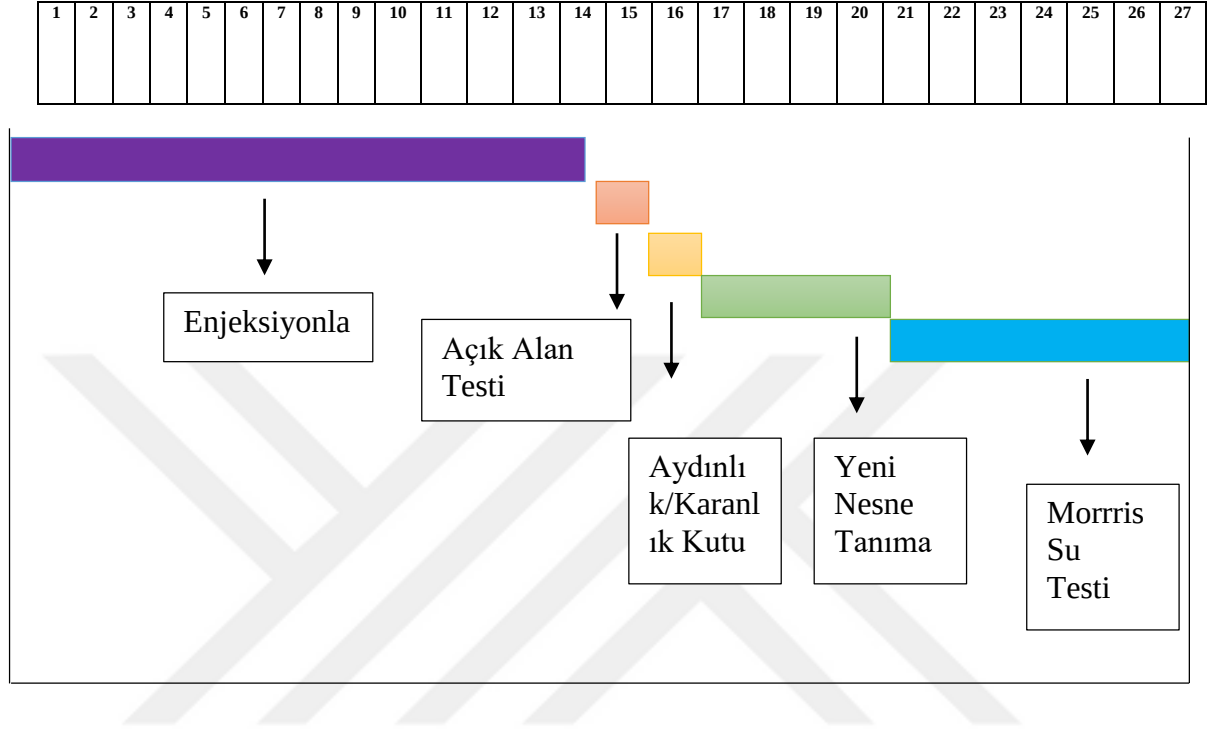
Şekil 3.12 : Morris su labirenti testinin deney anından bir görüntü

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen davranışsal verilerin analizi kantitatif verilerin istatistiksel analizi ve grafik çizimleri GraphPad Prism programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veri setlerinin normal dağılıp dağılmadığının belirlenmesi amacıyla normalite testi kullanıldı. Normal dağılım göstermediği belirlenen veriler gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis ve post hoc Dunn testi, normal dağılım gösterdiği belirlenen veriler için tekrarlı tek yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için median, çeyrekler arası

genişlik, ortalama $\pm$ standart tablolarla gösterildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

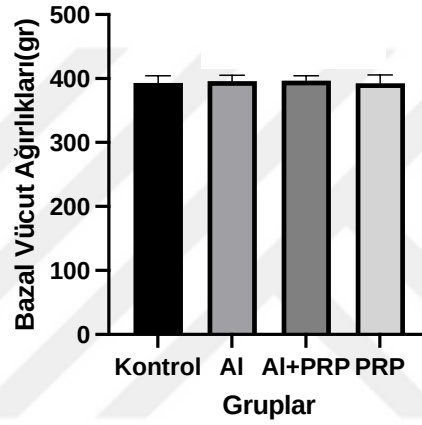
Çizelge 3.2 : Zaman Çizelgesi



4.BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlıkları

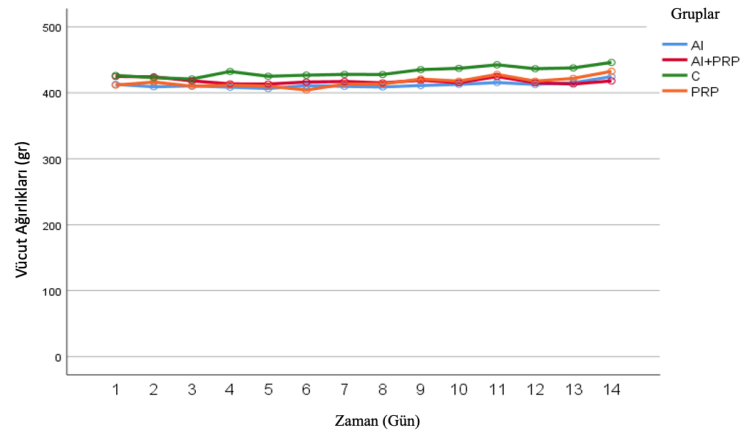
Gereç ve yöntem bölümünde de belirtildiği gibi deneysel enjeksiyonları gerçekleştireceğimiz hayvanlar randomize dört gruba ayrıldı. Grupların başlangıç ağırlıkları benzerdi ($p > 0.05$) (Şekil 4.1) (Çizelge 4.1). Grupların tamamı deneysel süreç boyunca her gün tartılmıştır. Deney sonunda grupların vücut ağırlıkları benzer olduğu bulunmuştur ($p > 0.05$) (Şekil 4.2)(Çizelge 4.2).



Şekil 4.1 : Grupların bazal vücut ağırlıkları ölçümü

Çizelge 4.1 : Grupların bazal vücut ağırlıkları ölçümü

	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	393,33	396,10	396,67	392,80
Std.Hata	11,23	8,97	7,80	12,88



Şekil 4.2 : Grupların deney boyunca ölçülen vücut ağırlıkları

Çizelge 4.2 : Grupların deney boyunca ölçülen vücut ağırlıkları

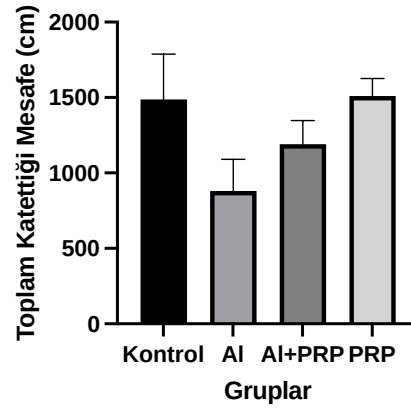
	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	431,80	412,07	417,73	416,36
Std. Hata	12,68	12,03	12,68	12,03

4.2. Davranış Testleri

4.2.1. Açık Alan Testi

Lokomotor aktiviteyi ve anksiyeteyi belirlemek için yapılan bir davranış testidir. Locomotor aktiviteyi değerlendirmek için toplam katedilen mesafe parametresi kullanılmıştır. Gruplar toplam katettikleri mesafe açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$) (Şekil 4.3) (Çizelge 4.3).

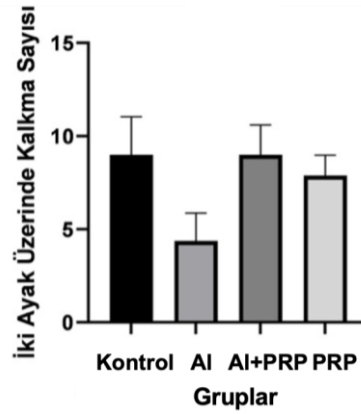
Açık alan testi kapsamında anksiyete parametrelerini değerlendirmek için iki ayak üzerine kalkma ve temizlenme sayısı verileri kullanılmıştır. İki ayak üzerine kalkma sayısı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$) (Şekil 4.4) (Çizelge 4.4). Anksiyete parametrelerinden bir diğeri olan temizlenme sayısı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. ($p > 0.05$) (Şekil 4.5) (Çizelge 4.5).



Şekil 4.3 : Açık alan testinde toplam katedilen mesafe ($p>0.05$)

Çizelge 4.3 : Açık alan testi toplam katedilen mesafe

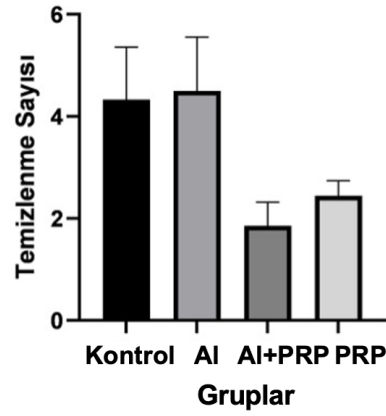
	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	1488	881,1	1111	1511
Std. Hata	300,4	210	180,1	114



Şekil 4.4 : Açık alan testinde iki ayak üzerine kalkma ($p>0.05$)

Çizelge 4.4 : Açık alan testi iki ayak üzerine kalkma

	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	9	4,37	9	7,88
Std. Hata	2,04	1,49	1,58	1,09



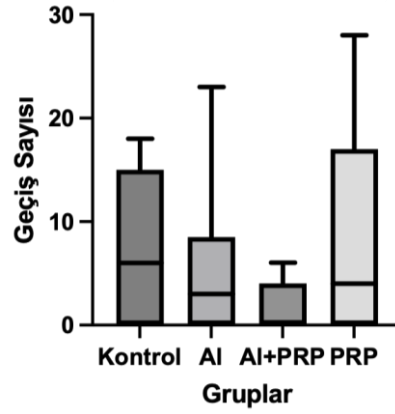
Şekil 4.5 : Açık alan testinde temizlenme ($p > 0.05$)

Çizelge 4.5 : Açık alan testi temizlenme

	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	4,33	4,5	1,85	2,44
Std. Hata	2,5	1,05	0,45	0,29

4.2.2. Aydınlik/ Karanlık Kutu Testi

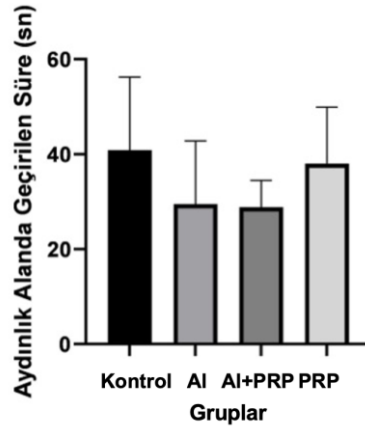
Deney kapsamında anksiyolitik veya anksiyojenik etkileri değerlendirmek amacıyla yapılan bu testte, bölmeler arası geçiş sayısı, aydınlık bölmede geçirilen süre, aydınlık ve karanlık bölmede iki ayak üzerine kalkma süresi ve karanlık bölmede temizlenme süresi parametreleri değerlendirilmiştir. Gruplar arasında bölmeler arası geçiş sayısının değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ($p > 0.05$) (Şekil 4.6) (Çizelge 4.6). Aydınlik alanda geçirilen zaman değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$) (Şekil 4.7) (Çizelge 4.7). Gruplar arasında karanlık ve aydınlık alanlarda iki ayak üzerine kalkma davranışının süresi değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$)(Şekil 4.8, 4.9)(Çizelge 4.8, 4.9). Karanlık alanda gerçekleşen temizlenme davranışının süresi gruplar arasında değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$) (Şekil 4.10) (Çizelge 4.10).



Şekil 4.6: Aydınlik/karanlık kutu testi bölmeler arası geçiş sayısı ($p > 0.05$)

Çizelge 4.6: Aydınlik/karanlık testi bölmeler arası geçiş sayısı

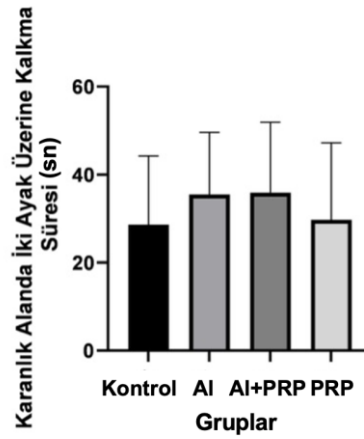
Ortalama ± Std. Hata [Median (25-75%)]	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Geçiş Sayısı	6.28 ± 3.03 [0 (0-14)]	3.25 ± 1.20 [3 (0-6.25)]	2 ± 0.97 [0 (0-4)]	11.38 ± 3.92 [6 (4-24.75)]



Şekil 4.7 : Aydınlik/karanlık kutu testi aydınlık alanda geçirilen süre ($p > 0.05$)

Çizelge 4.7 : Aydınlik/karanlık kutu testi aydınlık alanda geçirilen süre

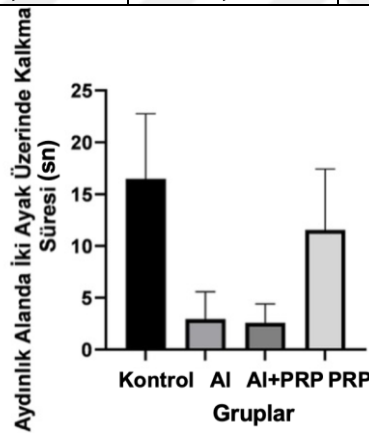
	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	40,89	29,48	28,81	38,04
Std. Hata	15,36	13,29	5,690	11,88



Şekil 4.8 :Aydınlık/karanlık kutu testi karanlık alandaki iki ayak üzerine kalkma ($p > 0.05$).

Çizelge 4.8: Aydınlık/karanlık kutu testi karanlık alandaki iki ayak üzerine kalkma

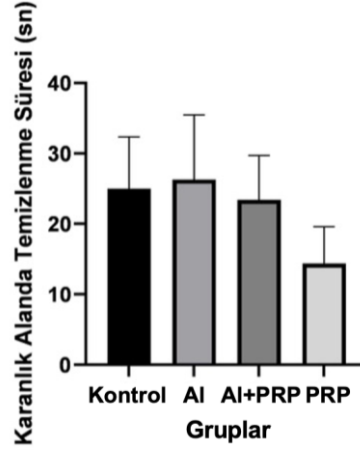
	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	28,64	35,51	35,92	29,71
Std. Hata	6,37	4,33	6,04	5,84



Şekil 4.9 :Aydınlık/karanlık kutu testi aydınlık alandaki iki ayak üzerine kalkma ($p > 0.05$).

Çizelge 4.9: Aydınlık/karanlık kutu testi aydınlık alandaki iki ayak üzerine kalkma

	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	16,48	2,95	2,59	11,55
Std. Hata	6,28	2,61	1,81	5,87



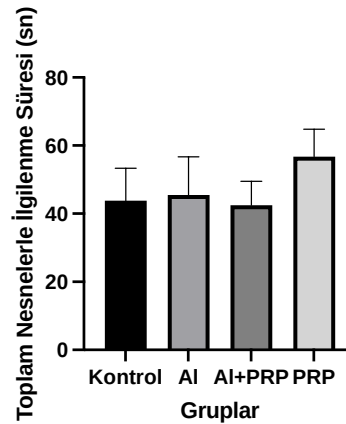
Şekil 4.10 :Aydınlık/karanlık kutu testi karanlık alandaki temizlenme ($p > 0.05$)

Çizelge 4.10 : Aydınlık/karanlık kutu testi karanlık alandaki temizlenme

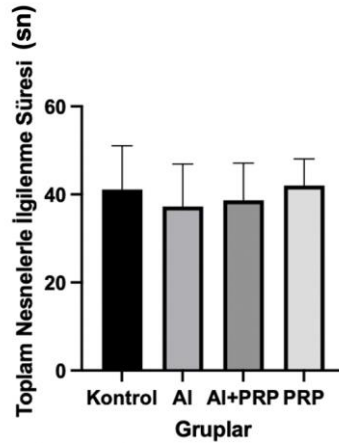
	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	25,01	26,33	23,46	14,37
Std. Hata	7,35	9,15	6,24	5,20

4.2.3 Yeni Nesne Tanıma Testi

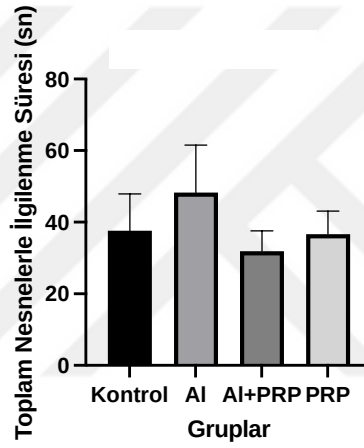
Uzaysal ve algısal belleği değerlendirmek amacıyla yapılan bu test, alıştırma, öğrenme (2 aşama) ve test aşamalarından oluşan 4 gün süren bir davranış testidir. Testin sonuçlarını değerlendirmek için nesnelerle toplam ilgilenme süresi, fark skoru ve tanıma indeksi parametreleri kullanılmıştır. Nesnelerle toplam ilgilenme süresi verileri değerlendirildiğinde gruplar arasında öğrenme fazlarında ve test fazında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 4.11, 4.12, 4.13) (Çizelge 4.11).



Şekil 4.11 : Yeni nesne tanıma testinde (N1) toplam nesnelerle ilgilenme süresi ($p > 0.05$)



Şekil 4.12 : Yeni nesne tanıma testinde (N2) toplam nesnelerle ilgilenme süresi ($p > 0.05$)

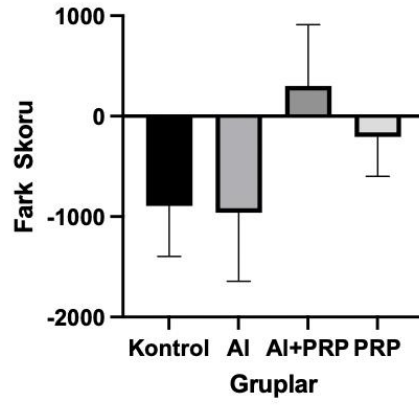


Şekil 4.13 : Yeni nesne tanıma testinde (test fazı) toplam nesnelerle ilgilenme süresi ($p > 0.05$)

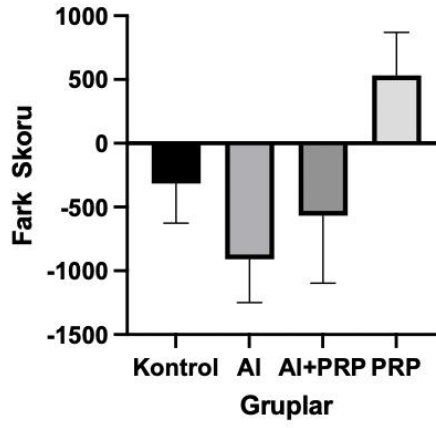
Çizelge 4.11 : Yeni nesne tanıma testinde toplam nesnelerle ilgilenme süresi

	N1		N2		N3	
	Ortalama	Std. Hata	Ortalama	Std. Hata	Ortalama	Std. Hata
Kontrol	43,82	9,53	41,13	9,94	37,65	10,27
AI	47,11	11,30	37,27	9,67	48,30	13,25
AI+PRP	47,47	5,56	38,69	8,41	31,87	5,69
PRP	61,48	7,01	41,97	6,06	36,67	6,42

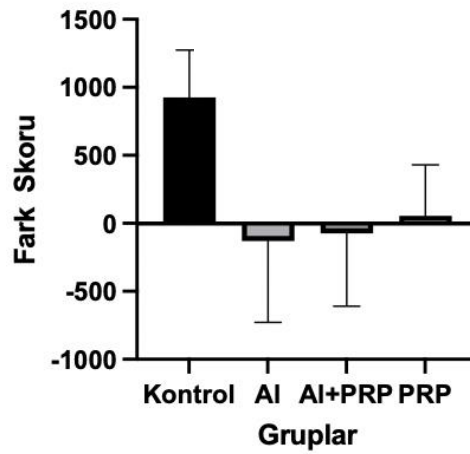
Fark skoru değerlendirildiğinde testin N1,N2 ve test fazında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 4.14, 4.15, 4.16) (Çizelge 4.12).



Şekil 4.14: Yeni nesne tanıma testinde (N1) fark skoru ($p > 0.05$)



Şekil 4.15: Yeni nesne tanıma testinde (N2) fark skoru ($p > 0.05$)

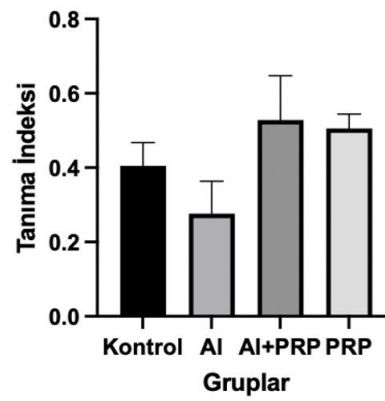


Şekil 4.16: Yeni nesne tanıma testinde (test fazı) fark skoru ($p > 0.05$)

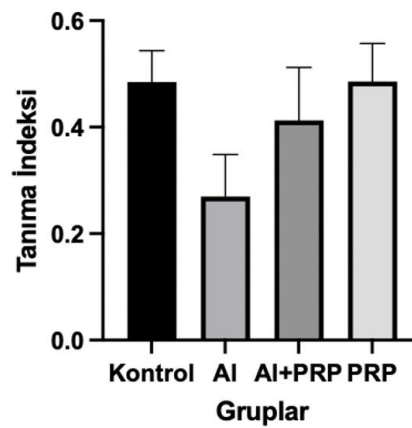
Çizelge 4.12 : Yeni nesne tanıma testinde fark skoru

	N1		N2		N3	
	Ortalama	Std. Hata	Ortalama	Std. Hata	Ortalama	Std. Hata
Kontrol	-894	501,7	-315,2	311,7	925,8	347,5
AI	-960,5	684	-910,9	340	-129,5	599,3
AI+PRP	-302	608,9	-567,3	530,1	-73	537,1
PRP	-207,1	392,1	532,2	336,5	54,78	376,5

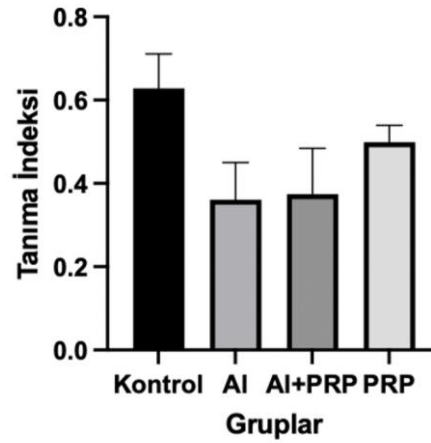
Tanım indeksleri verileri değerlendirildiğinde ise testin N1, N2 ve test fazında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$) (Şekil 4.17, 4.18, 4.19) (Çizelge 4.13).



Şekil 4.17: Yeni nesne tanıma testinde (N1) tanım indeksi ($p > 0.05$)



Şekil 4.18: Yeni nesne tanıma testinde (N2) tanım indeksi ($p > 0.05$)



Şekil 4.19: Yeni nesne tanıma testinde (test fazı) tanıma indeksi ($p > 0.05$)

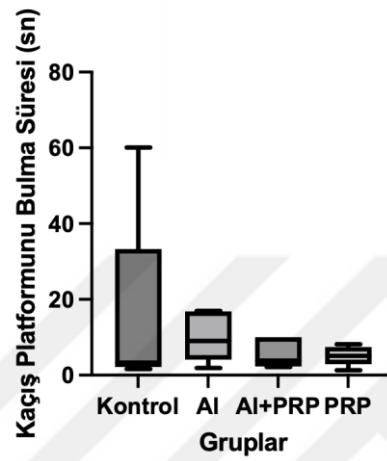
Çizelge 4.13 : Yeni nesne tanıma testinde tanıma indeksi

	N1		N2		N3	
	Ortalama	Std. Hata	Ortalama	Std. Hata	Ortalama	Std. Hata
Kontrol	0,40	0,06	0,48	0,05	0,62	0,08
AI	0,27	0,08	0,27	0,07	0,36	0,08
AI+PRP	0,52	0,11	0,41	0,09	0,37	0,1
PRP	0,50	0,03	0,48	0,07	0,49	0,04

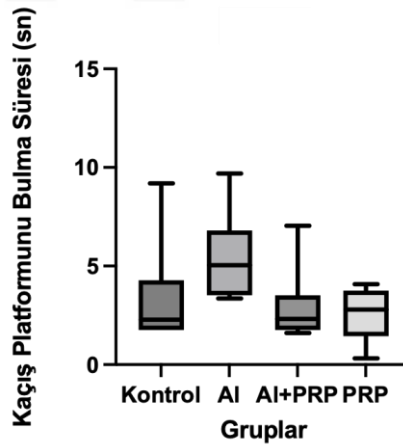
4.2.4 Morris Su Labirenti Testi

Uzaysal belleği ve hafızayı değerlendirilmek için kullanılan Morris su labirenti testi kapsamında öğrenme seanslarındaki kaçış gecikmesi süresi gruplar arasında karşılaştırıldığında öğrenme seanslarının ilk dört gününde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 4.20, 21, 22, 23). Öğrenme seanslarının beşinci gününde PRP grubunun kaçış platformunu bulma süresi AI grubuna göre anlamlı biçimde azalmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 4.24). Son öğrenme seansı olan altıncı günde ise kontrol grubu ve PRP grubunun kaçış platformunu bulma süresi AI grubunun kaçış platformunu bulma süresine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azdır ($p < 0.05$) (Şekil 4.25) (Çizelge 4.14). Probe aşaması verileri değerlendirildiğinde ise AI grubunun ortalama yüzülen mesafesi kontrol grubuna göre anlamlı biçimde azdır ($p < 0.05$). Aynı zamanda AI+PRP grubunun ortalama yüzülen mesafesi hem kontrol grubuna göre ($p < 0.005$) hem de PRP grubuna göre

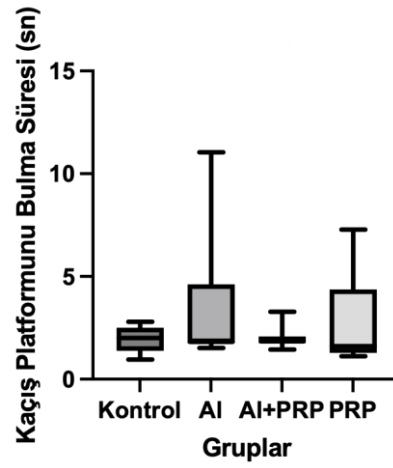
anlamlı biçimde azdır ($p < 0.05$) (Şekil 4.26) (Çizelge 4.15) . Gruplar arası hedef kadranda geçirilen süre değerlendirildiğinde ise AI grubunun hedef kadranda geçirdiği süre kontrol ve PRP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azdır ($p < 0.05$). Aynı zamanda AI+PRP grubunun da kontrol grubuna göre hedef kadranda geçirdiği süre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azdır ($p < 0.05$) (Şekil 4.27) (Çizelge 4.16).



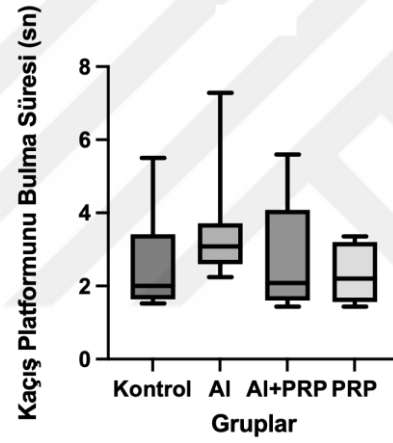
Şekil 4.20: Morris su labirenti testi 1.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi



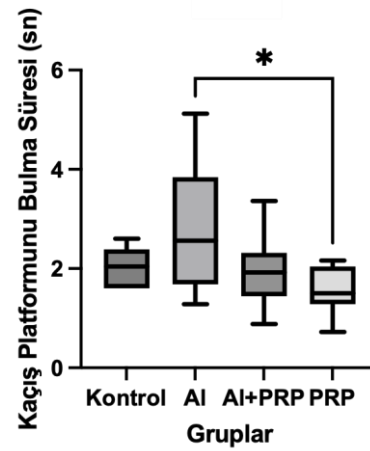
Şekil 4.21: Morris su labirenti testi 2.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi



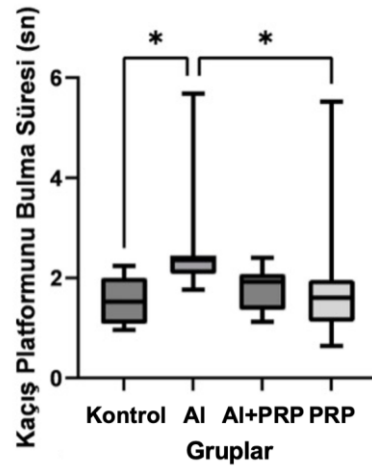
Şekil 4.22: Morris su labirenti testi 3.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi



Şekil 4.23: Morris su labirenti testi 4.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi



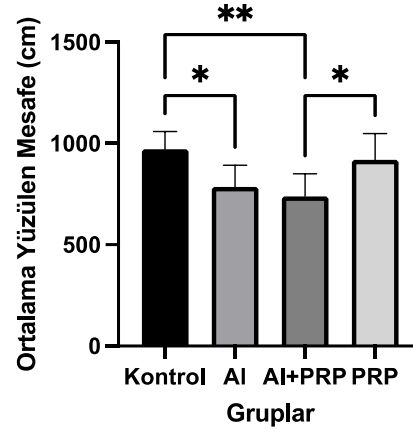
Şekil 4.24: Morris su labirenti testi 5.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi



Şekil 4.25: Morris su labirenti testi 6.öğrenme günü kaçış platformunu bulma süresi

Çizelge 4.14: Morris su labirenti testi kaçış platformunu bulma süresi

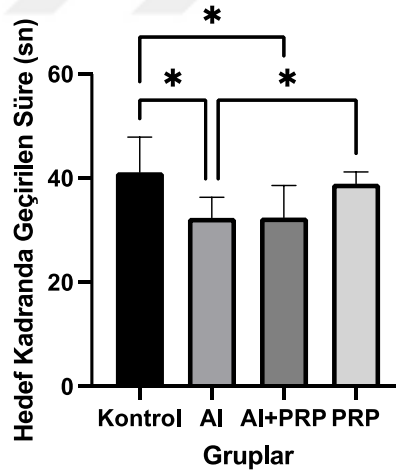
Ortalama ± Std. Hata [Median (25-75%)]	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
1.gün	15.84 ± 9.54 [3.32 (2.14 -33.32)]	15.27 ± 6.70 [9.04 (4.08-16.84)]	12.88 ± 7.95 [3.84 (2.32-10)]	10.84 ± 6.20 [5.12 (2.92-7.4)]
2.gün	3.32 ± 1.18 [2.28 (1.76- 4.28)]	5.37 ± 0.76 [5.04 (3.52-6.8)]	3.01 ± 0.71 [2.32 (1.76-3.52)]	2.65 ± 0.43 [2.8 (1.44-3.76)]
3.gün	1.94 ± 0.27 [2 (1.38-2.5)]	3.51 ± 1.15 [1.82 (1.76-4.62)]	2.02 ± 0.22 [1.84 (1.76-2.08)]	2.75 ± 0.71 (1.6 (1.28-4.37)]
4.gün	2.57 ± 0.60 [2 (1.64-3.41)]	3.53 ± 0.56 [3.08 (2.59-3.72)]	2.77 ± 0.58 [2.08 (1.6-4.08)]	2.36 ± 0.26 [2.2 (1.56-3.2)]
5.gün	2.03 ± 0.16 [2.04 (1.6-2.39)]	2.78 ± 0.45 [2.56 (1.68-3.84)]	1.95 ± 0.29 [1.92 (1.44 -2.32)]	1.56 ± 0.15 [1.5 (1.28-2.04)]
6.gün	1.54±0.25[1.52 (1.08-2.0)]	2.65±0.44[2.4 (2,08-2.4)]	1.78±0.16[1,92 (1,36-2.08)]	1.91±0.47[1.6 (1.2-1.96)]



Şekil 4.26: Morris su labirenti testinde ortalama yüzülen mesafe

Çizelge 4.15 : Morris su labirenti testinde ortalama yüzülen mesafe

	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	972,1	785,8	739,9	919
Std. Hata	32,9	37,88	39,19	45,98



Şekil 4.27: Morris su labirenti testinde hedef kadranda geçirilen süre

Çizelge 4.16 : Morris su labirenti testinde hedef kadranda geçirilen süre

	Kontrol	AI	AI+PRP	PRP
Ortalama	41,2	32,18	32,46	38,75
Std. Hata	2,737	1,324	2,326	0,8933

5.TARTIŞMA

Al, doğada en yaygın bulunan metal olmasına rağmen bilinen herhangi fizyolojik bir rolü yoktur. Konu özelinde yapılan çalışmalarda Al'nin vücutta metabolik olarak gerçekleşen reaksiyonların 200'den fazlası üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Al kemik yapımı, hematopoez, üreme, boşaltım, kardiyovasküler, solunum sistemi gibi birçok noktada patolojik etkiler göstermektedir. Aynı zamanda MSS üzerinde oluşturduğu patolojiler sebebiyle de iyi bilinen bir nörotoksindir. Birden çok fizyolojik sistem üzerinde pozitif etkisi bulunan ve biyolojik bir ürün olan PRP farklı klinik alanlarda kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise PRP'nin sinir sistemi patolojileri üzerinde de etkisi olabileceği gösterilmektedir (Anitua ve ark. 2014).

Bu çalışmada Al toksisitesinin öğrenme/bellek ve hafıza performansı, lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranışlar üzerindeki etkisi incelendi. Aynı zamanda, bu davranış parametreleri Al toksisitesine PRP'nin etkilerini gözlemek için de değerlendirildi. Bu konu özelinde literatürde bulunan bir adet çalışma bulunmaktadır. Laag ve ark.'ı (2020) tarafından yapılan çalışmada Al toksisitesi oluşturmak için $AlCl_3$, 60 gün boyunca 10 mg/kg konsantrasyonunda intraperitonel olarak enjekte edilmiştir. PRP ise haftada iki kez subkutanöz olarak 0.5ml/kg konsantrasyonunda enjekte edilmiştir. Deney sonucunda incelenen histolojik görüntüler doğrultusunda Al toksisitesinin neden olduğu korteks hasarını PRP enjeksiyonun kısmen en aza indirdiğini göstermektedir (Laag ve ark. 2021). PRP'nin öğrenme/bellek ve hafıza üzerindeki etkilerini Demir ve ark.'nın (2020) yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. Yaşlı hayvanlar ile PRP enjekte edilen yaşlı hayvanlar karşılaştırıldığında, PRP enjekte edilen yaşlı hayvanların öğrenme/bellek performanslarında ve lokomotor aktivitelerinde yaşlı hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunduğunu yayınlamışlardır. Aynı zamanda PRP enjeksiyonun anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar oluşumu üzerinde bir etkisinin olmadığını da bildirilmişlerdir (Demir ve ark. 2020).

Bu çalışmada sürdürülen deney boyunca, deney hayvanlarının ağırlıkları her gün not edilmiştir ve hayvanların vücut ağırlıkları istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadığı gözlemlenmiştir. Azzaoui ve ark.'nın (2008) yaptıkları deneysel çalışmada bizim çalışmamıza benzer biçimde deney sonunda Al grubunda anlamlı

bir ağırlık azalması olmamakla birlikte gruplar arasında da ağırlıklar açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Azzaoui ve ark. 2008).

Nörodejeneratif hasarın davranış belirteçleri arasında bulunan önemli bir parametre de lokomotor aktivitedir (Maya ve ark. 2016). Çalışmamızda lokomotor aktiviteyi belirlemek için açık alan testi verileri değerlendirilmiştir. Anksiyete benzeri davranışları belirlemek için ise açık alan testi ve aydınlık karanlık kutu testinin verileri değerlendirilmiştir. Açık alan testi kapsamında toplam kat edilen mesafe verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda literatüre uyumlu olarak Al toksisitesinin lokomotor aktivite üzerinde olumsuz bir etkiye sebep olmadığını gözlemledik. Konu özelinde literatür incelemesi yapıldığında, Varner ve ark.'ın (1994) yaptıkları çalışmada oral olarak oluşturulan Al toksisitesi modelinde toplam katedilen mesafenin gruplar arasında anlamlı olmadığı raporlamışlardır (Varner ve ark. 1994). Colomina ve ark.'ı (2002) yaşlı ve genç sıçanlarla yaptıkları çalışmada oral gavaj ile Al toksisitesi modeli oluşturmuşlardır. Yaşlı sıçanlarda toplam katedilen mesafe azalırken bizim çalışmamızla benzer biçimde genç sıçanlarda toplam katedilen mesafenin gruplar arasında anlamlı bir farklılığa ulaşmadığını göstermişlerdir (Colomina ve ark. 2002). Azzaoui ve ark.'nın (2008) çalışmasında da benzer biçimde toplam katedilen mesafe değişmemiştir (Azzaoui ve ark. 2008). Haider ve ark.'nın (2016) 14 gün boyunca intraperitoneal uyguladıkları $AlCl_3$ ile oluşturdukları Al toksisitesi modelinde de gruplar arasında toplam katedilen mesafe değişmemiştir (Haider ve ark. 2016). Locomotor aktivite verileri literatür kapsamında henüz fikir birliğine ulaşamamıştır (Çizelge 5.1, 5.2). Bizim sonuçlarımıza benzer yayınlanan sonuçların yanı sıra Abdel-Aal ve ark.'nın (2011) yaptıkları çalışmada 60 gün boyunca 100 mg/kg $AlCl_3$ oral gavaj yolu ile verilmiştir ve bu doğrultuda Al grubunun toplam katettiği mesafe kontrol grubuna göre anlamlı biçimde azalmıştır (Abdel-Aal ve ark. 2011). Liaquat ve ark.'nın (2019) yaptıkları çalışmada 150 mg/kg $AlCl_3$ 'ü 7 gün boyunca intraperitoneal olarak enjekte etmişlerdir. Deney sonucunda Al grubunun lokomotor aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde azalmış olduğunu göstermişlerdir (Liaquat ve ark. 2019). İlginç bir şekilde, Sethi ve ark.'nın (2008) 50 mg/kg $AlCl_3$ uyguladıkları sıçanlarda ise toplam katedilen mesafe artmıştır (Sethi ve ark. 2008). Çalışmamızda PRP uygulamasının lokomotor aktivite üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Ji ve ark.'nın (2023) yaptıkları çalışmada bizim bulgularımızla benzer olarak PRP grubunun toplam kat ettiği mesafe kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermemiştir (Ji ve ark. 2023). Ancak Demir ve ark.'ı (2020) yaptıkları çalışmada, PRP uygulamasının lokomotor aktiviteyi arttığını göstermişlerdir (Demir ve ark. 2020). Bu çalışmaların birbirlerinden farklı sonuçlara ulaşmış olmalarının nedeni Ji ve ark. Spaque dawley türü bir hayvan kullanırken, Demir ve ark. BALB/c türünde bir fare kullanmış olmaları olabilir.

Anksiyete benzeri davranışlar açık alan testi kapsamında, iki ayak üzerine kalkma ve temizlenme davranışının sayıları verileri ile incelenmiştir. Locomotor aktiviteye benzer biçimde konu hakkında literatür verileri fikir birliğine ulaşmamıştır. Temizlenme, anksiyete benzeri davranışları, iki ayak üzerine kalkma ise keşfetme davranışlarını yorumlayabilmemizi sağlayan parametrelerdir. Çalışmamızda temizlenme ve iki ayak üzerine kalkma davranışı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşmamıştır. Bu durumda çalışmamız sonucunda Al toksisitesinin keşfetme davranışı ve anksiyete üzerine olumsuz bir etki göstermediğini literatürle uyumlu bir biçimde gözlemlemekteyiz. Junior ve ark.'nın (2013) yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak iki ayak üzerine kalkma ve temizlenme davranışı gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (Junior ve ark. 2013). Aynı şekilde Abd-Elhady ve ark.'nın (2013) yaptıkları çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer biçimde temizlenme ve iki ayak üzerine kalkma davranışı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir (Abd-Elhady ve ark. 2013). Açık alan testinin diğer parametreleri gibi bu parametrelerde de literatürde fikir birliği bulunmamaktadır (Çizelge 5.1, 5.2). Örneğin; Chen ve ark.'ı(2021) yaptıkları deneyde iki ayak üzerine kalkma sayısının Al grubunda anlamlı biçimde az olduğu gözlemlemiş olsalar da Colomina ve ark.'nın (2002) çalışmalarında iki ayak üzerine kalkma davranışı Al grubunda diğer gruplara göre anlamlı biçimde artış göstermiştir (Chen ve ark. 2021, Colomina ve ark. 2002).

Çizelge 5.1: 1994-2017 açık alan testi, alüminyum toksisitesi çalışmaları (↓: azalma, ↑: artma, ↔: değişim yok, ? : belirtilmemiş, ♂: erkek, ♀: dişi, ABD: anksiyete benzeri davranışlar)

Araştırma	Alüminyum toksitesi modeli	Hayvan Türü	Deney yapılma saati ve süresi	Bakılan Davranış Parametresi	Sonuç
(Varner ve ark. 1994)	0.5, 5, 50 ppm , oral yol ile 45 hafta	Yetişkin long evans sıçan ♂	45 hafta sonra	Toplam katedilen mesafe ↔	Lokomotor aktivite ↔
(Colomina ve ark. 2002)	50 mg/kg oral 14 gün, 100 mg/kg 100 gün oral yol ile	Juvenile ve yaşlı sıçan ♂	100 gün sonra, 6 dakika	Toplam katedilen mesafe genç ↔ / yaşlı ↑, Toplam iki ayağı üzerine kalkma sayısı genç ↑, yaşlı ↑	Lokomotor aktivite ↔↑, ABD ↓
(Azzaoui ve ark. 2008)	80 ml/kg , 90 gün , oral yol ile	Yetişkin wistar sıçan ♀	2 haftada bir, 7 dakika	Toplam katedilen mesafe ↔	Lokomotor aktivite ↔
(Sethi ve ark. 2008)	50 mg/kg, 6 ay, oral yol ile	Genç yetişkin ve yaşlıyetişkin wistar sıçan ♀	6 ay sonra , 3 dakika	Toplam katedilen mesafe ↑, iki ayağı üzerine kalkma sayısı ↓, fekal boli sayısı↑	Lokomotor aktivite ↑, ABD ↑
(Erazi ve ark. 2010)	3 g/L , 4 ay, oral yol ile	Yetişkin wistar albino sıçan ♂♀	4 ay sonra, 20 dakika	Toplam katedilen mesafe ↓	Lokomotor aktivite ↓
(Abdel-Aal ve ark. 2011)	100 mg/kg, 60 gün, i.p	Yetişkin wistar albino sıçan ♂	60gün sonra	Toplam katedilen mesafe↓, İki ayağı üzerine kalkma sayısı↓, fekal boli sayısı ↔	Lokomotor aktivite ↓, ABD ↑
(Abd-Elhady ve ark. 2013)	10 mg/kg, 28 gün, i.p laktat	Yetişkin spraque dawley sıçan ♂	28 gün sonra, 3 dakika	Toplam katedilen mesafe↔, İki ayağı üzerine kalkma sayısı↔, kaşınma davranışı↔	Lokomotor aktivite ↔, ABD ↔
(Junior ve ark. 2013)	320 mg/kg, 4 gün i.g (gavaj)	Yetişkin wistar albino sıçan ♂	Tüm dozlar bittikten 1 , 10 ve 24 gün sonra 5 dakika	Toplam katedilen mesafe ↑ (1 gün) Toplam katedilen mesafe ↓ (10. Ve 24. Gün) İki ayağı üzerine kalkma sayısı, kaşınma süresi, donma süresi ↔	Lokomotor aktivite ↑↓ ABD ↔

Çizelge 5.1 Devam: 1994-2017açık alan testi, alüminyum toksisitesi çalışmaları

(Thenmozhi ve ark. 2015)	100 mg/kg , 60 gün, i.p	Yetişkin wistar albino sıçan ♂	60 doz sonra, 5 dakika	Merkez bölgede katedilen mesafe↓ Perifer bölgede katedilen mesafe↓ İki ayağı üzerine kalkma sayısı↓ Kaşınma davranışı ↓	Lokomotor aktivite ↓, ABD ↑
(Al-Amin ve ark. 2016)	50 mg/kg, 42 gün, ?	Yetişkin swiss albino fare ♂	42 doz sonra, 20 dakika	Toplam katedilen mesafe ↑	Lokomotor aktivite ↑
(Jamil ve ark. 2016)	150 mg/kg, 12 gün, i.p	Yetişkin balb/c fare ♂	12 gün sonra, 30 dakika	Merkez bölgede geçen süre ↓, Perifer bölgede geçen süre ↑	ABD ↑
(Haider ve ark. 2016)	100 mg/kg , 14 gün, i.p	Genç wistar albino sıçan ?	14 gün sonra, ? dakika	Toplam katedilen mesafe ↔	Lokomotor aktivite ↔
(Farhat ve ark. 2017)	250 mg/kg, 42 gün, oral yolla	Yetişkin balb/c fare ♂	42 doz sonra, 30 dakika	Merkez bölgede geçen süre↓, bakım amaçlı kaşınma↓, anksiyete kaynaklı kaşınma, iki ayağı üzerine kalkma sayısı↓ve ↑	ABD ↑ Vertikal lokomotor aktivite ↓ve ↑

Anksiyete benzeri davranışları inceleyebileceğimiz diğer bir test ise aydınlık/karanlık kutu testidir. Bu testte, aydınlık alanda geçirdiği süre, bölmeler arası geçiş sayısı, iki ayak üzerine kalkma süresi ve temizlenme süresi verileri değerlendirilmiştir. Aydınlık alanda geçirilen süre verisi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Rebai ve ark. (2008), Erazi ve ark. (2010) Khadija ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Al gruplarının aydınlık alanda geçirdikleri süre gruplar arasında anlamlı bir farka ulaşmamıştır (Erazi ve ark. 2010, Khadija ve ark. 2018, Rebai ve ark. 2008). Khadija ve ark. (2018) ve ELBini-Dhouib ve ark.'nın (2021) yaptıkları çalışmada bölmeler arası geçiş sayısı bizim sonucumuza benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir. (ELBini-Dhouib ve ark. 2021, Khadija ve ark. 2018). Gruplar arasında karanlık alanda iki ayak üzerine kalkma

davranışının ve temizlenme davranışının süresi değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamaktadır. İstatiksel olarak anlamlı farka ulaşmamasına rağmen PRP grubunun temizlenme davranışının diğer gruplara göre az oluşu dikkat çekmektedir. Aynı şekilde aydınlık alanda iki ayak üzerine kalkma davranışı süresi de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ancak grafiklerde Al grubunun ve Al+PRP grubunun, kontrol ve PRP grubuna göre belirgin şekilde az olduğu gözlemlenmektedir. Abu Taweel ve Al-Mutary'nin (2021) yaptıkları deneyde anksiyete parametresi olarak temizlenme ve iki ayağı üzerine kalkma davranışını incelemişlerdir. Deney sonucunda Al toksisitesi oluşturulan grubun iki ayak üzerine kalkma davranışında anlamlı bir biçimde azalma ve temizlenme davranışında ise anlamlı bir biçimde artış gösterdiğini yayınlamışlardır (Abu-Taweel ve ark. 2021). Khadija ve ark.'nın (2018) gerçekleştirdikleri deneyde iki ayak üzerine kalkma davranışının Al toksisitesi oluşturulan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediğini raporlamışlardır (Khadija ve ark. 2018).

Çizelge 5.2 : 2018-2022 açık alan testi, alüminyum toksisitesi çalışmaları (↓: azalma, ↑: artma, ↔: değişim yok, ? : belirtilmemiş, ♂: erkek, ♀: dişi, ABD: anksiyete benzeri davranışlar)

Araştırma	Alüminyum toksitesi modeli	Hayvan Türü	Deney yapılma saati ve süresi	Bakılan Davranış Parametresi	Sonuç
(Cheng ve ark. 2019)	H2S +15 mmol/kg , i.p gün aşırı, 20 gün	Yetişkin kunming fare ♂	Son uygulamadan 20 gün sonra, 5 dakika	Toplam katedilen mesafe ↓, iki ayağı üzerine kalkma sayısı ↓	Lokomotor aktivite ↓ ABD ↑
(Chiroma ve ark. 2018)	100,200,300 mg/kg AlCl3 +D Galaktoz (60 mg/kg) 7 hafta her gün, oral yol	Yetişkin wistar albino sıçan ♂	63. doz sonrası, 5 dakika	100,200,300 mg/kg Toplam katedilen mesafe ↔	Lokomotor aktivite ↔

Çizelge 5.2 Devam: 2018-2022 açık alan testi, alüminyum toksisitesi çalışmaları

(Drobyshev ve ark. 2018)	2 g/L , 90 gün, oral yol	Yetişkin wistar albino sıçan ♂	30 ve 90 gün sonra, 2 dakika	Toplam katedilen mesafe ↑ (30 gün), ↔ (90 gün sonra) , iki ayağı üzerine kalkma sayısı ↑ (30 gün), ↔ (90 gün sonra), kaşınma süresi ↔ (30 ve 90. Gün)	Lokomotor aktivite ↑,↔ ABD↓↔
(Khadija ve ark. 2018)	25 mg/kg (Ti 6Al V),8 gün, i.g (gavaj)	Genç balb/c fare ♂,♀	8 gün sonra, 10 dakika	Toplam katedilen mesafe ↔	Lokomotor aktivite ↔
(Zhang ve ark. 2018)	120 mg/kg D galaktoz (sc) ve 20 mg/kg Al ₃ 20 mg/kg i.g (gavaj), 91 gün	Genç balb/c fare ?	91 gün sonra , 5 dakika	Merkez bölgede geçen süre ↑	ABD ↓
(Cui ve ark. 2020)	50 mg/kg, 60 gün, i.p	Yetişkin spraque dawley sıçan ♂	60 gün sonra, 5 dakika	Toplam katedilen mesafe ↔, Toplam iki ayağı üzerine kalkma sayısı ↓, merkez bölgeye geçiş sayısı ↓	Lokomotor aktivite ↔, ABD ↑
(Zhang ve ark. 2020)	50, 150 and 450 mg/kg, 90 gün oral yol	juvenile wistar albino sıçan ♂	90 gün sonra,	Toplam katedilen mesafe↓, iki ayağı üzerine kalkma sayısı↓, (150,450 mg/kg gruplarında) donma süresi↑ (50,150,450mg/kg gruplarında)	Lokomotor aktivite ↓ ABD ↑
(Han ve ark. 2020)	100 mg/kg D galaktoz + 40 mg/kg AlCl ₃ , 42 gün, i.g (gavaj)	Yetişkin spraque dawley sıçan ♂	42 gün sonra 5 dakika	Toplam katedilen mesafe↓ , Toplam iki ayağı üzerine kalkma sayısı ↓,	Lokomotor aktivite ↓, ABD ↑
(Chen ve ark. 2021)	175 mg/kg, 25 gün oral	Yetişkin spraque dawley sıçan ?	25 gün sonra	Toplan katedilen mesafe ↓, iki ayağı üzerine kalkma sayısı ↓, toplam kaşınma süresi ↑, fekal boli sayısı↑	Lokomotor aktivite ↓ ABD ↑

Çizelge 5.2 Devam: 2018-2022 açık alan testi, alüminyum toksisitesi çalışmaları

(He ve ark. 2021)	4,16, 64 Mm, İcv, 7 gün	Yetişkin sprague dawley sıçan ♂	7 gün sonra, 10 dakika	64 Mm Merkez bölgede geçen süre↑, 64Mm toplam kaçınma süresi↓, 4,16,64 Mm iki ayağı üzerine kalkma sayısı↓	ABD ↓↔, (64 Mm↓, 4,16 Mm↔) Vertikal lokomotor aktivite ↓ (4,16,64 Mm)
(Wong-Guerra ve ark. 2021)	500 mg/kg, i.g (gavaj), 30 gün	Yetişkin wistar albino sıçan ♂	30 gün sonra, 5 dakika	toplam katedilen mesafe ↔	Lokomotor aktivite ↔
(Dibacto ve ark. 2022)	75 mg/kg , oral yol ile, 60 gün	Yaşlı wistar albino sıçan ♀	20. ve 40. Gün, ? dakika	Toplam katedilen mesafe ↓	Lokomotor aktivite ↓

Çalışmamızın bulguları doğrultusunda PRP uygulamasının da anksiyete benzeri davranışlar üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı gözlemlenmektedir. Aydınlık/karanlık kutu testi ve yükseltilmiş artı labirent testi anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılmaktadır (Gogas ve ark. 2007). Ji ve ark.'nın (2023) yaptıkları çalışmada anksiyete benzeri davranışları gözlemek amacıyla yükseltilmiş artı labirent testi yapılmıştır ve bulgularımız ile uyumlu olarak PRP uygulaması anksiyete benzeri davranışlara neden olmamıştır (Ji ve ark. 2023).

Bilişsel becerileri değerlendirmek için yeni nesne tanıma testi ve morris su labirenti testi yapılmıştır. Yeni nesne tanıma testinin ikinci öğrenme gününde uzaysal belleği, test fazında ise algısal belleği değerlendirdik. Bu çalışmada söz konusu test için toplam obje ilgilenme süresi, fark skoru ve tanıma indeksi olmak üzere üç parametre değerlendirilmiştir. Toplam nesnelerle ilgilenme süresinin belirli bir minimum değeri tutturması gerekmektedir. Bu değer deneye katılım göstermenin bir belirtecidir ve deney süresi boyunca her iki nesne ile ilgilenen süre toplanır (A+A' ve A+B). N1, N2 ve test fazının verileri değerlendirildiğinde deney günü kapsamında gruplar arasında beklenildiği gibi anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grupların tamamı birbirlerine benzer oranlarda teste katılım göstermişlerdir ve bu testin protokolünü doğrular niteliktedir.

Çizelge 5.3: 2008-2021 aydınlık karanlık kutusu testi, alüminyum toksisitesi çalışmaları (↓: azalma, ↑: artma, ↔: değişim yok, ? : belirtilmemiş, ♂: erkek, ♀: dişi, ABD: anksiyete benzeri davranışlar)

Araştırma	Alüminyum toksitesi	Hayvan Türü	Deney yapılma zamanı ve süresi	İncelenen davranış parametresi	Sonuç
(Rebai ve ark. 2008)	50 mg/kg, 3 ay, Oral yol ile	Genç albino fare ♂	3 ay sonra, 20 dakika	Aydınlık ve karanlık bölmede geçen süre ↔	ABD ↔
(Erazi ve ark. 2010)	3 g/L , 4 ay, oral yol ile	Yetişkin wistar albino sıçan ♂♀	4 ay sonra, 20 dakika	Aydınlık bölmede geçen süre ↔(Yetişkin dönemde Al maruz kalan), Aydınlık bölmede geçen süre↑ (intrauterin dönemden itibaren Al maruz kalan)	ABD ↔↓
(Kharoubi ve ark. 2016)	200 ppm , 4 hafta, oral yol	? wistar albino sıçan ?	Son toksik uygulamadan, 5 hafta sonra	Aydınlık bölmede geçen süre ↓	ABD↑
(Khadija ve ark. 2018)	25 mg/kg (Ti 6Al V),8 gün, i.g (gavaj)	Genç balb/c fare ♂,♀	8 gün sonra, 5 dakika	Bölmeler arası geçiş sayısı, iki ayağı üzerine kalkma sayısı, karanlık/aydınlık bölmede geçen süre, ürinasyon, defekasyon ↔	ABD ↔
(Liaquat ve ark. 2019)	150 mg/kg, 7 gün, i.p	? wistar albino sıçan ♂	7 gün sonra, ?	Aydınlık bölmede geçen süre ↓	ABD ↑
(Abu-Taweel ve ark. 2021)	400 mg/kg, 35 gün, oral yol	Yetişkin balb/c fare ♂,	35 gün sonra, 5 dakika	Aydınlık bölmede geçen süre↓, kaşınma süresi↑, strese bağlı gergin postür↑, bölmeler arası geçiş sayısı↓, iki ayağı üzerine kalkma davranışı↓	ABD↑
(ELBini-Dhouib ve ark. 2021)	100 mg/kg, 90 gün, i.g (gavaj)	? wistar albino sıçan ♂♀	90 gün sonra, 5 dakika	Aydınlık bölmede geçen süre ↓, karanlık bölmede geçen süre ↑, bölmeler arası geçiş sayısı↔	ABD ↑

Fark skoru deney hayvanının yeni nesne ile ilgilenme süresinden eski nesne ile ilgilenme süresi çıkartıldığında elde edilen değerdir ($A' - A$ veya $B - A$). Bu denklemden yola çıkarak eksi değerler eski nesne ile ilgilenme süresinin daha fazla olduğunu göstermektedir. N1, N2 ve test fazı verilerine göre gruplar arasında anlamlı fark

bulunmamaktadır. Ancak N2’de yalnızca PRP grubunun pozitif değer gösterdiği görülmektedir. Bu değer bize yalnızca PRP grubundaki hayvanların yeri değişen nesne ile daha çok ilgilendiğini göstermektedir. Test fazında ise sadece kontrol ve PRP grubu pozitif değer göstermektedir. Bu durumda Al ve Al+PRP grubu tanıdık nesneyi hatırlayamamıştır.

Tanıma indeksi, 0-1 arasında bir değer alır. Tanıma indeksinin yüksekliği bilişsel işlevlerde iyileşmeyi gösterir. Tanıma indeksi yeni nesne ile ilgilenme zamanının toplam zamana bölünmesi ile elde edilir ($A' / (A+B)$ ve $B / (A+B)$). Örneğin hesap sonucunda 0,5 sn’lik puanı olan hayvanın zamanının yarısını yeni objeyle ilgilenerek geçirdiği anlamına gelirken 1 sn’lik puanı olan hayvanın obje keşfi için geçirdiği zamanın tamamını yeni objeyle geçirdiği anlamına gelir (Bates ve ark. 2019). N1, N2 ve test fazı verilerine göre gruplar arasında tanıma indeksi değerlerinde istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamaktadır. Ancak N2’de PRP ve kontrol grubu en fazla tanıma indeksi değerini verirken Al grubunun tanıma indeksi değerinin en düşük değer olduğu gözlemlenmektedir. Aynı şekilde test fazının tanıma indeksi değerlerine göre de Al grubu en düşük değeri göstermektedir. Farhat ve ark.’nın (2017) yaptığı çalışmada 250 mg/kg $AlCl_3$ içme suyu ile verilmiştir. Al grubunun tanıma indeksi diğer gruplara göre daha düşük bir değer göstermektedir (Farhat ve ark. 2017). Kasbe ve ark.’nın (2015) yaptığı çalışmada $AlCl_3$ ’ü oral olarak 100 mg/kg olarak vermişlerdir ve çalışmamızla uyumlu olarak tanıma indeksi Al grubunda daha düşük bir değer göstermektedir (Kasbe ve ark. 2015). Kaur ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada $AlCl_3$ ’ü oral gavaj ile 200 mg/kg konsantrasyonda 28 gün boyunca verilmiştir ve benzer biçimde Al grubunun tanıma indeksi değeri daha düşüktür. Aynı zamanda yalnızca PRP uygulanan grupta da PRP’nin tek başına uygulanması bilişsel beceriler üzerinde anlamlı bir fark göstermedi. Ji ve ark. (2023) da bizim bulgularımıza benzer biçimde çalışmaları kapsamında tek başına PRP uygulanan grubunun tanıma indeksi kontrol grubunun tanıma indeksine göre anlamlı bir fark göstermemiştir .

Morris su labirenti davranış testi hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek bozukluklarını değerlendirmek için kullanılan bir testtir (Morris ve ark. 1982). Deneysel çalışmamız doğrultusunda Al toksisitesinin öğrenme/bellek bozukluklarına yol açtığını gözlemledik. Ancak PRP tek başına enjekte edildiği grupta bilişsel becerilerde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ji ve ark.’nın (2023) yaptıkları çalışmada

bizim bulgularımızla benzer olarak PRP grubunun kaçış platformunu bulma süresi kontrol grubu ile istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermemiştir (Ji ve ark. 2023). Liaquat ve ark.'nın (2019) yaptıkları deneysel çalışma ile oluşturdukları Al toksisitesi sonucu Al grubunun kaçış platformunu bulma süresi kontrol grubuna göre anlamlı biçimde fazla olduğunu göstermişlerdir (Liaquat ve ark. 2019). BLuo ve ark.'nın (2007) yaptıkları çalışmada 1600 p.p.m. $AlCl_3$ 'ü içme suyu ile 8 hafta boyunca verilerek maruziyet oluşturmuşlardır. Al toksisitesi oluşturulan grubun kaçış platformunu bulma süresinin diğer gruplara göre anlamlı biçimde fazla olduğu gösterilmiştir. Abdel-Aal ve ark.'nın (2011) yaptığı çalışmada Al toksisitesi grubunun kaçış platformunu bulma süresi anlamlı biçimde artmıştır (Abdel-Aal ve ark. 2011). Kasber ve ark.'nın (2015) yaptıkları çalışmada Al grubunun kaçış platformunu bulma süresi anlamlı biçimde artmıştır (Kasbe ve ark. 2015). Jangra ve ark.'nın (2015) yaptıkları çalışmada aynı şekilde Al grubunun kaçış platformunu bulma süresi anlamlı biçimde uzamıştır (Jangra ve ark. 2015). Abdel-Zaher ve ark.'nın (2017) yaptıkları çalışmada 100 mg/kg $AlCl_3$ 'ü 90 gün boyunca intraperitonel olarak enjekte etmişlerdir. Al grubunun bizim sonuçlarımızla uyumlu biçimde kaçış platformunu bulma süresi anlamlı biçimde uzamıştır (Abdel-Zaher ve ark. 2017). Bhounsule ve ark.'nın (2023) yılında yaptığı çalışmada öğrenme seanslarında Al grubunun kaçış platformunu bulma süresi kontrol grubuna göre anlamlı biçimde artmıştır (Bhounsule ve ark. 2023). Probe fazını değerlendirebilmek için ortalama yüzülen mesafesi ve hedef kadranda geçirilen süre parametreleri kullanılmıştır. Bulgularımızla uyumlu olarak He ve ark.'nın (2021) farklı Al dozları uygulayarak oluşturdukları Al toksisitesi hakkındaki çalışmalarında, grupların Al toksisitesi oluşturulmak için uygulanan en yüksek konsantrasyonun uygulandığı iki grubun diğer gruplara kıyasla hedef kadranda geçirdiği süre anlamlı biçimde azalmıştır (He ve ark. 2021). Bhounsule ve ark.'nın (2023) yaptıkları çalışma bulguları da bizim bulgularımızla uyumlu olarak Al grubunun hedef kadranda geçirdiği süre kontrol grubuna göre anlamlı biçimde azalmıştır (Bhounsule ve ark. 2023). Thippeswamy ve ark.'nın (2013) yaptıkları çalışmada 42 gün boyunca 100 mg/kg $AlCl_3$ 'ü oral gavaj yolu ile uygulamışlardır. Bu çalışma doğrultusunda Al toksisitesi grubunun öğrenme/bellek performansında diğer gruplara kıyasla anlamlı bir düşüş vardır (Thippeswamy ve ark. 2013). Abdel-Zaher ve ark.'nın (2017)'de yaptıkları çalışmada Al grubunun hedef kadranda geçirdikleri süre anlamlı biçimde azalmıştır (Abdel-Zaher ve ark. 2017). Kaur ve ark.'nın (2021) yaptığı çalışmada da benzer şekilde Al grubunun hedef kadranda geçirdiği süre kontrol grubuna göre

anlamalı biçimde azalmıştır (Kaur ve ark. 2021). Abdel-Aal ve ark.'nın (2011) Al toksisitesi grubunun hedef kadranda geçirdiği süre anlamalı biçimde azdır (Abdel-Aal ve ark. 2011). Hedef kadranda geçirilen süre PRP grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamalı bir fark göstermemektedir. Ji ve ark. (2023) nın yaptıkları çalışmada bizim bulgularımızla benzer olarak PRP grubunun hedef kadranda geçirdiği süre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamalı bir fark göstermemiştir (Ji ve ark. 2023).

Morris su labirenti testi, yeni nesne tanıma testine kıyasla deney hayvanları için daha stresli bir test ortamıdır. Morris su testinde değerlendirdiğimiz uzaysal bellek ile yeni nesne tanıma testinin ikinci öğrenme gününde değerlendirmiş olduğumuz uzaysal bellek sonuçlarının farklı çıkmış olması optimal seviyede stresin öğrenmeyi indüklemesi ile açıklanabilir. Şöyle ki, farklı dozlarda kortikosteron enjeksiyonu yapılan bir çalışmada araştırmacılar optimal kortikosteron seviyesinin öğrenme ve hafıza becerilerinde güçlendirmeye neden olacağını nesne tanıma testi ile göstermişlerdir. Bu araştırma doğrultusunda Morris su testinin neden olduğu akut stresin öğrenmeyi indükleyerek yeni nesne tanıma testine göre farklı sonuçlar vermiş olabileceğini düşünmekteyiz (Harrison ve ark. 2009).

6. SONUÇ

$AlCl_3$ ile oluşturulan deneysel Al toksisitesi modeli lokomotor aktivitede azalmaya neden olsa da bu fark istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmadı. Al toksisitesinin etkilerini azaltmak için tatbik edilen PRP tedavisinin ise anksiyete benzeri davranışları azaltıp, keşfetme davranışlarını ise arttırdığı gözlenmesine rağmen bu fark anlamlılık seviyesine ulaşmadı. Aynı zamanda, Al toksisitesi algısal ve uzaysal bellek de bozulmaya yol açtı ancak PRP tatbikinin göstermiş olduğu iyileştirici etki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ek olarak, Morris su labirenti testi sonuçları göz önüne alındığında ise Al ilişkili uzaysal bellek bozulmasına, PRP tatbikinin anlamlı bir etki göstermediği gözlemlendi.

Sonuç olarak, Al toksisitesi öğrenme/belleği bozdu. Bu durumu düzeltmesi beklenen PRP tedavisinin ise olumlu etkileri görülmesine rağmen iyileşme seviyesi anlamlılık seviyesine ulaşmadı. PRP tedavisinin Al toksisitesi üzerindeki beklenen olumlu etkilerinin moleküler seviyede araştırılması potansiyel terapötik etkileri olan bu biyolojik ürünün etki mekanizmasının anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. **Abd-Elhady RM, Elsheikh AM, Khalifa AE.** Anti-amnestic properties of Ginkgo biloba extract on impaired memory function induced by aluminum in rats. *International journal of developmental neuroscience*. **2013**;31(7):598-607.
2. **Abdel-Aal RA, Assi A-AA, Kostandy BB.** Rivastigmine reverses aluminum-induced behavioral changes in rats. *European journal of pharmacology*. **2011**;659(2-3):169-176.
3. **Abdel-Zaher AO, Hamdy MM, Abdel-Rahman MS, Abd El-hamid DH.** Protective effect of citicoline against aluminum-induced cognitive impairments in rats. *Toxicology and Industrial Health*. **2017**;33(4):308-317.
4. **Abu-Taweel GM, Al-Mutary MG.** Pomegranate juice rescues developmental, neurobehavioral and biochemical disorders in aluminum chloride-treated male mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. **2021**;63:126655.
5. **Aghashahi M, Momeni HR, Darbandi N.** Impact of aluminium toxicity on vital human sperm parameters—Protective effects of silymarin. *Andrologia*. **2020**;52(10):e13742.
6. **Ahmed T.** *Biochemical Mechanisms of Aluminium Induced Neurological Disorders*: Bentham Science Publishers; **2021**.
7. **Al-Amin MM, Reza HM, Saadi HM, Mahmud W, Ibrahim AA ve ark.** Astaxanthin ameliorates aluminum chloride-induced spatial memory impairment and neuronal oxidative stress in mice. *European journal of pharmacology*. **2016**;777:60-69.
8. **Allahveisi A, Seyedoshohadaei F, Rezaei M, Bazrafshan N, Rahimi K.** The effect of platelet-rich plasma on the achievement of pregnancy during frozen embryo transfer in women with a history of failed implantation. *Heliyon*. **2020**;6(3).
9. **Alves R, Grimalt R.** A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin appendage disorders*. **2018**;4(1):18-24.
10. **Amjad S, Umesalma S.** Protective effect of Centella asiatica against aluminium-induced neurotoxicity in cerebral cortex, striatum, hypothalamus and hippocampus of rat brain-histopathological, and biochemical approach. *Journal of Molecular biomarkers & diagnosis*. **2015**;6(1):1.
11. **Anane R, Bonini M, Grafeille J-M, Creppy EE.** Bioaccumulation of water soluble aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice. *Archives of toxicology*. **1995**;69:568-571.
12. **Anitua E.** Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *International journal of Oral and maxillofacial Implants*. **1999**;14(4):529-535.
13. **Anitua E, Pascual C, Antequera D, Bolos M, Padilla S ve ark.** Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) reduces neuropathologic hallmarks and improves cognitive functions in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiology of aging*. **2014**;35(7):1582-1595.
14. **Anitua E, Pascual C, Pérez-Gonzalez R, Orive G, Carro E.** Intranasal PRGF-Endoret enhances neuronal survival and attenuates NF- κ B-dependent inflammation process in a mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Controlled Release*. **2015**;203:170-180.
15. **Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andía I.** The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. **2007**;28(31):4551-4560.
16. **Arnoczky SP, Delos D, Rodeo SA.** What is platelet-rich plasma? *Operative techniques in sports Medicine*. **2011**;19(3):142-148.
17. **Arora NS, Ramanayake T, Ren Y-F, Romanos GE.** Platelet-rich plasma: a literature review. *Implant dentistry*. **2009**;18(4):303-310.
18. **Azzaoui F, Ahami A, Khadmaoui A.** Impact of aluminum sub-chronic toxicity on body weight and recognition memory of wistar rat. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*. **2008**;11(14):1830-1834.
19. **Bakour M, Al-Waili NS, El Menyiy N, Imtara H, Figuira AC ve ark.** Antioxidant activity and protective effect of bee bread (honey and pollen) in aluminum-induced anemia, elevation of inflammatory makers and hepato-renal toxicity. *Journal of food science and technology*. **2017**;54:4205-4212.
20. **Barabasz W, Albinska D, Jaskowska M, Lipiec J.** Ecotoxicology of aluminium. *Polish journal of environmental studies*. **2002**;11(3):199-204.

21. **Bates MS, Trujillo KA.** Long-lasting effects of repeated ketamine administration in adult and adolescent rats. *Behavioural brain research*. **2019**;369:111928.
22. **Bayat M, Zabihi S, Karbalaee N, Haghani M.** Time-dependent effects of platelet-rich plasma on the memory and hippocampal synaptic plasticity impairment in vascular dementia induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Brain research bulletin*. **2020**;164:299-306.
23. **Becaria A, Campbell A, Bondy S.** Aluminum as a toxicant. *Toxicology and industrial health*. **2002**;18(7):309-320.
24. **Berihu BA.** Histological and functional effect of aluminium on male reproductive system. *Int J Pharm Sci Res*. **2015**;6(8):1122-1132.
25. **Berthon G.** Aluminium speciation in relation to aluminium bioavailability, metabolism and toxicity. *Coordination Chemistry Reviews*. **2002**;228(2):319-341.
26. **Bhounsule A, Bhatt LK.** Protective effect of resveratrol and tannic acid combination on aluminium chloride induced neurotoxicity in rats. *Nutritional Neuroscience*. **2023**;1-13.
27. **Bilgic Y, Demir E, Bilgic N, Dogan H, Tutuk O ve ark.** Detrimental effects of chia (*Salvia hispanica* L.) seeds on learning and memory in aluminum chloride-induced experimental Alzheimer's disease. *Acta neurobiologiae experimentalis*. **2018**;78(4):322-331.
28. **Blair P, Flaumenhaft R.** Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood reviews*. **2009**;23(4):177-189.
29. **Blumenthal N, Posner A.** In vitro model of aluminum-induced osteomalacia: inhibition of hydroxyapatite formation and growth. *Calcified tissue international*. **1984**;36:439-441.
30. **Bogaert E, Damme PV, Van Den Bosch L, Robberecht W.** Vascular endothelial growth factor in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. **2006**;34(4):391-405.
31. **Bojanić N, Milenković J, Stojanović D, Milojković M, Đindić N ve ark.** Pathophysiological mechanisms of aluminium toxicity. *Acta Medica Medianae*. **2020**;59(1):100-109.
32. **Boonstra J, Rijken P, Humbel B, Cremers F, Verkleij A ve ark.** The epidermal growth factor. *Cell biology international*. **1995**;19(5):413-430.
33. **Bouasla I, Bouasla A, Boumendjel A, Messarah M, Abdennour C ve ark.** Nigella sativa oil reduces aluminium chloride-induced oxidative injury in liver and erythrocytes of rats. *Biological trace element research*. **2014**;162:252-261.
34. **Bourin M, Hascoët M.** The mouse light/dark box test. *Eur J Pharmacol*. **2003**;463(1-3):55-65.
35. **Braida D, Donzelli A, Martucci R, Ponzoni L, Pauletti A ve ark.** Mice discriminate between stationary and moving 2D shapes: application to the object recognition task to increase attention. *Behavioural brain research*. **2013**;242:95-101.
36. **Buraimoh A, Ojo S.** Effects of aluminium chloride exposure on the histology of lungs of wistar rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. **2013**;3(1):108-112.
37. **Cao Y, Zhu X, Zhou R, He Y, Wu Z ve ark.** A narrative review of the research progress and clinical application of platelet-rich plasma. *Ann Palliat Med*. **2021**;10(4):4823-4829.
38. **Carey AN, Lyons AM, Shay CF, Dunton O, McLaughlin JP.** Endogenous κ opioid activation mediates stress-induced deficits in learning and memory. *Journal of Neuroscience*. **2009**;29(13):4293-4300.
39. **Chappard D, Bizot P, Mabilieu G, Hubert L.** Aluminum and bone: Review of new clinical circumstances associated with Al³⁺ deposition in the calcified matrix of bone. *Morphologie*. **2016**;100(329):95-105.
40. **Chaudhury A, Howe PH.** The tale of transforming growth factor-beta (TGF β) signaling: A soigné enigma. *IUBMB life*. **2009**;61(10):929-939.
41. **Chen M-Y, Ou S-H, Chen N-C, Yin C-H, Chen C-L.** Aluminum overload in the reverse osmosis dialysis era: does it exist? *Renal Failure*. **2022**;44(1):1596-1604.
42. **Chen N-F, Sung C-S, Wen Z-H, Chen C-H, Feng C-W ve ark.** Therapeutic effect of platelet-rich plasma in rat spinal cord injuries. *Frontiers in neuroscience*. **2018**;12:252.
43. **Chen X, Zhang M, Ahmed M, Surapaneni KM, Veeraraghavan VP ve ark.** Neuroprotective effects of ononin against the aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*. **2021**;28(8):4232-4239.
44. **Cheng X-j, Gu J-x, Pang Y-p, Liu J, Xu T ve ark.** Tacrine-hydrogen sulfide donor hybrid ameliorates cognitive impairment in the aluminum chloride mouse model of Alzheimer's disease. *ACS Chemical Neuroscience*. **2019**;10(8):3500-3509.

45. **Cheraghi E, Golkar A, Roshanaei K, Alani B.** Aluminium-induced oxidative stress, apoptosis and alterations in testicular tissue and sperm quality in Wistar rats: ameliorative effects of curcumin. *International journal of fertility & sterility*. **2017**;11(3):166.
46. **Chinoy N, Patel TN.** Effects of sodium fluoride and aluminium chloride on ovary and uterus of mice and their reversal by some antidotes. *Fluoride*. **2001**;34(1):9-20.
47. **Chiroma SM, Moklas MAM, Taib CNM, Baharuldin MTH, Amon Z.** D-galactose and aluminium chloride induced rat model with cognitive impairments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **2018**;103:1602-1608.
48. **Chng Y-M, Gilbert GH.** *Dialysis-Related Emergencies*. Emergency Medicine: Elsevier; **2013**. p. 1003-1010. e1001.
49. **Cho HH, Jang S, Lee SC, Jeong HS, Park JS ve ark.** Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *The Laryngoscope*. **2010**;120(5):907-913.
50. **Cohen S.** Nobel Lecture 1986. Epidermal Growth Factor. *Physiology or medicine*. **1981**;1990:333-345.
51. **Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier LA.** Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? *Sports health*. **2010**;2(3):203-210.
52. **Colomina MT, Roig JL, Sánchez DJ, Domingo JL.** Influence of age on aluminum-induced neurobehavioral effects and morphological changes in rat brain. *Neurotoxicology*. **2002**;23(6):775-781.
53. **Corkins MR, Abrams SA, Fuchs GJ, Goday PS, Hannon TS ve ark.** Aluminum effects in infants and children. *Pediatrics*. **2019**;144(6).
54. **Cui Y, Che Y, Wang H.** Bergamot essential oil attenuate aluminum-induced anxiety-like behavior through antioxidation, anti-inflammatory and GABA regulation in rats. *Food and Chemical Toxicology*. **2020**;145:111766.
55. **Cunnar F.** *Principal Metals Showing Mutagenic Effects* **2004**.
56. **de Jesús Ramírez-Altamirano M, Fenton-Navarro P, Sivet-Chiñas E, de María Harp-Iturribarria F, Martínez-Cruz R ve ark.** The relationship of aluminium and silver to neural tube defects; a case control. *Iranian journal of pediatrics*. **2012**;22(3):369.
57. **DeLong JM, Beitzel K, Mazzocca AD, Shepard D, Roller BL ve ark.** Update on platelet-rich plasma. *Current Orthopaedic Practice*. **2011**;22(6):514-523.
58. **Demir E.** *Sistemik İlişkilerle Tıbbi Fizyoloji*. Ankara: Hipokrat Yayınevi; **2023**.
59. **Demir EA, Karagoz M.** Platelet-Rich Plasma (PRP) is a Potential Self-Sourced Cognition Booster in Elderly Mice. *Experimental Aging Research*. **2020**;46(2):139-153.
60. **Dermience M, Lognay G, Mathieu F, Goyens P.** Effects of thirty elements on bone metabolism. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. **2015**;32:86-106.
61. **Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD.** Platelet-rich plasma therapy-future or trend? *Arthritis research & therapy*. **2012**;14(4):1-10.
62. **Dhurat R, Sukesh M.** Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. **2014**;7(4):189.
63. **Dibacto REK, Ambamba BDA, Ella FA, Nyangono CFB, Nanhah JVK ve ark.** The neuroprotective effect of Xylopia parviflora against aluminum chloride-induced neurotoxicity in rats. *Heliyon*. **2022**;8(7).
64. **Drobyshev EJ, Solovyev ND, Gorokhovskiy BM, Kashuro VA.** Accumulation patterns of sub-chronic aluminum toxicity model after gastrointestinal administration in rats. *Biological trace element research*. **2018**;185:384-394.
65. **Efosa JO, Omage K, Azeke MA.** Hibiscus sabdariffa calyx protect against oxidative stress and aluminium chloride-induced neurotoxicity in the brain of experimental rats. *Toxicology Reports*. **2023**;10:469-480.
66. **Ehrenfest DD, Sammartino G, Shibli JA, Wang H-L, Zou D-R ve ark.** Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, or Platelet-Rich Fibrin-PRF): the international classification of the Poseido. *Poseido J*. **2013**;1:17-28.
67. **ELBini-Dhouib I, Doghri R, Ellefi A, Degrach I, Srairi-Abid N ve ark.** Curcumin attenuated neurotoxicity in sporadic animal model of Alzheimer's disease. *Molecules*. **2021**;26(10):3011.
68. **Engwa GA, Ferdinand PU, Nwalo FN, Unachukwu MN.** Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans. *Poisoning in the modern world-new tricks for an old dog*. **2019**;10:70-90.
69. **Erazi H, Sansar W, Ahboucha S, Gamrani H.** Aluminum affects glial system and behavior of rats. *Comptes rendus biologies*. **2010**;333(1):23-27.

70. **Everts PA, Knappe JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J ve ark.** Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *The Journal of extra-corporeal technology*. **2006**;38(2):174.
71. **Exley C, House ER.** Aluminium in the human brain. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. **2011**;142(4):357-363.
72. **Farhat SM, Mahboob A, Ahmed T.** Cortex-and amygdala-dependent learning and nicotinic acetylcholine receptor gene expression is severely impaired in mice orally treated with AlCl₃. *Biological Trace Element Research*. **2017**;179:91-101.
73. **Ferdous F, Scott T.** A comparative examination of thrombocyte/platelet immunity. *Immunology letters*. **2015**;163(1):32-39.
74. **Flanders KC, Ren RF, Lippa CF.** Transforming growth factor- β s in neurodegenerative disease. *Progress in neurobiology*. **1998**;54(1):71-85.
75. **Fu Y, Jia F, Wang J, Song M, Liu S ve ark.** Effects of sub-chronic aluminum chloride exposure on rat ovaries. *Life sciences*. **2014**;100(1):61-66.
76. **Gándara MF.** Aluminium: the metal of choice. *Mater Tehnol*. **2013**;47(3):261-265.
77. **Ganrot P.** Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environmental health perspectives*. **1986**;65:363-441.
78. **Ghalloussi D, Dhenge A, Bergmeier W.** New insights into cytoskeletal remodeling during platelet production. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2019**;17(9):1430-1439.
79. **Ghoshal K, Bhattacharyya M.** Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *The Scientific World Journal*. **2014**;2014.
80. **Giri NC.** *Role of Transferrin in Iron Metabolism*. Iron Metabolism-A Double-Edged Sword: IntechOpen; **2022**.
81. **Gogas K, Lechner S, Markison S, Williams J, McCarthy W ve ark.** *Anxiety. Comprehensive Medicinal Chemistry II*: Elsevier; **2007**.
82. **Gould TD, Dao DT, Kovacsics CE.** *The Open Field Test*. In: Gould TD, editor. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice: Characterization Using Behavioral Tests. Totowa, NJ: Humana Press; **2009**. p. 1-20.
83. **Gupta VB, Anitha S, Hegde M, Zecca L, Garruto R ve ark.** Aluminium in Alzheimer's disease: are we still at a crossroad? *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. **2005**;62:143-158.
84. **Haider S, Tabassum S, Perveen T.** Scopolamine-induced greater alterations in neurochemical profile and increased oxidative stress demonstrated a better model of dementia: a comparative study. *Brain research bulletin*. **2016**;127:234-247.
85. **Hall JE, Hall ME.** *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*: Elsevier Health Sciences; **2020**.
86. **Han F, Xu H, Shen JX, Pan C, Yu ZH ve ark.** RhoA/Rock2/Limk1/cofilin1 pathway is involved in attenuation of neuronal dendritic spine loss by paeonol in the frontal cortex of D-galactose and aluminum-induced Alzheimer's disease-like rat model. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. **2020**;80(3):225-244.
87. **Hao W, Hao C, Wu C, Xu Y, Jin C.** Aluminum induced intestinal dysfunction via mechanical, immune, chemical and biological barriers. *Chemosphere*. **2022**;288:132556.
88. **Harrison F, Hosseini A, McDonald M.** Endogenous anxiety and stress responses in water maze and Barnes maze spatial memory tasks. *Behavioural brain research*. **2009**;198(1):247-251.
89. **He C, Ji J, Zhao X, Lei Y, Li H ve ark.** The role of PKC in regulating NMDARs in aluminum-induced learning and memory impairment in rats. *Neurotoxicity Research*. **2021**;39:2042-2055.
90. **Holmes HN.** The story of aluminum. *Journal of Chemical Education*. **1930**;7(2):232.
91. **Igbokwe IO, Igwenagu E, Igbokwe NA.** Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary toxicology*. **2019**;12(2):45.
92. **Ige SF, Akhigbe RE.** The role of Allium cepa on aluminum-induced reproductive dysfunction in experimental male rat models. *Journal of Human Reproductive Sciences*. **2012**;5(2):200.
93. **Itoh N.** *Fibroblast Growth Factor (FGF) ☆*. Reference Module in Biomedical Sciences: Elsevier; **2014**.
94. **Jack R, Rabin PL, McKinney TD.** Dialysis encephalopathy: a review. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. **1984**;13(4):309-326.
95. **Jamil A, Mahboob A, Ahmed T.** Ibuprofen targets neuronal pentraxins expression and improves cognitive function in mouse model of AlCl₃-induced neurotoxicity. *Experimental and therapeutic medicine*. **2016**;11(2):601-606.

96. **Jangra A, Kasbe P, Pandey SN, Dwivedi S, Gurjar SS ve ark.** Hesperidin and silibinin ameliorate aluminum-induced neurotoxicity: modulation of antioxidants and inflammatory cytokines level in mice hippocampus. *Biological trace element research*. **2015**;168:462-471.
97. **Ji L, Jin R-j, Li L.** Platelet-rich Plasma Improves Radiotherapy-induced Emotional Disorder and Cognitive Dysfunction, Neuroinflammation in Aged Rats by Inhibiting the Activation of NLRP3 Inflammasomes. *Neurochemical Research*. **2023**:1-11.
98. **Julia V-E, Sergio S-H, Fernando E-B, Jesús S-C.** Healing of chronic wounds with platelet-derived growth factors from single donor platelet-rich plasma following one freeze-thaw cycle. A Cross-Sectional Study. *Journal of clinical medicine*. **2021**;10(24):5762.
99. **Junior AFS, Aguiar MSS, Junior OSC, Luana de Nazaré SS, Franco EC ve ark.** Hippocampal neuronal loss, decreased GFAP immunoreactivity and cognitive impairment following experimental intoxication of rats with aluminum citrate. *Brain research*. **2013**;1491:23-33.
100. **Kardas G, Daszyńska-Kardas A, Marynowski M, Brząkalska O, Kuna P ve ark.** Role of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target. *Frontiers in pharmacology*. **2020**;11:47.
101. **Kasbe P, Jangra A, Lahkar M.** Mangiferin ameliorates aluminium chloride-induced cognitive dysfunction via alleviation of hippocampal oxido-nitrosative stress, proinflammatory cytokines and acetylcholinesterase level. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. **2015**;31:107-112.
102. **Kaur S, Raj K, Gupta Y, Singh S.** Allicin ameliorates aluminium-and copper-induced cognitive dysfunction in Wistar rats: Relevance to neuro-inflammation, neurotransmitters and A β (1–42) analysis. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*. **2021**;26(4):495-510.
103. **Kawahara M.** Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegenerative diseases. *Journal of Alzheimer's disease*. **2005**;8(2):171-182.
104. **Kawahara M, Kato-Negishi M.** Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. *International journal of Alzheimer's disease*. **2011**;2011.
105. **Kawahara M, Konoha K, Nagata T, Sadakane Y.** Aluminum and human health: its intake, bioavailability and neurotoxicity. *Biomedical research on trace elements*. **2007**;18(3):211-220.
106. **Khadija G, Saleem A, Akhtar Z, Naqvi Z, Gull M ve ark.** Short term exposure to titanium, aluminum and vanadium (Ti 6Al 4V) alloy powder drastically affects behavior and antioxidant metabolites in vital organs of male albino mice. *Toxicology reports*. **2018**;5:765-770.
107. **Kharoubi O, Benyamina A, Hallal N, Benyattou I, Aoues A ve ark.** Aluminum induced the oxidative stress modification and behavioral variation in rat. *International Journal of preventive medicine research*. **2016**;2(1):1-7.
108. **Klein GL.** Aluminum toxicity to bone: A multisystem effect? *Osteoporosis and sarcopenia*. **2019**;5(1):2-5.
109. **Klein J, Mold M, Mery L, Cottier M, Exley C.** Aluminum content of human semen: Implications for semen quality. *Reproductive Toxicology*. **2014**;50:43-48.
110. **Kovalenko M, Kazlauskas A.** Platelet-Derived Growth Factor Receptor Family. **2004**.
111. **Kovalik J-P, Kovalik EC.** *Endocrine and Neurologic Manifestations of Chronic Kidney Disease*. Primer on Kidney Diseases: Elsevier; **2009**. p. 514-524.
112. **Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J ve ark.** Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. **2007**;10(S1):1-269.
113. **Kubiczkova L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S.** TGF- β —an excellent servant but a bad master. *Journal of translational medicine*. **2012**;10:1-24.
114. **Kumar V, Gill KD.** Aluminium neurotoxicity: neurobehavioural and oxidative aspects. *Archives of toxicology*. **2009**;83:965-978.
115. **Kunio M, Toshikazu N.** *Hepatocyte Growth Factor*. In: Luciano M, editor. Encyclopedia of Endocrine Diseases. New York: Elsevier; **2004**. p. 436-442.
116. **Laag EM, Tawfik SM.** Histological study of the possible protective action of platelet rich plasma on the injurious effect induced by aluminum chloride on albino male rat cerebellar cortex. *Egyptian Journal of Histology*. **2021**;44(4):1107-1117.
117. **Laron Z.** Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Molecular Pathology*. **2001**;54(5):311.
118. **Levin ED, Bushnell PJ, Rezvani AH.** Attention-modulating effects of cognitive enhancers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **2011**;99(2):146-154.
119. **Lewis RA.** *Hawley's condensed chemical dictionary*: John Wiley & Sons; **2016**.

120. **Li X, Zhang L, Zhu Y, Li Y.** Dynamic analysis of exposure to aluminum and an acidic condition on bone formation in young growing rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. **2011**;31(2):295-301.
121. **Liang H, Gao J, Zhang C, Li C, Wang Q ve ark.** Nicotinamide mononucleotide alleviates Aluminum induced bone loss by inhibiting the TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Toxicology and applied pharmacology*. **2019**;362:20-27.
122. **Liaquat L, Sadir S, Batool Z, Tabassum S, Shahzad S ve ark.** Acute aluminum chloride toxicity revisited: Study on DNA damage and histopathological, biochemical and neurochemical alterations in rat brain. *Life sciences*. **2019**;217:202-211.
123. **Linden MD.** Platelet physiology. *Haemostasis: Methods and Protocols*. **2013**:13-30.
124. **LLorens-Martin M, Torres-Aleman I, Trejo JL.** Reviews: mechanisms mediating brain plasticity: IGF1 and adult hippocampal neurogenesis. *The neuroscientist*. **2009**;15(2):134-148.
125. **Lote C, Saunders H.** Aluminium: gastrointestinal absorption and renal excretion. *Clinical Science*. **1991**;81(3):289-295.
126. **Lueptow LM.** Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. **2017**(126):e55718.
127. **Madathil SK, Saatman KE.** IGF-1/IGF-R signaling in traumatic brain injury: impact on cell survival, neurogenesis, and behavioral outcome. **2015**.
128. **Malanga GA, Goldin M.** PRP: review of the current evidence for musculoskeletal conditions. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*. **2014**;2(1):1-15.
129. **Maya S, Prakash T, Madhu KD, Goli D.** Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **2016**;83:746-754.
130. **Miller SM, Piasecki CC, Lonstein JS.** Use of the light–dark box to compare the anxiety-related behavior of virgin and postpartum female rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **2011**;100(1):130-137.
131. **Miśkowiec P.** Name game: the naming history of the chemical elements—part 1—from antiquity till the end of 18th century. *Foundations of Chemistry*. **2023**;25(1):29-51.
132. **Morris RG, Garrud P, Rawlins Ja, O'Keefe J.** Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*. **1982**;297(5868):681-683.
133. **Mościcka P, Przyłipiak A.** History of autologous platelet-rich plasma: A short review. *Journal of Cosmetic Dermatology*. **2021**;20(9):2712-2714.
134. **Nakagawa H, Matsunaga D, Ishiwata T.** Effect of heat acclimation on anxiety-like behavior of rats in an open field. *Journal of Thermal Biology*. **2020**;87:102458.
135. **Nakamura T, Mizuno S.** The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. **2010**;86(6):588-610.
136. **Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, Matsumoto K.** Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor. *Journal of gastroenterology and hepatology*. **2011**;26:188-202.
137. **Nayak P.** Aluminum: impacts and disease. *Environmental research*. **2002**;89(2):101-115.
138. **Niedworok J, Fijałkowski P.** Effect of long-term aluminium chloride intoxication on selected biochemical parameters and oxidative--antioxidative balance in experimental animals. *Polish Journal of Environmental Studies*. **2004**;13(1):41-43.
139. **Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M.** The Handbook on the Toxicology of Metals is a comprehensive review dealing with the effects of metallic elements and their compounds on biological systems. Special emphasis has been laid on the toxic effects in humans, although toxic effects in animals and biological systems in vitro are.
140. **Nunez J.** Morris water maze experiment. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. **2008**(19):e897.
141. **Pandey G, Jain G.** Aluminium chloride-induced testicular effects in rats: A histomorphometrical study. *Asian Journal of Applied Science and Technology*. **2017**;1(9):46-52.
142. **Pandey G, Jain GC.** A review on toxic effects of aluminium exposure on male reproductive system and probable mechanisms of toxicity. *International journal of toxicology and applied pharmacology*. **2013**;3(3):48-57.
143. **Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, Yanagihara RT, Gibbs CJ.** Intraneuronal aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Science*. **1982**;217(4564):1053-1055.
144. **Pertwee RG, Rock EM, Guenther K, Limebeer CL, Stevenson LA ve ark.** Cannabidiolic acid methyl ester, a stable synthetic analogue of cannabidiolic acid, can produce 5-HT1A receptor-

- mediated suppression of nausea and anxiety in rats. *British Journal of Pharmacology*. **2018**;175(1):100-112.
145. **Pietras K, Sjöblom T, Rubin K, Heldin CH, Ostman A.** PDGF receptors as cancer drug targets. *Cancer Cell*. **2003**;3(5):439-443.
 146. **Pietrzak WS, Eppley BL.** Platelet rich plasma: biology and new technology. *Journal of Craniofacial Surgery*. **2005**;16(6):1043-1054.
 147. **Pittinger J.** The mineral products of Melos in antiquity and their identification. *Annual of the British School at Athens*. **1975**;70:191-197.
 148. **Prema A, Thenmozhi AJ, Manivasagam T, Essa MM, Akbar MD ve ark.** Fenugreek seed powder nullified aluminium chloride induced memory loss, biochemical changes, A β burden and apoptosis via regulating Akt/GSK3 β signaling pathway. *PLOS one*. **2016**;11(11):e0165955.
 149. **Rahimzadeh MR, Rahimzadeh MR, Kazemi S, Amiri RJ, Pirzadeh M ve ark.** Aluminum poisoning with emphasis on its mechanism and treatment of intoxication. *Emergency medicine international*. **2022**;2022.
 150. **Raj K, Kaur P, Gupta G, Singh S.** Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management. *Neuroscience Letters*. **2021**;753:135873.
 151. **Rebai O, Djebli NE.** Chronic exposure to aluminum chloride in mice: exploratory behaviors and spatial learning. *Adv Biol Res*. **2008**;2(1-2):26-33.
 152. **Ribatti D.** The discovery of the fundamental role of VEGF in the development of the vascular system. *Mechanisms of Development*. **2019**;160:103579.
 153. **Rodríguez J, Mandalunis PM.** A review of metal exposure and its effects on bone health. *Journal of toxicology*. **2018**;2018.
 154. **Rojas A, Wang W, Glover A, Manji Z, Fu Y ve ark.** Beneficial outcome of urethane treatment following status epilepticus in a rat organophosphorus toxicity model. *eneuro*. **2018**;5(2).
 155. **Schwab M.** *Encyclopedia of cancer*: Springer Science & Business Media; **2008**.
 156. **Sethi P, Jyoti A, Singh R, Hussain E, Sharma D.** Aluminium-induced electrophysiological, biochemical and cognitive modifications in the hippocampus of aging rats. *Neurotoxicology*. **2008**;29(6):1069-1079.
 157. **Sevigny J, Chiao P, Bussi re T, Weinreb PH, Williams L ve ark.** The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. **2016**;537(7618):50-56.
 158. **Shaw C, Tomljenovic L.** Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunologic research*. **2013**;56(2):304-316.
 159. **Shen Y-X, Fan Z-H, Zhao J-G, Zhang P.** The application of platelet-rich plasma may be a novel treatment for central nervous system diseases. *Medical hypotheses*. **2009**;73(6):1038-1040.
 160. **Sköld M, Cullheim S, Hammarberg H, Piehl F, Suneson A ve ark.** Induction of VEGF and VEGF receptors in the spinal cord after mechanical spinal injury and prostaglandin administration. *European Journal of Neuroscience*. **2000**;12(10):3675-3686.
 161. **Sun H, Hu C, Jia L, Zhu Y, Zhao H ve ark.** Effects of aluminum exposure on serum sex hormones and androgen receptor expression in male rats. *Biological trace element research*. **2011**;144:1050-1058.
 162. **Sun X, Sun H, Yu K, Wang Z, Liu Y ve ark.** Aluminum chloride causes the dysfunction of testes through inhibiting the ATPase enzyme activities and gonadotropin receptor expression in rats. *Biological trace element research*. **2018**;183:296-304.
 163. **T ir K, Kharoubi O, T ir OA, Hellal N, Benyettou I ve ark.** Aluminium-induced acute neurotoxicity in rats: Treatment with aqueous extract of Arthrophytum (Hammada scoparia). *Journal of acute disease*. **2016**;5(6):470-482.
 164. **Tatulian SA.** Challenges and hopes for Alzheimer's disease. *Drug discovery today*. **2022**;27(4):1027-1043.
 165. **Thenmozhi AJ, Raja TRW, Janakiraman U, Manivasagam T.** Neuroprotective effect of hesperidin on aluminium chloride induced Alzheimer's disease in Wistar rats. *Neurochemical research*. **2015**;40:767-776.
 166. **Thippeswamy AH, Rafiq M, shastry Viswantha GL, Kavya KJ, Anturlikar SD ve ark.** Evaluation of Bacopa monniera for its synergistic activity with rivastigmine in reversing aluminum-induced memory loss and learning deficit in rats. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. **2013**;6(4):208-213.
 167. **Ullman-Culler  MH, Foltz CJ.** Body condition scoring: a rapid and accurate method for assessing health status in mice. *Comparative Medicine*. **1999**;49(3):319-323.

168. **Varner JA, Horvath WJ, Huie CW, Naslund H, Isaacson RL.** Chronic aluminum fluoride administration: I. Behavioral observations. *Behavioral and neural biology*. **1994**;61(3):233-241.
169. **Walton J.** Cognitive deterioration and associated pathology induced by chronic low-level aluminum ingestion in a translational rat model provides an explanation of Alzheimer's disease, tests for susceptibility and avenues for treatment. *International Journal of Alzheimer's disease*. **2012**;2012.
170. **Wang J, Hayashi T, Zhang W, Sakai K, Shiro Y ve ark.** Reduction of ischemic brain injury by topical application of insulin-like growth factor-I after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain research*. **2000**;859(2):381-385.
171. **Wang L.** Entry and deposit of aluminum in the brain. *Neurotoxicity of Aluminum*. **2018**:39-51.
172. **Wang L, Hu J, Zhao Y, Lu X, Zhang Q ve ark.** Effects of aluminium on β -amyloid (1–42) and secretases (APP-cleaving enzymes) in rat brain. *Neurochemical research*. **2014**;39:1338-1345.
173. **Ward RJ, Crichton RR.** *Iron homeostasis and aluminium toxicity*. Aluminium and Alzheimer's Disease: Elsevier; **2001**. p. 293-310.
174. **Wee P, Wang Z.** Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers*. **2017**;9(5):52.
175. **Wong-Guerra M, Montano-Peguero Y, Ramírez-Sánchez J, Jiménez-Martin J, Fonseca-Fonseca LA ve ark.** JM-20 treatment prevents neuronal damage and memory impairment induced by aluminum chloride in rats. *Neurotoxicology*. **2021**;87:70-85.
176. **Wu YN, Wu CC, Sheu MT, Chen KC, Ho HO ve ark.** Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. **2016**;10(10):E294-E304.
177. **Wu Z, Du Y, Xue H, Wu Y, Zhou B.** Aluminum induces neurodegeneration and its toxicity arises from increased iron accumulation and reactive oxygen species (ROS) production. *Neurobiology of aging*. **2012**;33(1):199. e191-199. e112.
178. **Yadav S, Storrie B.** The cellular basis of platelet secretion: emerging structure/function relationships. *Platelets*. **2017**;28(2):108-118.
179. **Yan CH, Mundy DC, Patel ZM.** The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. **2020**;5(2):187-193.
180. **Yang X, Yu K, Wang H, Zhang H, Bai C ve ark.** Bone impairment caused by AlCl₃ is associated with activation of the JNK apoptotic pathway mediated by oxidative stress. *Food and chemical toxicology*. **2018**;116:307-314.
181. **Yasui M, Kihira T, Ota K.** Calcium, magnesium and aluminum concentrations in Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. **1992**;13(3):593-600.
182. **Yin S, Ran Q, Yang J, Zhao Y, Li C.** Nootropic effect of neferine on aluminium chloride–induced Alzheimer's disease in experimental models. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. **2020**;34(2):e22429.
183. **Yokel R.** Aluminum: The Toxicology of. **2016**.
184. **Yokel RA.** *Aluminum*. In: Benjamin C, editor. Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition). Third Edition ed. Waltham: Academic Press; **2013**. p. 57-63.
185. **Yokel RA, McNamara PJ.** Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacology & Toxicology: MiniReview*. **2001**;88(4):159-167.
186. **Yoshimasu F, Yasui M, Yase Y, Iwata S, Gajdusek DC ve ark.** Studies on Amyotrophic Lateral Sclerosis by Neutron Activation Analysis-2. Comparative Study of Analytical Results on Guam PD, Japanese ALS and Alzheimer Disease Cases. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. **1980**;34(1):75-82.
187. **Yun Y-R, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W ve ark.** Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *Journal of tissue engineering*. **2010**;1(1):218142.
188. **Zatta P, Lucchini R, van Rensburg SJ, Taylor A.** The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain research bulletin*. **2003**;62(1):15-28.
189. **Zhang H, Wei M, Lu X, Sun Q, Wang C ve ark.** Aluminum trichloride caused hippocampal neural cells death and subsequent depression-like behavior in rats via the activation of IL-1 β /JNK signaling pathway. *Science of the Total Environment*. **2020**;715:136942.
190. **Zhang L, Jin C, Lu X, Yang J, Wu S ve ark.** Aluminium chloride impairs long-term memory and downregulates cAMP-PKA-CREB signalling in rats. *Toxicology*. **2014**;323:95-108.
191. **Zhang Y, Wang J, Wang C, Li Z, Liu X ve ark.** Pharmacological basis for the use of evodiamine in Alzheimer's disease: antioxidation and antiapoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*. **2018**;19(5):1527.

EKLER

EK 1

ETİK KURUL ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 25/11/2022-237156



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

Sayı : E-40595970-050.99-237156
Konu : Doç. Dr. Enver Ahmet DEMİR

25/11/2022

SAYIN DOÇ.DR. ENVER AHMET DEMİR
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI ÖĞRETİM ÜYESİ

Kurulumuzun 13/10/2022 tarihli toplantısında almış olduğu 2022/06-21 numaralı karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

KARAR 2022/06-21 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Enver Ahmet DEMİR'in (Fizyoloji AD) yürütücüsü olduğu Dr. Öğretim Üyesi Okan TUTUK (Fizyoloji AD) ve Yüksek Lisan Öğrencisi Arş. Gör. Duygu Seren ÖZYILMAZ'ın (Fizyoloji AD) ortak çalışmaları "**Deneyel Alüminyum Toksisitesinin Santral Etkilerine Karşı Trombositten Zengin Plazmanın (PRP) Etkinliğinin Araştırılması**" adlı proje Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. İlker YAVAŞ
Kurul Başkanı

Mevcut Elektronik İmzalar

İLKER YAVAŞ - Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Kurul Başkanı) - 25/11/2022

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS48MUADNJ Pin Kodu :66682

Kep Adresi:mku@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/hmku-ebys>

Bilgi için: Hükümet Ardılı
Unvanı: Veri Hazırlama ve Kontrol
İşletmeni
Tel No: 3262455845



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.