

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BIYOFİZİK (TIP)**  
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**OLEUROPEİNİN DENEYSEL NÖROPATİK AĞRI**  
**ÜZERİNDEKİ TEDAVİ ETKİNLİĞİ**

**Sıddıka Akgül DEMİRCAN**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Dr. Öğr. Üyesi Özlem BOZKURT GİRİT**

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
TPF-18045 proje numarası ile desteklenmiştir.

**AYDIN-2020**

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Özlem BOZKURT GİRİT'e çok teşekkür ederim. Ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN ve Prof. Dr. Mehmet BİLGEN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca, her türlü fedakarlığı beraber gösterdiğimiz tüm biyofizik anabilim dalındaki arkadaşlarıma ayrıca Hatice Fulya YILMAZ'a deney çalışmalarındaki yardımlarından, beraber ve uyumlu çalışmalarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için eşime, aileme ve arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Sıddıka Akgül DEMİRCAN

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
RESİMLER DİZİNİ .....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT .....	xi
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Sinir Sistemi Yapısı ve Bölümleri .....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Merkezi Sinir Sistemi .....	5
2.1.2. Periferik Sinir Sistemi .....	5
<b>2.2. Ağrı .....</b>	<b>8</b>
2.2.1. Ağrı Sınıflandırılması .....	9
<b>2.3. Nöropatik Ağrı.....</b>	<b>10</b>
2.3.1. Nöropatik Ağrı Oluşum Mekanizması .....	13
2.3.2. Nöropatik Ağrı Tedavi Yöntemleri .....	19
<b>2.4. Nöropatik Ağrı Hayvan Modelleri.....</b>	<b>23</b>
2.4.1. Santral Uygulamalara Bağlı Modeller .....	24
2.4.2. Sistemik Uygulamalara Bağlı Modeller .....	24
2.4.3. Total Denervasyon Modelleri .....	26
2.4.4. Parsiyel Denervasyon Modelleri .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Deney Grupları .....</b>	<b>30</b>
<b>3.3. Kronik sinir daralması ile nöropatik ağrı modelinin oluşumu .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4. Oleuropein ve Gabapentin Tedavisi .....</b>	<b>32</b>
<b>3.5. Siyatik Fonksiyonel İndex (SFI).....</b>	<b>33</b>
<b>3.6. Nosiseptif Testler .....</b>	<b>34</b>
3.6.1. Tail Flick Testi .....	34
3.6.2 Hot Plate Testi .....	34

<b>3.7. Elektrofizyolojik Ölçümler .....</b>	<b>34</b>
<b>3.8. Biyokimyasal İncelemeler .....</b>	<b>36</b>
<b>3.9. Histolojik İnceleme .....</b>	<b>36</b>
<b>3.10. İstatistiksel incelemeler .....</b>	<b>37</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>38</b>
<b>4.1. Vücut Ağırlık Değişimleri .....</b>	<b>38</b>
<b>4.2. Sinir İletim Hızı .....</b>	<b>39</b>
<b>4.3. Distal Latans .....</b>	<b>42</b>
<b>4.4. Siyatik Fonksiyonel İndeks .....</b>	<b>44</b>
<b>4.5. Siyatik Sinir TBARS ve GSH Seviyeleri .....</b>	<b>46</b>
4.5.1. TBARS Seviyesi.....	46
4.5.2. GSH Seviyesi.....	47
<b>4.6. Nositif Test Değerleri .....</b>	<b>48</b>
<b>4.7. Siyatik Sinir Histolojik Değerleri.....</b>	<b>50</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>59</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>61</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>71</b>
<b>Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.....</b>	<b>71</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>72</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>ELISA</b>	: Enzim bağılı immünosorbent deneyi
<b>EPL</b>	: Sinir daralması uygulanan ayakta 3. parmaklar arası mesafe
<b>ETS</b>	: Sinir daralması uygulanan ayakta 1-5. parmaklar arası mesafe
<b>EITS</b>	: Sinir daralması uygulanan ayakta 2-4. parmaklar arası mesafe
<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>GPx</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>K</b>	: Kontrol
<b>NP</b>	: Nöropatik ağrı
<b>NPL</b>	: Sağlam ayakta 3. parmak-topuk arası mesafe
<b>NTS</b>	: Sağlam ayakta 1-5. parmaklar arası mesafe
<b>NITS</b>	: Sağlam ayakta 2-4. parmaklar arası mesafe
<b>RNA</b>	: Ribo nükleik asit
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SFI</b>	: Siyatik fonksiyonel indeks
<b>SD</b>	: Sinir daralması
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik asit
<b>TBARS</b>	: Tiobarbitürik asit reaktif maddeler

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	Sinir sisteminin sınıflandırılması ve elemanları (MEB, 2012).....	4
<b>Şekil 2.</b>	Sıçan siyatik sinir anatomisi.....	7
<b>Şekil 3.</b>	Nöropatik ağrı belirtileri.....	11
<b>Şekil 4.</b>	Nöropatik ağrı oluşum mekanizması.....	13
<b>Şekil 5.</b>	Nöropatik ağrının patofizyolojik mekanizmalarının özeti .....	18
<b>Şekil 6.</b>	Siyatik sinir kronik daralma hasarı oluşumu.....	29
<b>Şekil 7.</b>	Tez süresince izlenen deneysel basamakların şematik gösterimi.....	31
<b>Şekil 8.</b>	Siyatik sinir daralması modeli .....	32
<b>Şekil 9.</b>	Sağlam ve hasta ayak izinde yukarıdaki ölçüm parametrelerin şematik gösterimi.....	33
<b>Şekil 10.</b>	Siyatik sinir ileti hızlarının ölçülmesi yöntemi.....	35
<b>Şekil 11.</b>	Siyatik sinir daralmasından sonrasında tedavi süresince tüm gruplardaki deneklere ait kilo değişimleri.....	38
<b>Şekil 12.</b>	7. ve 14. günlerin 1. güne göre deneklerin kilo değişim değerleri.....	39
<b>Şekil 13.</b>	Tüm grupların tedaviden sonra sol siyatik sinir ileti hızı değerleri.....	40
<b>Şekil 14.</b>	Tüm grupların tedaviden sonra sağ siyatik sinir ileti hızı değerleri.....	41
<b>Şekil 15.</b>	Tüm gruplarının sol siyatik sinirlerine ait distal latans değerleri.....	42
<b>Şekil 16.</b>	Tüm gruplarının sağ siyatik sinirlerine ait distal latans değerleri.....	43
<b>Şekil 17.</b>	Siyatik fonksiyonel indeks ölçümü.....	45
<b>Şekil 18.</b>	Tedavinin 7. ve 14. günlerdeki siyatik fonksiyonel indeks değişimleri... ..	46
<b>Şekil 19.</b>	Tüm grupların siyatik sinir dokularındaki TBARS seviyeleri.....	47
<b>Şekil 20.</b>	Tüm grupların siyatik sinir GSH seviyeleri.....	48
<b>Şekil 21.</b>	Deneklere ait 7. ve 14. gün örneklerine ait hot plate ölçümleri.....	49
<b>Şekil 22.</b>	Deneklere ait 7. ve 14. gün örneklerine ait tail flick ölçümleri.....	49

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Nöropatik ağrının santral ve periferik nedenleri.....	11
<b>Tablo 2.</b>	Sağ ve sol distal latans değerleri .....	44



## RESİMLER DİZİNİ

	a) Kontrol (K) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 10x. b) Kontrol (K) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 40x görüntüleri.....	50
<b>Resim 1.</b>	a) Nöropatik ağrı (NP) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 10x. b) Nöropatik ağrı (NP) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 40x görüntüleri. ....	51
<b>Resim 2.</b>	a) Nöropatik ağrı oleuropein uygulanan (NP+OLE) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 10x. b) Nöropatik ağrı oleuropein uygulanan (NP+OLE) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 40x görüntüleri. ....	52
<b>Resim 3.</b>	a) Nöropatik ağrı gabapentin uygulanan (NP+GP) gruba ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 10x. b) Nöropatik ağrı gabapentin uygulanan (NP+GP) gruba ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 40x görüntüleri. ....	53
<b>Resim 4.</b>		

## ÖZET

### OLEUROPEİNİN DENEYSSEL NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNDEKİ TEDAVİ ETKİNLİĞİ

**Demircan A.S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik (Tıp) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2020.**

Nöropatik ağrı (NP), sinir sisteminde birincil bir lezyon veya disfonksiyonun neden olduğu ağrı olarak tanımlanmaktadır. Nöropatik ağrı bir periferik sinire gerçek bir hasardan kaynaklanabilir veya herhangi bir bariz sinir hasarı yokluğunda ortaya çıkabilir. Bu çalışmada kronik daralma hasarı (CCI) ile oluşturulan nöropatik ağrı modelinde oleuropeinin olası terapötik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Oleuropein (OLE), zeytin ağacı olarak bilinen *Olea europea*'nın ana bileşeni olup içeriğinde polifenol, elenolik asit ve secoiridoidler bulunmaktadır. Çalışmada, CCI ile tek bacakta nöropatik ağrı (NP) modeli oluşturulan sıçanlara 14 gün boyunca 15 mg/kg dozda OLE ve 100 mg/kg dozda gabapentin (GP) oral gavaj yoluyla verilmiştir. Deney sırasında belirli aralıklarla deneklerde nosiseptif ölçümler ile siyatik fonksiyonel indeks ölçümü gerçekleştirilmiş; deney sonunda da sinir ileti hızı değerlendirilmiştir. Rat siyatik sinir doku örneklerinde oksitativ stres düzeyini belirlemek için TBARS (tiyobarbitürik asit reaktif maddeler) ve GPx (glutatyon peroksidaz) ölçümü yapılmıştır. Yapılan TBARS analizi sonucunda NP ve NP+GP grupları TBARS seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlenirken, NP+OLE grubu TBARS seviyesi kontrole yaklaşmıştır. Bu sonuç, oleuropein uygulamasının oksidatif stresi düşürdüğünü ve lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermektedir. Sinir iletim hızı NP grubunda azalırken NP+OLE ve NP+GP gruplarında artmıştır. Bu durum bize gabapentine ek olarak oleuropein tedavisinin de

nöropatik ağrı tedavisinde alternatif bir ajan olarak düşünölebileceğini göstermektedir. Bu çıkarımı destekleyen bir diğer bulgu ise siyatik fonksiyonel indeks değerinin en hızlı artış gösterdiği deney grubunun oleuropein verilen denekler olmasıdır. Çalışmada kısa dönem verilen oleuropeinin daha uzun kullanımının etkilerinin belirlenmesi, farklı nöropatik ağrı türlerinin tedavisinde etki dozunun belirlenmesi ve etki mekanizmasının anlaşılması için ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:**, Kronik Ağrı, Kronik Daralma Hasarı (Cci), Nöropatik Ağrı, Oleuropein, Rat.



## **ABSTRACT**

### **TREATMENT EFFICIENCY OF OLEUROPEIN ON EXPERIMENTAL NEUROPATHIC PAIN**

**Demircan A.S. Aydin Adnan Menderes University Health Sciences Institute of  
Biophysics (Medicine) Program, Master's Thesis, Aydin, 2020.**

Neuropathic pain is defined as pain caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system. Neuropathic pain can be caused by real damage to a peripheral nerve or it can occur in the lack of any obvious nerve damage. In this thesis, investigation of the possible therapeutic effects of oleuropein in the chronic constriction injury (CCI) model was aimed. Oleuropein (OLE) is the main phenolic compound of *Olea europea* which is also known as olive tree, and it consists polyphenol, elenolic acid and secoiridoid. As experiental step, OLE at a dose of 15 mg/kg and gabapentin (GP) at a dose of 100 mg/kg for 14 days were administered by oral gavage to rats with a single leg neuropathic pain (NP) model with CCI. During the experiment, nociceptive measurements and sciatic functional index were measured at predefined intervals; and at the end of the experiment, nerve conduction speed was evaluated. TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) and GPx (glutathione peroxidase) were measured to determine the oxidative stress level in rat sciatic nerve tissue samples. As a result of the TBARS analysis, while a statistically significant increase between the control group and the two experimental groups (NP, NP + GP) was observed, TBARS level for NP + OLE experiment group was found similar to control group. Therefore we think that oleuropein administration reduced oxidative stress and kept lipid peroxidation at a similar level with the control group. Nerve conduction speed decreased in NP group and a significant increase in NP+OLE and NP+GP groups was found. This result shows us that oleuropein can be considered as an alternative agent in the treatment of neuropathic pain in addition to gabapentin.

Another result supporting this finding is that the group received oleuropein demonstrated the fastest increase in sciatic functional index value. Further studies are needed to determine the long term effect of oleuropein, effect dose of oleuropein in the treatment of different neuropathic pain types and to understand the mechanism of its activity.

**Keywords:** Chronic Constriction Injury (Cci), Chronic Pain, Neuropathic Pain, Oleuropein, Rat.



# 1. GİRİŞ

Ağrı, yaşam kalitesi üzerine derin bir etkiye sahiptir ve fiziksel, psikolojik ve sosyal sonuçları olabilir. Hareketliliğin azalmasına ve sonuçta güç kaybına yol açabilir, bağışıklık sistemini tehlikeye atabilir ve bir kişinin yemek yemeğe, konsantre olmaya, uyumaya veya başkalarıyla etkileşime girmesine engel olabilir. Bir Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışması, kronik ağrıyla yaşayan insanların depresyon veya anksiyeteden muzdarip olma olasılığının dört kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Kronik ve tekrarlayan ağrı, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen oldukça yaygın bir tıbbi durumdur. Kronik ağrının fiziksel ve psikolojik etkileri hastalığın seyrini etkiler (Donald ve ark, 2011). Kronik ağrının prevalansı yaşlı erişkinlerde daha fazla olmakla birlikte kadınlarda kronik ağrı prevalansı daha yüksek olmakta ve erkeklere göre daha geç yaşlarda görülebilmektedir. Kronik ağrıdan muzdarip hastaların yaklaşık olarak yarısı 10 yıldan fazla süreyle bu ağrıyla yaşamaktadırlar (Donald ve ark, 2011). Nöropatik ağrı, sinir hasarı veya fonksiyon bozukluğu sonucunda ortaya çıkan ve ağrı tedavileri içinde en zor olanlarından biridir (Banafshe ve ark, 2012). Nöropatik ağrı, popülasyonda % 3.3-17.9 oranında görülmekte ve en ciddi nörolojik hastalıklar arasında sayılmaktadır (Cohen ve Mao, 2014). Bu nedenle Nöropatik ağrının patofizyolojisi kompleks olup patofizyolojik bulgular hem periferik hem de santral mekanizmaları içerebilmektedir. Bu mekanizmalara örnek olarak aferent nosiseptör terminallerinin duyarlılığı, nörotransmitter salgılanmasındaki dalgalanmalar, iyon kanallarının değişim gösteren ekspresyonu, ektopik nöron aktivasyonu, anatomik organizasyonun yeniden düzenlenmesi ve ağrı yollarının inhibisyonundaki düzenlemeler gösterilebilir (Raina ve ark, 2012; Truini ve Cruccu 2006). Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan antikonvülsanlar, trisiklik antidepressanlar, lokal anestezipler ve opioidler gibi çeşitli kategoride yer alan ilaçlar bulunmaktadır. Buna rağmen, bu ilaçların etkinliklerinin düşük olması ve doz-kısıtlayan istenmeyen etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (Banafshe ve ark, 2012). Şu anda nöropatik ağrı tedavisi için genellikle steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, opioidler, antikonvülsanlar ve antidepressanlar kullanılmaktadır; ancak, hastaların neredeyse üçte ikisi bu tedavilere yanıt vermemekte ve tedaviye dirençli kabul edilmektedir (Gaskin ve Richard, 2012). Periferik sinir hasarına bağlı nöropatik ağrı karmaşık ve güçten düşürücü bir halk sağlığı sorunudur. Bu bozukluk için mevcut başarılı tedavi seçenekleri sınırlıdır (Campbell ve Meyer, 2006). Opioidler nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi için son seçenek olmasına rağmen, ciddi yan etkilere neden olurlar (Coluzzi ve Pappagallo, 2005). Özellikle, Amerika

Birleşik Devletleri'nde son zamanlarda opioid reçetelerinde artışa bağımlılık ve opioid ile ilişkili mortalite insidansında büyük bir artış eşlik etmiştir (Meyer ve ark, 2014). Tüm bu nedenlerle, yan etkisi az ve etkin bir tedavi yönteminin geliştirilmesi hasta refahının artırılması açısından önem arz etmektedir. Ayrıca, nöropatik ağrı mekanizmalarının tanımlanması, yeni tedavilerin keşfi ve bozukluk için önleyici taktikler için gereklidir. Teşhise bağlı grup dorsal root gangliyonlarındaki (DRG) iyon kanalları, reseptörler, enzimler ve sitokinler / kemokinlerin gen ekspresyonundaki sinir hasarına bağlı transkripsiyonel değişiklikler nöropatik ağrı oluşumuna katkıda bulunur (Campbell ve Meyer, 2006; Latremoliere ve Woolf, 2009; Lutz ve ark, 2014; Liang ve ark, 2015; Wu ve ark, 2016). Ancak, bu değişikliklerin altında yatan mekanizmalar anlaşılması zordur.

*Olea europaea* zeytingiller famillasının bir üyesi olan zeyin uzun boylu, sık dallı, dikenli bir çalı veya 10m ile 15m uzunluğa kadar uzayabilen, tacı her sene uzama miktarı ile orantılı olarak genişleyen, gövde kısmı genelde boğumlu, dalları dikensiz ağaç şeklinde olan botanik özelliklere sahip zeytin (Karaboğa Arslan ve ark, 2017) çoğunlukla Akdeniz ve çevresinde doğal olarak yetişir ve Akdeniz iklimi görülen ülkelerde zeytin bitkisinin ve ürünlerinin üretimi yapılmaktadır (Baytop T, 1999). Zeytin yaprağı başlıca flavonoidler, sekoiridoitler ve triterpenler olmak üzere üç farklı etkili madde grubuna ait bileşikler içerir. Ayrıca kolin de mevcuttur. Triterpenlerin oranı % 3-4 kadar olup en çok bilinen; oleonik, krataegolik asitler, homoolestranol ile bunların glikozitleridir. En önemli etkili madde oleuropeozit (oleuropeozide) adıyla bilinen bir sekoiridoit glikozittir. Yaprakta bulunan fenolik ve flavonait bileşikler vücudun bağışıklık sistemini güçlendirip hastalıklara karşı dirençli olmasını sağlar. (Caruso ve ark, 1999) Bunların dışında hastalık ve zararlılara karşı direnç kazandıran "oleuropein" adlı bir madde ürettiklerinden zeytin ağaçları dünyadaki en dayanıklı ve uzun ömürlü ağaçlardandır. Zeytin ağacının tamamında bulunan ve acı-buruk bir tadı olan oleuropein, zeytinin işlenmesi sırasında uzaklaştırılır. Oysaki zeytin ağacının hastalık ve zararlılara karşı direncini sağlayan en önemli savaşçının oleuropein olduğu düşünülmektedir. Oleuropein'in içeriğinde bulunan "elenolik asit" ve oleuropein türevi olan "kalsiyum elenolat" çok çeşitli mikroorganizma gruplarını uzak tutma özelliğine sahiptir. Yaprakta 60-90 mg/g oranında oleuropein bileşiği bulunmaktadır. Oleuropein yaprağın en etken fenolik bileşiğidir. Bu bileşik aynı zamanda terapötik etkiye sahip sekoiridoit bir glikozittir. Zeytin yaprağı çay ya da ekstrakt formunda alındığında oleuropein insan vücudunda bulunan iki enzim tarafından (esteraz ve beta-glukozidaz) elenoik aside dönüştürülür. Bu bileşik güçlü bir antibakteriyal etkiye sahiptir, özellikle patojen bakteriler üzerinde öldürücü bir etki yapar (Bisignano ve ark, 1999). Çalışmamızda, *Olea europea*'dan türetilmiş, anti-oksitatif, antienflamatuvar, anti-

aterojenik, antitümör, hipoglisemik, hepatoprotektif ve nöroprotektif aktiviteler dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik fayda sağladığı bildirilen bir polifenolik bileşik olan oleuropeinin (Rigacci ve Stefani, 2016) bir nöropatik ağrı modeli olan siyatik sinir daralması modelindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

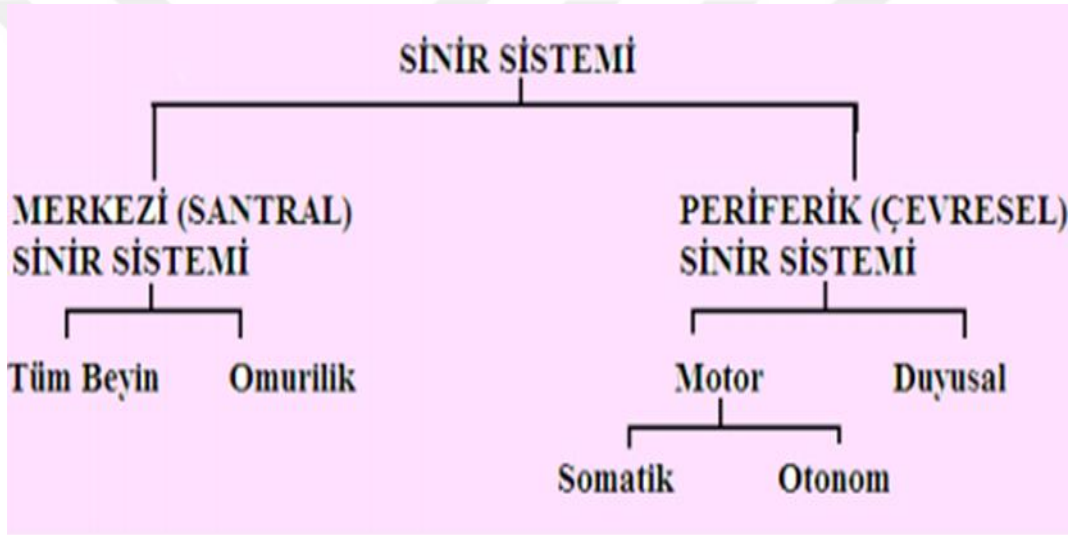


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sinir Sistemi Yapısı ve Bölümleri

İç ve dış çevreden gelen bilgiyi edinin işleyerek iç ve dış çevrenin algınmasını sağlayan, bu bilgileri sinyaller şeklinde vücudun farklı bölgelerine, organ, doku ve hücrelerine aksonlar ve hücre ağları sayesinde ileten ve bu sayede kasların ve organların aktivitelerini düzenleyen sisteme sinir sistemi adı verilir. Sinir sistemi iki ana bölüme ayrılır (Şekil 1).

- santral (merkezi) sinir sistemi,
- çevresel (periferik) sinir sistemi.



Şekil 1. Sinir sisteminin sınıflandırılması ve elemanları (MEB, 2012).

Sinir sisteminin en büyük bölümünü teşkil eden merkezi sinir sistemi, beyin ve omurilikten oluşmaktadır. Sinir sisteminin periferik bölümü beyin ve omurilik dışındaki diğer sinir hücrelerinden ve sinir liflerinin merkezi sinir sistemi ile vücudun diğer kısımları arasında sağladığı bağlantılardan oluşur. Motor nöronları, duyu nöronları, dolaylı istemli hareket, otonom sinir sistemi, somatik sinir sistemi, sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi, düzenli istemsiz işlevler ve enterik sinir sistemidir.

### 2.1.1. Merkezi Sinir Sistemi

Sinir sisteminin gelişimi sırasında uzun bir tüpten oluşan merkezi sinir sistemi, duyu organları, hafıza ve düşünce merkezi olan beyini oluşturacak olan tüpün ön bölümünün, devam eden gelişimi sırasında, dört ayrı bölgeye kıvrımlanır. Serebrum, diensefalon, beyin sapı ve serebellum kıvrımlanarak beynin dört alt birimini meydana getirir

Bu alt birimlerden ön beyini oluşturan serebrum ve diensefalondur. Beyin sapını oluşturan yapılar ise orta beyin, pons ve medulla oblongata'dır. Ayrıca, beyinde serebral ventrikül adını alan içi sıvı ile dolu birbirine bağlı dört adet boşluk da bulunur.

### 2.1.2. Periferik Sinir Sistemi

Merkezi sinir sistemi ile duyu organları, kaslar, bezler, vb. organlar arasındaki bağlantıyı sağlayan periferik sinirlerin yapısı farklı büyüklükteki fasiküllerin bir araya gelmesiyle kablo şeklini almasıyla oluşur. Bunlar damar veya sinire benzer birbirlerine uzun seyirlerinde bağlı olarak bulunurlar ve herbirinin etrafını çevreleyen bağ dokusu zarına epineurum adı verilir. Epineurum sinir kılıfı işlevi gören kapalı olmayan zardır. Periferik sinirler sıkı olmayan, zengin yağ yapısına sahip, kollajen liflerin enine ve boyuna yayılmasıyla kuvvetlenmiş bir bağ dokusundan oluşmuştur. (Mumenthaler ve ark, 2005). Motor, duysal, ve otonomik sinir liflerini içeren tek tip liften oluşan periferik sinirlerin İkinci (alt) motor nöronlarının aksonları ön kökten omuriliği terk ederler ve periferik motor sinir liflerini oluştururlar. Periferik sinir omuriliğin dışında duysal aksonların hücre gövdeleri, intervertebral foramende yerleşimli arka kök ganglionu içinde yer alır. Periferik motor sinirler, motor sinir terminalinde sinir kas kavşağında iletilerin alış verişi yaptığı kasla bağlantı sağlanır. Duysal sinirlerin başlama nokrası derideki reseptörlerdir (Ertaş, 2000).

Periferik sinir sisteminin görevi merkezi sinir sistemi ile reseptörler ve vücudun tüm bölümündeki efektörler arasında sinyallerin iletilmesidir. 43 çift sinirden oluşan periferik sinir sisteminin içeriğini omuriliğe bağlı olan 31 çift spinal sinirler ve 12 çift kafa (kraniyal) sinir oluşturur. Spinal sinirlerin sıralanması ayrıldıkları spinal seviyeye göre (servikal, torasik, lomber, sakral ve koksigeal) gerçekleşir. Servikal sinirler sekiz çift sinirden oluşup, boyun, omuz, kol ve elden gelen girdileri alarak bu bölgelerdeki kas ve bezleri kontrol ederler. Torasik sinirler on iki çift olup göğüs ve karın duvarından gelen duysal girdilerin alınması ve üretilen cevabın taşınması ile ilgilidir. Bir sonraki spinal seviye olan lomber beş çift sinirden oluşup

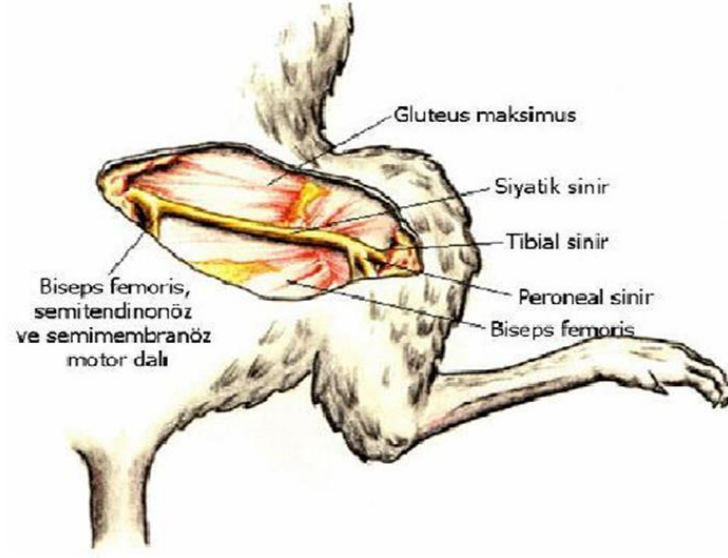
kalça ve bacaklarla ilişkilidir. Lumbar seviyesinden sonra gelen sakral da beş çift sinirden oluşup genital sistem ve alt sindirim yolu ile ilişkilidir. Son olarak kuyruk kemiği sokumu ile ilgili olan bir çift koksigeal sinir ile spinal sinirler toplamda 31 çifte ulaşır.

Periferik sinirlerin içeriğini duyuşsal (aferent) nöronlar, motor (eferent) nöronlar veya her ikisinin aksonlarını içerir. Bu sebeple, bir sinirdeki liflerde sınıflandırma yapılırken periferik sinir sisteminin hangi alt bölümüne, yani eferent veya aferent bölümüne, ait olduğuna bakılır. Bu sınıflandırmaya göre, hem aferent, hem de eferent sinirler spinal sinirlerin tümünde bulunurken, kranial sinirlerin bazılarında sadece eferent sinirler gözlenir. Aferent ve eferent nöronlar görevleri bakımından farklılaşırlar, aferent nöronların görevi aldıkları sinyali periferik uçlarındaki duyuşsal reseptörlerden merkezi sinir sistemine taşımaktır. Bu nöronların aksonlarının uzun bir kısmı merkezi sinir sisteminin dışındadır ve periferik sinir sisteminin bir parçası olarak görev yapar (Eric ve ark, 2010). Aferent nöronların aksine, eferent nöronlar aldıkları sinyali merkezi sinir sisteminden kas ve bezlere taşırlar.

Bir başka ayırım basamağı ise, periferik sinir sisteminin eferent bölümü için yapılabilir. Periferik sinir sistemini oluşturan eferent nöronlar somatik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi olarak alt bölümlere ayrılır. Somatik sinir sistemi iskelet kasları ile ilişkiyken, otonom sinir sistemi ise düz kas ve kalp kası, bezler ve mide barsak yolundaki nöronların aktivitesi ile ilişkilidir (Eric ve ark, 2010).

### **2.1.2.1. Siyatik Sinir ve Anatomisi**

Siyatik sinir sıçanlarda periferik sinirler içerisinde en kalın sinir olup lumbo-sakral trunkustan çıkmaktadır. Çoğunlukla L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin birleşmesinden oluşmaktadır. Pelvis içerisinde siyatik sinir adını alıp, iskiyumun dorsal kenarı ile uyluk sokumu arasındaki derin olukta ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra piriform kasın ventralinde seyreder. Siyatik sinir sırt derisinin yarıya yakın kısmı ile bacak kaslarının büyük çoğunluğunu inerve etmektedir. Siyatik sinir piriformis kas seviyesinin 1-2 mm aşağısında kuadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek abduktor femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağı doğru iner. Piriformis seviyesinde siyatığın ana gövdesiyle birlikte çıkan ince bir dalcık ventrale doğru kuadratus femoris altından geçer ve biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarının motor inervasyonunu sağlar (Şekil 2).



**Şekil 2.** Sıçan siyatik sinir anatomisi.

Siyatik sinirin fleksör kas grubuna verdiği motor dal ile terminal dallanma noktası arasındaki mesafe yaklaşık 2 cm uzunluğundadır. (Sarigüney, 2006). Siyatik sinir, diz eklemi seviyesinin yaklaşık yarım santimetre üzerinde ventrale doğru seyreden kalın tibial sinir ve dorsale doğru seyreden ince peroneal (fibular) sinir dallarına ayrılır. Peroneal sinir daha aşağıya doğru gastroknemiusun lateral karnını ve derin parmak fleksörlerini çaprazlayıp önce daha ince olan peroneus longus dalını verir ve daha sonra yüzeysel ve derin peroneal sinirlere ayrılarak sonlanır. Yüzeysel dal peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmak ekstansörlerini inerve edip, ayak sırtı ve parmaklarının bir bölümünün duyusunu sağlar. Derin dal ise tibialis anterior ve uzun parmak ekstansörlerini inerve ederek ikinci parmak arası bölgeye ulaşır. Ventrale doğru uzanan tibial sinir ise, ilk dalı olan sural siniri, ayırım noktasının 12 mm proksimalinde popliteaya girmeden hemen önce gastroknemiusun iki başı arasında verir ve plantaris, soleus, gastroknemiuslar, fleksör hallusis longus, fleksör digitorum longus ve tibialis posteriorları inerve eder. Bu dallardan hemen sonra ayak bileğinin üzerinde lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır (Koyuncu Y, 2009).

## 2.2. Ağrı

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (International Association for the Study of Pain-IASP) 1979 yılında Ağrıyı, vücudun herhangi bir yerinden direkt bir doku hasarı ya da potansiyel bir hasarla ilişkili olarak kişinin geçmiş yaşantısındaki tecrübeleri ile ilgili sensoryal, emosyonel, istenmeyen bir duygu deneyimi olarak tanımlanmıştır (Merskey ve Bogduk, 1994). Merskey, ağrıyı; gerçekte var olan veya gizil doku hasarı ile beraberinde ortaya çıkan, istenmeyen duyusal ve emosyonel tecrübe olarak tanımlanmıştır. Esener'e göre ağrı; vücudun herhangi bir dokusunda ortaya çıkan hasar, karmaşık ve bir hoş olmayan algılama olup, hastayı doktora getiren en önemli etkidir. Ertekin ise ağrıyı, vücudun ücra kısmından köken alan, istenilmeyen, bireyi panik ve kaçış duygularına yönelten algılamadır diye tarif etmiştir (Ertkin, 1993).

İki bileşene sahiptir. İlki fizyolojik veya periferik bileşendir ve anatomik yolları santral sisteme gider. İkincisi psikolojik veya santral. Bu bileşen kognitif değerlendirme boyutu duyusal diskriminatif boyut, motivasyonel-afektif boyut, olmak üzere üç tane majör psikolojik boyut bulunmaktadır (Dökmeci, 2007 ).

Nosiseptör aracılı uyarılar ağrıya sebebiyet verir, ancak vücuttaki tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklı olmaz. Nosiseptörlerin ağrıyı taşımadaki kararlılığı miyelinli A- $\delta$  ve miyelinsiz C lifleri ile meydana gelmektedir. Bu sayede uyarılar spinal korda kadar taşınırlar ve beyine ulaşmadan önemli ölçüde değişikliğe uğrarlar. Kas, cilt ve bazı viseral dokularda sinirlerin iletilmesini ve alınmasını sağlayan A- $\delta$  ve C lifleri, ileti hızları ve çapları ile birbirinden ayrılırlar. A- $\delta$  liflerinin ileti hızı 12-30 m/sn iken, çapı 2-5  $\mu$ m'dir. C liflerinin, ileti hızı 0,5-2,3 m/sn, çapı 0,4-1,2  $\mu$ m'dir. Yapısal olarak A- $\delta$  liflerinde az miyelin varken, C liflerinde ise miyelin bulunmamaktadır. Eşik aktivasyonlarını azaltan nosiseptif uyarının ilk oluşan dalgalarıyla bu sinirlerin uçları daha duyarlı hale gelir. Bu durum agregre ya da lezyonlu doku çevresinde serbest hale gelen bazı endojen mediyatörler (kininler, serotonin, histamin, K<sup>+</sup> iyonları) tarafından kolaylaştırılan hiperaljezi olayıdır. Prostaglandinler, bu endojen mediyatörlerin aljezik etkilerine karşı serbest sinir uçlarını duyarlı hale getirirler (Dökmeci, 2007).

### 2.2.1. Ağrı Sınıflandırılması

Ağrı; başlama sürelerine, kaynaklandığı bölgeye ve mekanizmalarına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir.

#### 2.2.1.1. Ağrının mekanizmalarına göre ağrının sınıflandırılması

**Nosiseptif ağrı:** Nosiseptör denilen ağrı reseptörlerini fizyolojik olayların uyarılmasıyla genellikle bıçak batması, zonklama ve sızlama şeklinde ortaya çıkar.

**Nöropatik ağrı:** Nonnosiseptif ağrı için en yaygın kullanılan tanıdır. Nosiseptif ağrıdan ayıran en belirgin özelliği, daimi bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır.(nuri) Santral veya periferik sinirlerinin metabolik hastalığı veya travması sonucunda nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan ağrıdır.Elektrik çarpması, karıncalanma, uyuşukluk hissi, yanma ve keçelenme gibi duygulara yol açar.

**Deaferentasyon ağrısı:** Somatosensoryal uyarıların iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesiyle ve santral veya periferik sinir sistemindeki lezyonlar ile ortaya çıkar. Sonucunda yanıcı bir his oluşur.

**Reaktif ağrı:** Motor ve sempatik aferentlerin refleks aktivasyonu sonucunda uyarılan nosiseptörlerin ile ortaya çıkan ağrıdır. Miyofasiyal ağrılar bu grupta örnektir.

**Psikosomatik ağrı:** Psikososyal veya psişik sorunların hasta tarafından doku hasarı varmış gibi algılanan ağrıdır (Edirne, 1999; Türkoğlu, 1993).

#### 2.2.1.2. Ağrının başlama süresine göre sınıflandırılması

**Akut ağrı:** Her zaman nosiseptif niteliktedir. Doku hasarı, yarananma, enfeksiyon veya cerrahi girişimlerin neden olduğu ve yaranın zamanla iyileşmesiyle gid gide azalan ağrıdır.

**Kronik ağrı:** Üç ile altı aydan daha uzun süren çoğu kez nosiseptif nitelikte olan ağrıdır. Otonomik yanıtla akut ağrıdaki kadar sık karşılanmaz, sempatik tonusunun ve nöroendokrin fonksiyonun artışı belirgindir (Edirne, 1999).

### 2.2.1.3. Ağrının kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırılması

**Somatik ağrı:** Genelde somatik sinir lifleriyle taşınır. Ani olarak ortaya çıkan, iyi lokalize hale gelen, keskin, batma, sızlama, zonklama tarzında olan ağrılardır.

**Viseral ağrı:** İç organlardan kaynaklanan, yavaş yavaş artan, kolay lokalize olmayan ve başka bölgelere de yayılan ağrılardır.

**Sempatik ağrı:** Sempatik sinir sisteminin aktive olmasıyla ortaya çıkan, yanma tarzında olan ağrılardır.(Edirne, 1999).Kozalciler bu ağrıya örnek teşkil eder (Morgan ve Mikhail, 1996, Kayhan, 1997).

## 2.3. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı bir periferik sinire gerçek bir hasardan kaynaklanabilir veya herhangi bir bariz sinir hasarı yokluğunda ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrı, çekim, yanma, bükme, dikenleşme ve elektrik olarak tarif edilen spontan veya uyarıcıdan bağımsız ağrı içerebilir. Uyarılmış veya uyarıcı bağımlı nöropatik ağrı, Uluslararası Ağrı Çalışması Birliği (IASP) tarafından allodini, “normalde ağrı uyandıran bir uyarandan kaynaklanan ağrı” olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, mekanik allodini, hafif bir dokunuşla uyarıldığı gibi statik olabilir veya cildin hafif bir fırçayla uyarıldığı gibi dinamik olabilir. Normalde bir nosiseptif yanıt üreten bir uyarandan abartılı bir tepki ürettiğinde hiperaljezi tanımlanır. Nöropatik ağrılar ile en çok ilişkili olduğu görülen özellikler arasında, karıncalanma veya uyuşukluk, ısı veya soğuk tarafından uyarılan ağrı ve özellikle de ısı hissi veya yanma (Şekil.3) benzeri bir kalite nöropatik ağrı durumuyla ilişkilidir (Krause ve Backonja, 2003; Backonja ve Stacey, 2004; Bennett ve ark, 2007).



**Şekil 3.** Nöropatik ağrı belirtileri

Nöropatik ağrı, nöropatik olmayan ağrıdan iki faktörle ayırt edilebilir. İlk olarak, nöropatik ağrıda transdüksiyon yoktur (nosiseptif uyarının elektriksel bir impulsa dönüşmesi). İkincisi, prognoz daha kötüdür: Majör sinirlerin yaralanması, kronik ağrıya neden olmak için sinirsel olmayan dokulara zarar vermekten daha olasıdır. Ek olarak, nöropatik ağrı, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar ve opioidler gibi geleneksel analjeziklere nöropatik olmayan ağrıdan daha refrakter olma eğilimindedir. Ancak, mekanizmalar ve tedavi yöntemleri açısından nöropatik ve nosiseptif ağrı arasındaki önemli örtüşme nedeniyle, bu varlıkları aynı devamlılık üzerinde farklı noktalar olarak görmek daha yapıcı olabilir (Henry, 2008). Nöropatik ağrı akut ve kronik olmak üzere iki şekilde incelenmektedir. Nöropatik ağrının santral ve periferik nedenleri tablo'da sunulmuştur (Zarifoglu, 2003).

**Tablo 1.** Nöropatik ağrının santral ve periferik nedenleri (Alıntı yapılan kaynak M.Zarifoglu 2003)

Santral Nedenleri	Periferik Nedenleri
Multipl skleroz	Diyabet, üremi gibi metabolik bozukluklar
Strok	Cerrahi ve basınca sekonder sinir hasarı
Medulla spinalisin konjenital ve akkiz lezyonları	Travma
Tümörler	HİV, infeksiyöz mononükleaz gibi infeksiyonlar
	Peeriarteritis nodoza, lupus gibi vaskülitler
	Niasin, pridoksin, tiamin gibi vitamin eksiklikleri
	Kurşun, alkol gibi toksik maddeler
	Kemoterapötik ilaçlar

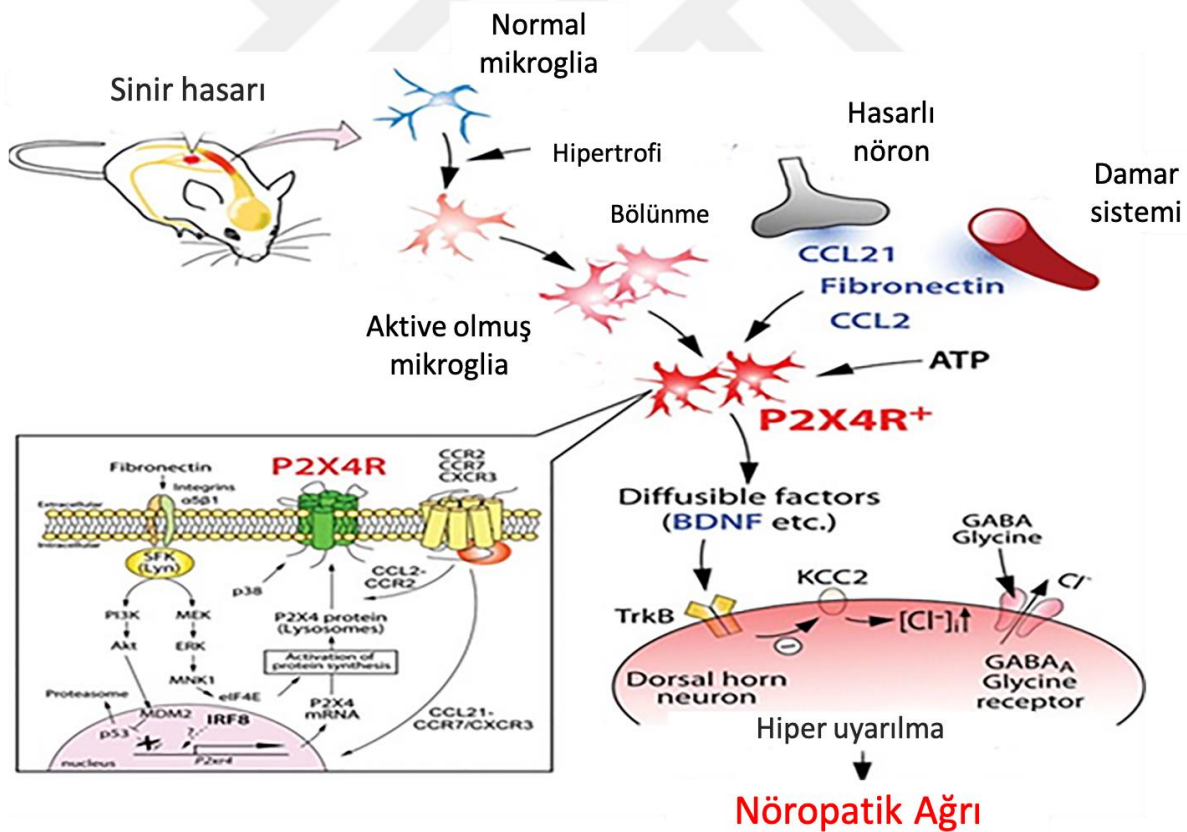
Ağrı, çoğu zaman, sürekli acı çekmeyen bizler için, çoğu zaman bizim için bir koruyucudur. Travma veya cerrahi sonrası gibi akut ağrı, bilinçli bir uyarının ve / veya devam

eden doku hasarının varlığı hakkında bilinçli bir beynin sinyalini oluşturur. Bu akut ağrı sinyali, bireyi tehlikeye ve yardım istemeye veya kaçmaya ihtiyaç duyduğuna dair uyarıcıdır. Akut ağrı, zararlı olayın doğrudan bir sonucudur ve makul olarak altta yatan doku hasarı veya hastalığının bir belirtisi olarak sınıflandırılır. Özgün bozukluk düzeldiğinde, belirtileri de değişir. Bununla birlikte, bazıları için, ağrı, bir alarm sinyali geçtikten sonra ve doku hasarının iyileşmesinden çok sonra uzun bir süre geçtikten sonra uzun süre devam eden sabit bir arkadaştır. Bu hastalarda kronik ağrı başlangıçtaki hasar veya hastalık durumları ile doğrudan ilişkili olmayabilir, daha ziyade ağrı algılama sisteminde ortaya çıkan bazı değişiklikler de dahil olmak üzere ikincil değişikliklere bağlı olmayabilir. Bu nedenle, kronik veya kalıcı ağrının altında yatan mekanizmalar akut ağrıdan oldukça farklı olabilir. Nedeni artık aktif olmadığına bile ağrının devam etmesini sağlayan mekanizmaların tetiklendiği giderek daha açık bir hale gelmektedir. Örneğin hayalet uzuv ağrısını atın ağrılı ekstremiteler çıkarılabilir, ancak ağrı devam eder. Postherpetik nevralji, sıklıkla herpes zoster enfeksiyonunun kutanöz döküntülerinin kalıcı bir sonucudur. Orijinal neden çözüldüğünde ağrı çözülmez. Aynı durum, açık göğüs cerrahisi sırasında belirli interkostal sinirler kesildikten sonra devam eden nöropatik ağrıdan da söz edilebilir. Ağrı, Avrupa'da önemli bir sağlık sorunudur. Akut ağrı makul bir şekilde bir hastalık veya yaralanma belirtisi olarak düşünülebilse de, kronik ve tekrarlayan ağrı özel bir sağlık problemidir, kendi başına bir hastalıktır. Kronik ağrı sadece patofizyolojiyle ilgili olarak değil, aynı zamanda ilişkili özelliklerle ilgili olarak akut ağrıdan farklıdır. Kronik ağrı sıklıkla kronik ağrı probleminin ayrılmaz bir parçası olan ve ağrı hastasına yük olarak büyük ölçüde eklenmiş olan karmaşık bir dizi fiziksel ve psikososyal değişimin ortaya çıkmasına yol açar. Nöropatik ağrı, sinir hasarından sonra, yaralanmış nöronlarda ve merkezi sinir sisteminde nosiseptif ve inen modülatör yollarda zararlı değişiklikler meydana geldiğinde gelişebilir. Nöropatik ağrının gelişimi ve korunmasında yer alan sayısız nörotransmitter ve diğer maddeler de diğer nörobiyolojik bozukluklarda rol oynarlar. Bunlar arasında hareketsizlik ve buna bağlı olarak kas, eklem, vb. bağışıklık sisteminin depresyonu ve hastalığa, yorgunluğa, uykuya, iştahsızlığa ve beslenmeye artan yatkınlık; ilaç bağımlılığı gibi (Henry, 2008).

Nöropatik ağrının etki mekanizması tam olarak araştırılmamıştır. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ve N-metil-D-aspartatın bozulması (NMDA) aktive edilen yollar mekanizmasında yer alır (Abdelzahera ve ark, 2018). Nöropatik ağrı, optimal tedavisi ile ilgili bir fikir birliği bulunmayan dünya çapında bir sağlık sorunudur.

### 2.3.1. Nöropatik Ağrı Oluşum Mekanizması

Aktive olmuş mikrogliyadaki P2X4R'nin potansiyel mekanizmalarının şematik gösterimi, PNI'dan sonra dorsal boynuzda ağrı sinyalini modüle eder. Sinir hasarı, omuriliğin dorsal boynuzunda mikrogliyayı harekete geçirir. Aktive edilmiş mikroglia, P2X4R'nin artan ifadesini göstermektedir. Mikroglial P2X4R ekspresyonunun upregulasyonu, fibronektin ve kemokin (CC motifi) ligandı 21 (CCL21) ile sinyalleme içerir. CCL2 sinyallemesi, P2X4R trafiğini mikroglianın hücre yüzeyine uyarır. P2X4R, ATP tarafından aktive edilir ve sonuç olarak BDNF gibi biyoaktif yayılabilir faktörleri serbest bırakır. BDNF, potasyum klorür taşıyıcı KCC2'yi TrkB yoluyla aşağı doğru yönlendirir, hücre içi  $[Cl^-]$  artışına neden olur ve dorsal boynuz nöronlarında transmembran anyon gradyanının çökmesine yol açar ve bu da GABA ve glisin ile uyarımı takiben bu nöronların depolarizasyonunu indükler (Şekil.4) (Tsuda ve ark, 2013.)



Şekil 4. Nöropatik ağrı oluşum mekanizması.

Nöropatik ağrı oluşum mekanizmalarını aşağıda belirtildiği şekliyle gruplamak mümkün olup nöropatik ağrının patofizyolojik özeti Şekil 5'te verilmiştir.

### **2.3.1.1. Ektopik sinir aktivitesi**

Dışarıdan herhangi bir uyarın olmaksızın oluşan spontan ağrı ve çakıcı ağrı (paroxysmal shooting pain), nosiseptif yollarda meydana gelen ektopik impulslarla ortaya çıkar. Böyle spontan ektopik aktiviteler, kök (stump) ve fantom ağrılı hastalarda bir nöromadan çıkan aferent liflerde ve diyabetik nöropatik ağrılı hastalarda mikronörografi ile kaydedilmiştir (Nystrom ve Hagbarth, 1981, Orstavik ve Jorum, 2010, Orstavik ve ark, 2006). Fizyolojik koşullarda, miyelinsiz (C-lifleri) ve ince miyelinli (A $\delta$ -lifleri) ağrı aferent liflerinin aktivasyonu potansiyel doku hasarını gösterir. Bu da yüksek ağrı eşikli kimyasal, mekanik ve termal nosiseptörlere yansır. Nöropatik ağrı oluştuğunda bu koşullar değişir. Periferik sinir hasarından sonra, hasarlı ve hasarlı olmayan nosiseptif aferentlerin her ikisinde de spontan aktivite belirgindir (Amir 2005; Bostock, 2005; Wu ve ark, 1998). Ektopik aktiviteyle 24 korele olarak voltaj bağımlı sodyum kanallarının mRNA düzeyleri artar ve lezyonda sodyum kanallarının ekspresyonu artar ve bozulmamış liflerde ektopik aktivitenin sürdüğü yere kadar potansiyel eşik düşmüş olabilir (Black ve ark, 2008; Lai ve ark, 2003; Siqueira., 2009). Santral lezyonlardan sonra ikinci dereceden nosiseptif nöronlarda da benzer değişimlerin meydana geldiği ve bu durumunda santral nöropatik ağrıya yol açtığı düşünülmektedir (Hains ve ark, 2004). Vücudun farklı bölgelerinde ani aşırı ağrı bozukluğu (paroxysmal extreme pain disorder-PEPD) ve eritromelalji ile kronik ağrısı olan hastalarda voltaj bağımlı sodyum kanallarının rolü kanıtlanmıştır. Bu kalıtsal bozukluklara Nav1.7 voltaj bağımlı sodyum kanalı kodlu SCN9A genindeki mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir (Dib-Hajj ve ark, 2009). Bu hastalardaki mikronörografik kayıtlarda membran eksitabilitesinin artmasından sonra nosiseptif aferentlerin ektopik aktivitesinin sürdüğü görülmüştür. Bu aktivite direkt sinir lezyonlarıyla ilişkili değildir. Altta yatan nedenin ağrı kanolopatileri olduğu düşünülmektedir (Orstavik ve ark, 2003). Voltaj bağımlı sodyum kanallarına ek olarak voltaj bağımlı potasyum kanalları gibi diğer iyon kanalları da sinir lezyonlarından sonra membran eksitabilitesindeki değişimlere katkıda bulunabilir. Sinir hasarı, geçici reseptör potansiyeli V1 (TRPV1- Transient Reseptor Potential V1) gibi çeşitli reseptör proteinlerinin upregülasyonuna da neden olur. TRPV1 periferik nosiseptif uçların altında yer alır ve yaklaşık 41°C de fizyolojik olarak aktif olur (Bahia ve ark, 2005). Sinir lezyonundan sonra TRPV1 hasarlı sinirlerde downregüle olurken hasarlanmamış

C-liflerinde upregüle olur (Ma ve ark, 2005). TRPV1'in ekspresyonuyla birlikte normal vücut sıcaklığında bile ısıya duyarlılık oluşur ve spontan sinir aktivitesine yol açar. TRPV1 için bu eşik 38°C' nin altındaki sıcaklıklar kabul edilir (Biggs ve ark, 2008, Fischer ve Reeh, 2007). Klinik olarak bu tür ağrı mekanizmalarına sahip olan hastalarda yanıcı ağrıya ek olarak ısı (heat) hiperaljezisi de olabilir. Benzer şekilde nosiseptif aferent liflerin sürekli ektopik deşarjı ile ağrılı nöropatisi olan hastalarda soğuk allodinisi de saptanmıştır. Sinir lezyonlarında topikal mentol ve soğuk uygulanması anormal yanıtların ortaya çıktığını göstermiştir. Bu yanıtta TRP ailesinin soğuğa duyarlı reseptörlerinden TRPM8'in ekspresyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (Serra ve ark, 2009, Wasner ve ark, 2004).

### **2.3.1.2. Santral sensitizasyon**

Sekonder allodini ve hiperaljezinin hasarlı sinirlere komşu bölgelerden iletilmesinde de santral sinir sisteminin rolü olduğu düşünülmektedir. Periferik aferent liflerdeki primer nosiseptif aferent liflerin ektopik aktivitesi santral duyarlılığa yol açabilir. Spinal kordun arka boynuzunda periferik aferent liflerde eksitator amino asid ve nöropeptid salıverilmesine yol açan deşarjlar NMDA ve AMPA reseptörlerinde fosforilasyon veya voltaj bağımlı sodyum kanallarının ekspresyonu gibi postsinaptik değişikliklere yol açarlar (Hains ve Waxman, 2007, Ultenius ve ark, 2006). Tüm bu değişiklikler, nöronal eksitabiliteye yol açar ve A $\beta$  ve A $\delta$  aferent liflerdeki gibi düşük uyarılma eşiği olan lifleri uyarırlar. Bu da normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı hissedilmesine yol açar. Benzer mekanizmalar santral ağrı şikayeti olan hastalarda olduğu gibi sadece spinal kordda değil aynı zamanda supraspinal düzeylerde de oluşabilir (Ducieux ve ark, 2006, Finnerup ve Jansen, 2004 Wasner ve ark, 2008).

### **2.3.1.3. Ektopik sinir aktivitesinde santral duyarlılaşmaya katkıda bulunan mekanizmalar**

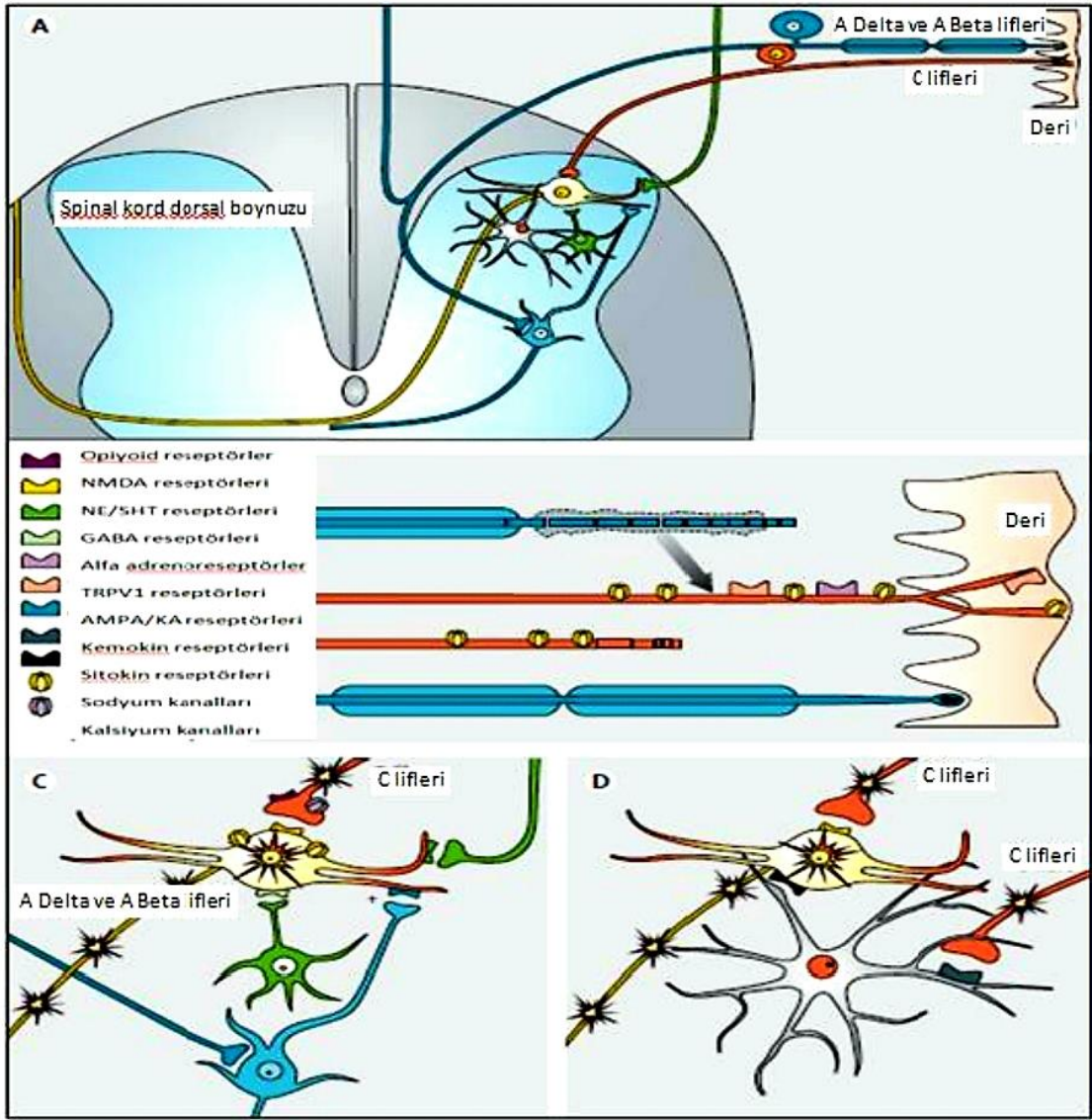
Sinir hasarındaki bir lezyon sonrasında oluşan inflamasyon, makrofajları aktive eder ve makrofajların arka kök gangliyonlarına göç etmesine yol açar. Makrofajların aktivasyonu ve göçü tümör nekroz faktör alfanın (TNF $\alpha$ ) da içinde bulunduğu proinflamatuvar stokinlerin salıverilmesine yol açarak ağrı hipersensitivitesine yol açar. Periferik ve santral sinir hasarından sonra santral sinir sistemindeki aktif mikroglialar nöropatik ağrının sürekliliğine yol açan

birçok immün modölatör salgırlar (Miligan ve Watkins 2009, Saab ve ark, 2008, Scholz ve Woolf ., 2007). Bu inflamatuvar süreçler ve periferik sinir uçlarındaki diğer değişiklikler periferik duyarlılığa yol açar (aktivasyon eğiğinin azalması ve membran eksibilitasının artması) (Haanpaa ve ark, 2009). Santral duyarlılaşmaya benzer şekilde herhangi bir sinir hasarı olmadan intakt nosiseptörlerde periferik duyarlılaşma da görölebilir. Böylece hasara bağlı patolojik reseptör ekspresyonu ile birlikte ektopik aktivasyon kolaylaşır ve sürdürölür. Periferik sinir lezyonundan sonra spinal boynuzda inhibitör GABAerjik internöronlarda kayıp oluşur (Moore ve ark, 2002). Bu internöronlarda hücre ölümünün önlenmesi mekanik ve termal hiperaljeziyi azaltır. Bu durum disinhibisyonun nöropatik ağrıya yol açtığına işaret eder (Scholz ve ark, 2005). Daha üst düzeylerdeki potent inhibitör nöronlar, örneğin beyin kökünden kaynaklanan inisi yolaklar, ağrı sürecinin modölasyonuna katkıda bulunur. Opiyoderjik ve monoaminerjik sistemleri etkileyen lezyonlar disinhibisyon yoluyla ağrının şiddetlenmesine yol açar. Disinhibisyonun başka bir şekli de soğuk hiperaljezinin altında yatan mekanizmadır. Soğuk hiperaljezi santral inme sonrası ağrısı olan hastaların % 23' ünde soğuğu ileten aferent liflerin hasarından sonra görölür. Craig' in ısıya duyarlı disinhibisyon teorisine göre bu aferentler normalde soğukla aktive olan ağrı yolaklarını aktive etmektedir (Craig, 2002). Bazı amputasyon, postherpetik nöralji, karmaşık bölgesel ağrı sendromları ve post travmatik nöralji vakalarında noradrenalinin lokal uygulanması ve fizyolojik sempatik aktivitenin artırılması spontan ağrı ve dinamik mekanik hiperaljezide artışa yol açar (Ali ve ark, 2000; Baron ve ark, 2002; Choi ve Rowbotham, 1997). Bu bulgu sempatik postganliyonik lifler ile nosiseptif aferent lifler arasında patolojik bir adrenerjik eşleşme olduğuna işaret eder. Bu patolojik eşleşme kutanöz aferent lifler üzerindeki alfa reseptörlerin ekspresyonu veya dorsal kök gangliyonları içindeki sempatik liflerden kaynaklanabilir (McLachlan ve ark, 1993). Dolayısıyla ağrının bu şekilde sempatik olarak devam etmesi sempatik blokörlerle tedavi edilebilir (Price ve ark, 1998).

#### **2.3.1.4. Spesifik duyu profilleri**

Her ne kadar tüm nöropatik ağrı bozukluklarında sinir hasarı bulunsa da etkilenen ciltteki duyuusal anormallikler hastalıktan hastalığa veya bireyden bireye değişebilir. Bazı hastalarda spontan ağrı, paresteziler, elektrik şokları görölürken, diğerlerinde etkilenen vücut bölgesinde ısı veya dokunmaya bir hipersensitivite oluşabilir (Baron 2006). Duyusal semptomların bireysellik göstermesi, ağrının altında yatan mekanizmaları yansıtır ve ayırıcı tanı, bireysel tedavi yanıtlarının da belirlenmesini sağlayabilir. Bu nedenle yeni bir sınıflama

stratejisi öne sürülmüştür. Bu sınıflamada ağrı, altında yatan nedenden çok duyuşal fenotip temelinde analiz edilir. Farklı duyuşal profili olan hastalarda fenotipik altgrupları belirlemek için birçok yaklaşım sergilenmiştir (Arming ve Baron, 2009). En son Alman Nöropatik Ağrı Ağrının önerdiği (DFNS) standardize psikofiziksel teknik gündeme gelmiştir. Bu teknikle hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan aferent sistemler (kantitatif duyuşal test) test edilebilmektedir (Rolke ve ark, 2006). Bu protokol (DFNS) 13 farklı mekanik ve termal uyarıları (Von Frey filamentleri, bir çok iğne ucu uyararı, basınç alometreleri ve kantitatif sıcaklık testleri) değişik nöropatik ağrı tipleri olan 1200' den fazla hasta üzerinde duyuşal profilleri ortaya koyacak bir çalışma yapmıştır (Maier ve ark, 2010). Alttta yatan farklı patofizyolojik mekanizmaları belirlemek için farklı işaret kombinasyonları önerilmiştir. Örneğin; ısı hiperaljezisi ile mekanik allodini ve mekanik hiperaljezinin kombinasyonu santral duyarlılaşmayı tetikleyen ısıya duyarlı nosiseptörlerdeki periferik ektopik aktiviteyi işaret edebilir. Başka bir çalışmada bireyler arasındaki duyuşal farklılıkları belirlemek için hastalardan direkt olarak veriler toplanmıştır. Post herpetik nevraljisi ve ağrılı diyabetik nöropatisi olan hastalar nöropatik ağrı semptom anketi doldurmuşlardır (Baron ve ark, 2009). Spesifik bir semptom profiline sahip hastaları alt gruplar şeklinde sınıflamak için hiyerarşik küme analizi yapılmıştır. Bu kümeler anket skorlarına göre belirlenmiştir. Bu yaklaşımlardan 5 farklı hasta kümesi (altgrup) tanımlamıştır. Bu altgrupların her biri karakteristik duyuşal profil sergilemiştir (Woolf ve ark, 1998). Bir çalışmada ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve radiküler sırt ağrısı ve non nöropatik ağrısı olan hastalarda nöropatik semptomların kombinasyonları, yapılandırılmış bir görüşme ve yatan hastalarda yapılan fizik muayenelerle değerlendirilmiştir. Bu çalışmayla 6 nöropatik ağrılı alt grubu ve non nöropatik ağrılı 2 alt gruplu hasta yapılandırılmıştır. Yüzyüze görüşmeden ziyade yapılan fizik muayeneler bu grupları oluşturmada daha önemli olduğu belirtilmiştir.



Şekil 5. Nöropatik ağrının patofizyolojik mekanizmalarının özeti.

Şekil 5'te de görüldüğü gibi (Baron ve ark, 2010). (A) Spinal kord dorsal boynuzda primer aferent yollar ve bağlantıları. Nosiseptif C lifleri üst laminadaki spinotalamik projeksiyon nöronlarında sonlanmaktadır. Non-nosiseptif A lifleri derin laminaya ilerler. (B) Parsiyel bir sinir hasarı sonrasında primer aferent nöronlardaki periferik değişiklikler (periferik sensitizasyon). Akson 1 ve 3 hasar görmüş ve dejenerasyona uğramıştır, akson 2 ve 4 ise hala sağlamdır ve periferik uç organ ile bağlantıdadır. Akson 3'te lezyona bağlı olarak sodyum kanallarının ekspresyonu artmıştır. Ayrıca sinir büyüme faktörü gibi ürünler hasarsız liflerde kanalların ve reseptörlerin (sodyum kanalları, TRPV1 (transient receptor potential V1) reseptörleri, adrenoreseptörler) ekspresyonunu tetiklemektedir. (C) Santral sensitizasyon. C-nosiseptörlerdeki spontan aktivite, santral duyuşal süreçlerde değişikliklere yol açarak spinal

kord hipereksitabilitesine yol açar bu da mekanoreseptör A-liflerinden gelen inputların ağrı olarak algılanmasına yol açar. Çeşitli presinaptik (opioid reseptörler, kalsiyum kanalları) ve postsinaptik moleküler yapılar (glutamat reseptörleri, AMPA/kainat reseptörleri, sodyum/5-HT reseptörleri, GABA reseptörleri, sodyum kanalları) bu santral sensitizasyonda rol alır. Sinir lezyonu sonrasında inhibitör ara nöronların ve inisiyasyon kontrol sistemlerinin disfonksiyonu spinal kord dorsal boynuz nöronlarının disinhibisyonuna yol açar. (D) Periferik sinir hasarı; kemokinler aracılığıyla spinal kord glial hücrelerini aktive eder. Aktive mikroglia da sitokinler ve büyüme faktörleri salınması yoluyla (TNF-alfa ve BDNF gibi) ve glutamat konsantrasyonunu artırarak eksitabiliteyi daha da artırır. 29 Hasta altgruplarını tanımlamak için tüm bu farklı teknikler gösteriyor ki nöropatik ağrı sendromları ve farklı etyolojilere karşı duyuşsal anormalliklerin gruplarını göstermek üzere fenotipik farklılıklar bulunmaktadır. Bu bilgi, gelecekteki klinik çalışmaların tasarımı ve hastalar için uygun tedavinin seçilmesi açısından önemlidir.

### **2.3.2. Nöropatik Ağrı Tedavi Yöntemleri**

Nöropatik ağrının tedavisinin temel dayanağı, antidepresanlar, antiepileptikler, topikal anestezişler ve opioidlerin kullanımı dahil olmak üzere farmakolojiktir. Farmakolojik olmayan tedaviler arasında psikolojik yaklaşımlar, fizik tedavi, girişimsel terapi, omurilik uyarımı ve cerrahi prosedürler yer alır. (Kerstman ve ark, 2013). Nöropatik tedavi geleneksel analjeşikler ile ağrı tatmin edici olmayan bir etki sağlar. Böylece, non-steroid dahil olmak üzere farklı ağrı modölatörleri kombinasyonu anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve antiepileptik (örn. gabapentin) son kılavuzlarda önerilmektedir. Gabapentin, tedavide yaygın olarak kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Bir Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışması, kronik ağrıyla yaşayan insanların depresyon veya anksiyeteden muzdarip olma olasılığının dört kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Kronik ağrının fiziksel ve psikolojik etkileri hastalığın seyrini etkiler. Kronik ağrı tedaviye uyumu azaltarak hastalık sonuçlarını dolaylı olarak etkileyebilir. WHO Ağrı Giderici Merdiveni, ağrının şiddetine bağılı olarak farklı ağrı kesici ilaçların kullanılmasını önerir ve modern ağrı yönetiminin temelidir. Hafif ağrı için WHO, genellikle reçetesiz olarak yaygın olarak bulunan temel ağrı kesiciler için çağrıda bulunur. Hafif ve orta derecede ağrı için, temel ağrı kesiciler ve kodein gibi zayıf bir opioid kombinasyonu önerir. Orta ve şiddetli ağrı için WHO, morfin gibi güçlü opioidlerin 'kesinlikle gerekli' olduğunu kabul etmiştir (Diederik ve ark, 2010). Ağrı, yaşam kalitesi üzerinde derin bir etkiye sahiptir ve

fiziksel, psikolojik ve sosyal sonuçları olabilir. Hareketliliğin azalmasına ve sonuçta güç kaybına yol açabilir, bağışıklık sistemini tehlikeye atabilir ve bir kişinin yemek yemeye, konsantre olmaya, uyumaya veya başkalarıyla etkileşime girmesine engel olabilir.

Bu amaçlar ışığında tedavi yöntemleri 4 ana başlık şeklinde sınıflandırılabilir, bilişsel ve davranışsal tedavi, fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, invaziv yöntemler ve farmakolojik tedavi.

### **2.3.2.1. Farmakolojik tedavi**

Farmakolojik tedavide yaygın olarak kullanılan mekanizma nöropatik ağrının oluşumundan sorumlu Na<sup>+</sup> kanalları ve ektopik deşarjları azaltmaya yöneliktir. Bu bozukluklar ya Na<sup>+</sup> kanal antagonistleri ile ya da spinal nörotransmisyonu inhibe eden ilaçlarla düzeltilir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ilaçların birbirlerine üstünlükleri yoktur. İlaç seçimi deneyim ve yan etkilere göre yapılabilir. Her hastanın ilaca yanıtı aynı olmayabilir. İlaç kombinasyonları kullanılabilir (Evcik ve Ay, 2005).

#### **2.3.2.1.1. Trisiklik antidepresanlar (TAD)**

Nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu kanıtlanan ilk ilaç sınıfıdır. Nöropatik ağrıya depresyona verilen yanıtta daha kısa sürede yanıt verilir ve depresyon için kullanılan dozun altındaki dozlarda ortaya çıkmaktadır (McQuary, 1993). Örneğin amitriptilin nöropatik ağrıda yaygın olarak kullanılan antidepresandır. Özellikle diyabet ve postherpetik nevraljide ortaya çıkan ağrıda etkilidir (Leijon, 1989).

#### **2.3.2.1.2. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)**

SSRI'lar ağrı tedavisinde TAD'lar düzeyinde etkinlik göstermemektedirler. Bununla beraber SSRI'ların yan etkileri TAD'lara nazaran daha azdır. Ayrıca diyabet kökenli nöropati tedavisinde ve radiküler ağrı geriletmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu grup içinde en yaygın kullanılanlar venlafaksin, fluoksetin, paroksetin ve sitaloprom'dır (McQuary, 1993).

### **2.3.2.1.3. Benzodiazepinler**

Benzodiazepinlerin anksiyete giderici, antiepileptik ve merkezi kas sistemini gevşetici etkileri vardır. Bu ilaç grubu içerisinde klonozepam, midazolam ve alprazolamlar ağrı tedavisinde kullanım alanı bulmaktadır. Bu gruba giren ilaçların nöropatik ağrı tedavisi için etki ve güvenilirliğine dair yeterli kanıt yoktur. Nöropatik ağrı tedavisi kullanımı için analjezik ve ya psikotropik ilaçlar ile kombine edilmektedir (Scadding, 2006).

### **2.3.2.1.4. Antiepileptikler**

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları inhibitör GABA reseptörü aracılığıyla direkt veya indirekt aktivasyonu ve Na<sup>+</sup> kanallarının bloke olmasıyla gerçekleşir. Bunun dışında arka kök gangliyon hücrelerinin deşarjında azalma ve sinaptik transmisyonun inhibisyonu gibi etkilerle de gerçekleşir (Mekhail, 2003). Karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproat, felbamat, gabapentin, lamotrijin yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu etken maddeler içinden; karbamazepin trigeminal nevralkjide, lamotrijin santral ağrıda, gabapentin diyabetik nöropatide ve postherpetik nevralkjide daha yararlı olduğu bilinmektedir. Antiepileptik ilaçlar hastanın ağrı semptomlarının keskin, delici ya da elektrik şoku benzeri olması durumunda yarar sağlayabilir ve kullanılması önerilir (Ahmad, 2002).

### **2.3.2.1.5. Fenitoin**

Nöronal eksitabiliteyi Na<sup>+</sup> kanalları'nı regüle etmesi sayesinde membran stabilizasyonu yoluyla artırır. Hiperglisemiye insülin salınımını inhibe etmesi ile artırmaktadır ve bu yüzden ağrının eşlik ettiği diyabetik polinöropatide kullanımı uygun değildir. Bununla beraber trigeminal nevralkji, postherpetik nevralkji ve santral ağrıda ise kullanım bulmaktadır (Ahmad, 2002).

### **2.3.2.1.6. Lamotrijin**

Lamotrijin voltaja bağlı sodyum kanallarında eksitabiliteyi düşürür. Ağrı kesici etkisi

glutamat salınmasını inhibe etmesi yoluyla olur. HIV'e bağı duyusal nöropati, inme sonrası merkezi ağrı yakınması, diyabetik polinöropatili hastalar ve tam olmayan omurilik yaralanması olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (Eisenberg, 2001). Nöropatik ağrı tedavisinde lamotrijin kullanımı çok fazla tercih edilmez. Çünkü ilacın kullanımında doz titrasyonunun yavaş ve özel yapılması gereklidir ve yan etkileri diğer ilaçlara göre fazladır (Ahmad, 2002).

#### **2.3.2.1.7. Gabapentin**

Son zamanlarda nöropatik ağrı tedavisinde en sık kullanılan antiepileptik ilaçtır. Gama-aminobütirikasit (GABA) analogudur. Kan-beyin engelini kolay geçer. Kalsiyum kanallarına yüksek oranda bağlanır, Na<sup>+</sup> kanallarını inhibe eder, nörotransmitter düzeylerini değiştirir. Böbreklerden değişmeden atılır. Bu yüzden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ve doz sıklığı azaltılmalıdır (Ahmad, 2002; McQuary, 1995 ). Gabapentinin yan etkileri diğer tedavi ajanlarına göre daha azdır. Organ toksisitesinin olmaması ve ilaçla etkileşimlerinin olmaması gibi önemli avantajlara sahiptir (Evcik ve Ay, 2005).

#### **2.3.2.1.8. Lokal anestezikler**

Sodyum kanallarını bloklayarak akson membranındaki aksiyon potansiyelini inhibe edip analjezik etkiyi oluştururlar. Merkezi ve çevresel nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılırlar. Lidokain ve diğer lokal anestezikler (markain, bupivakain, meksiletin ve diğerleri) akut nöropatik ağrıda etkilidir. Oral olarak kullanılmamaları nöropatik ağrıda kullanımlarını sınırlar (Rowbotham, 1996).

#### **2.3.2.1.9. Tramadol**

Hem akut hem de kronik ağrıda tercih edilen etkili bir analjeziktir. Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörüdür ve major metaboliti bir  $\mu$  opiyoid agonistidir. Özellikle diyabetik nöropatili olan hastalarda ağrının giderilmesinde, allodini ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri gösterilmiştir (Harati, 1998).

### **2.3.2.1.10. Opiyoidler**

Hem santral hem de periferik sinir yaralanmalarına bağlı kronik ağrısı olan hastalarda kullanılır. Bağımlılık potansiyeli ve intihar girişimi öyküsü olan hastalarda opiyoid analjezikler dikkatle kullanılmalıdır. Diğer ilaçlarla tedavide başarısız olunduğunda uzun etkili opiyoid analjeziklerin kullanılması düşünölmelidir (Evcik ve Ay, 2005).

### **2.3.2.1.11. Alfa-2 adrenerjik agonistler (Klonidin ve tizanidin)**

Bu grup ilaçların analjezik etkileri spinal ve supraspinal düzeyde alfa adrenerjik reseptörleri bloke ederek noradrenerjik inhibisyonu stimöle etmelerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Klonidin en sık kullanılan  $\alpha_2$  adrenerjik agonisttir. Morfinin yetersiz kaldığı nörojenik ağrılarda, nöropatik kanser ağrısında kullanılmaktadır (Guay, 2001).

## **2.4. Nöropatik Ağrı Hayvan Modelleri**

Nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan ilaçların yetersiz olması ve ağrı mekanizmalarının tam anlamıyla anlaşılamaması, deneysel nöropatik ağrı modellerini önemli hale getirmiştir. Son zamanlarda nöropatik ağrı oluşumu mekanizmalarının anlaşılmasında, geliştirilen hayvan modelleri önemli katkılar sunmuştur. Bununla beraber tedavi seçeneği oluşturacak etkin bir ilaç adayı henüz geliştirilememiştir. Deneysel nöropati modellerinde deney hayvanı olarak en çok sıçanlar kullanılmaktadır.

Bu modeller dört ana başlık altında toplanabilir (Uluğöl 2009);

- 1) Merkezi uygulamalara bağlı modeller
- 2) Sistemik uygulamalara bağlı modeller
- 3) Total denervasyon modelleri
- 4) Parsiyel denervasyon modelleri

### **2.4.1. Santral Uygulamalara Bağlı Modeller**

Epileptojenik Yaklaşım: Epileptik merkezler oluşturulması ve bu merkezlerin oluşturulmasıyla kronik nöbet modellerinin geliştirilmesi için merkezi sinir sistemindeki duyuşsal alanlara penisilin, tetanus toksini, alüminyum oksit, kobalt ve striknin gibi ajanlar enjekte edilmektedir. Böylece spontan ağrı ve allodini meydana gelebilir (Kryzhanovsky ve Sheikho, 1976).

#### **2.4.1.1. Eksitotoksik omurilik zedelenmesi**

Sıçanlarda uzun süren spontan ağrı modeli, mekanik allodini ve termal hiperajezi oluşturulması için AMPA-metabotropik reseptör agonisti olan kuviskovalik asitin intraspinal enjeksiyonuyla yapılmaktadır (Yeziarski ve Park, 1993).

#### **2.4.1.2. Fotokimyasal omurilik zedelenmesi**

Sıçanlarda boyayıcı madde olan eritrosin B nin sistemik olarak enjekte edilerek argon lazeri ile ototomi, mekanik ve soğuk allodini ve hiperajezi oluşturulmuştur (Watson ve ark, 1986).

#### **2.4.1.3. Allen modeli (Kontüzyon modeli)**

Bu model eski bir omurilik zedelenmesi modeli olup şimdilerde pek kullanılmaktadır. Cerrahi operasyonla ortaya çıkarılan omuriliğın arka yüzeyinde aşağı torasik-lomber bölgesine ağırlık düşürülerek oluşturulan bir modeldir (Allen, 1911).

### **2.4.2. Sistemik Uygulamalara Bağlı Modeller**

#### **2.4.2.1. Streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati**

Spesifik klinik nöropati modeli oluşturmak için kullanılan kimyasallardan biri streptozosindir. Streptozosinin (50-75 mg/kg) tek doz olacak şekilde intraperitoneal (i.p.), subkutan (s.c.) veya intavenöz (i.v.) yolla verilmesiyle oluşturulur ve enjeksiyonu takip eden günlerde hayvanların glukoz düzeylerinin ölçülmesiyle diyabet olup olmadıkları saptanır. Bu modelde allodini ve hiperaljezi ortaya çıkar ( Courteix ve ark, 1993; Forman ve ark, 1986; Wuarin-Bierman ve ark, 1987).

#### **2.4.2.2. Nutrisyonel diyabetik nöropati**

Beslenme yolu ile diyabetik nöropati oluşturulması için diyetlerinde %40 Galaktoz bulunan sıçanlarda hiperinsülinemi ve allodini gelişimini tetiklemek mümkündür (Wuarin-Bierman ve ark, 1987).

#### **2.4.2.3. Postherpetik nevralji modeli**

Sıçanların Latent varicella-zoster virüsü ile infekte edilmesiyle sıçanlarda sürekli allodini ve hiperaljezi olduğu gösterilmiştir. Ortaya çıkan belirtilerin yalnızca ipsilateral arka pençede görüldüğü belirlenmiştir (Fleetwood-Walker ve ark, 1999).

#### **2.4.2.4. Kemoterapi ilaçlarıyla oluşturulan periferik nöropati (paklitaksel, vinkristin, sisplatin modelleri)**

Kemoterapi uygulaması sonrası sık görülen yan etkilerden biri de kemik iliği depresyonu ve ona eşlik eden periferik nöropatidir. Böylece kemoterapötik ilaçların kullanımı ile nöropatik ağrı modelleri oluşturulması mümkün ve önemlidir. Paklitaksel (taksol), vinkristin ve sisplatinin sitematik olarak uygulanması ile oluşturulan modellerde allodini ve hiperaljezi ortaya çıktığı görülmüştür (Aley ve ark, 1996; Authier ve ark, 2000; Cavaletti ve ark, 1995).

### **2.4.3. Total Denervasyon Modelleri**

#### **2.4.3.1. Aksotomi (nörektomi, nöroma)**

Bu model siyatik sinirin total diseksiyonuyla gerçekleştirilir. Orta uyluk hizasından siyatik sinir ortaya çıkartılır, trifurkasyona proksimal olarak sıkıca bağlanır ve ligatürün distalinden kesi yapılır. Ototomi olarak isimlendirilen ve birçok araştırmacı tarafından bir spontan ağrı belirtisi olarak kabul edilen bu davranış bu modelde sıklıkla görülür. Bu modelin dezavantajları; ototomi oluşması, allodini ve hiperaljezinin yeterli derecede ortaya çıkmamasıdır (Authier ve ark, 2000).

#### **2.4.3.2. Siyatik sinirin bütün olarak ezilmesi ile oluşturulan nöropati (crush modeli)**

Siyatik sinirin 2 mm'lik bölümünü kömür tozuna batırılmış dişsiz forsepsle 2 kez 30 sn aralıklarla sıkıştırılarak gerçekleştirilir. Bu modelde pençede ototomi ve hiperaljezi gözlenir (Kerns ve ark, 1991).

#### **2.4.3.3. Multipl servikal spinal nörektomi**

C2-C6 vertebraların lateral prosessusları ortaya çıkarılarak altındaki spinal sinirler 5/0 sütür ile sıkıca bağlanır ve kesilir. Bu model belirgin ototominin oluşmasını sağlar (Wiesenfeld ve Lindblom, 1980).

#### **2.4.3.4. Dorsal rizotomi**

Servikal/torasik veya lumbal/sakral omurilik segmentleri seviyelerinde dorsal köklerin transeksiyonuyla gerçekleştirilir. Bu modelde ototomi görülür (Lombard ve ark, 1979).

#### **2.4.3.5. Ventral rizotomi**

L5 ventral kökün L5 arka kök gangliyonundan 3-4 mm merkezine doğru kesilerek

oluşturulur. Mekanik allodini, soğuk allodini ve termal hiperaljezi ortaya çıkar (Liv ve ark, 2002).

#### **2.4.4. Parsiyel Denervasyon Modelleri**

Parsiyel denervasyon modelleri diğer nöropati modellerine göre en sık tercih edilen modellerdir. Bu modellerin arasında da; kronik konstriksiyon zedelenmesi (KKZ) (Bennet ve Xie, 1988), parsiyel sıkı ligasyon (PSL) (Seltzer ve ark, 1990), spinal sinir ligasyonu (SNL) (Kim ve Chung, 1992) ve streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati modeli sıklıkla kullanılan nöropati modelleridir.

##### **2.4.4.1. Kronik konstriksiyon zedelenmesi (Bennett modeli)**

Bu model parsiyel siyatik sinir zedelenmesi oluşturmanın ilk yoludur. Siyatik sinire, 1 mm aralıklarla 4 tane gevşek düğüm trifurkasyona proksimal ve unilateral olarak, 4/0 veya 5/0 krome katküt ile atılarak oluşturulur. Sham olarak kontralateral yöndeki sinir çıkarılır fakat bağlama gerçekleştirilmez. Ligatürlerin sıklığı yüzeysel epinöral vaskülarizasyonu önleyecek kadar olmamalıdır. Ligatürler kimyasal irritasyon ve inflamasyon reaksiyonlarına da yol açtığı için aynı zamanda bu model inflamatuvar nöropati modelidir. İpsilateral pençede ağrı 2-5 gün sonra başlar ve 2-4 ay süresince etki gösterir. Ototomi ve spontan ağrıya ek olarak, mekanik ve termal allodini ile hiperaljezi oluşur. Bu modeldeki en önemli dez avantaj ototominin ortaya çıkmasıdır. Ototomi görülme sıklığı açısından, yapılan çalışmalarda çok büyük farklılıklar vardır (%4- %70) (Attal ve ark, 1990; Bennett ve Xie, 1988). Bu modelde gözlenen diğer belirtiler; korunma davranışı, aşırı yalanma, kilo kaybı ve cinsel istekte azalmadır. Ligatürlerin sıklığı arasındaki farklılıklar ve bununla beraber farklı sayıda aferent sinirin zedelenmesi ototominin görülme sıklığındaki farklılıkların nedenlerinden biri olabilir.

##### **2.4.4.2. Parsiyel sıkı ligasyon (Seltzer modeli)**

Bu model insanlardaki sinir kontüzyonuna karşılık gelir. Trifurkasyona proksimal olarak, yukarı uyluk seviyesinden, siyatik sinirin dorsal 1/3 ila 1/2'si 8/0 dikiş materyali ile

sıkıca bağlanır. Bu modelde ortaya çıkan spontan ağrı, allodini ve hiperaljezi aylarca sürebilir. Bu modelde ortaya çıkan belirtilerin kontraleteral pençede de tespit ediliyor olması yüzünden kontralateral pençenin sham grubu olarak kullanılması mümkün değildir ve bu yönüyle Bennett modelinden ayırır. Bununla beraber Bennett modelinde görülen ototominin bu modelde gözlenmiyor oluşu modelin önemli bir avantajıdır. Deney hayvanları için siyatik sinir hasarının her hayvanda aynı oranda oluşturulamaması ligate edilen sinirde sinir aksonların sayı ve tiplerinin farklılık göstermesine yol açar ve ölçümlerde farklılıklar oluşur (Seltzer ve Woolf, 2007).

#### **2.4.4.3. Spinal sinir ligasyonu (Chung modeli)**

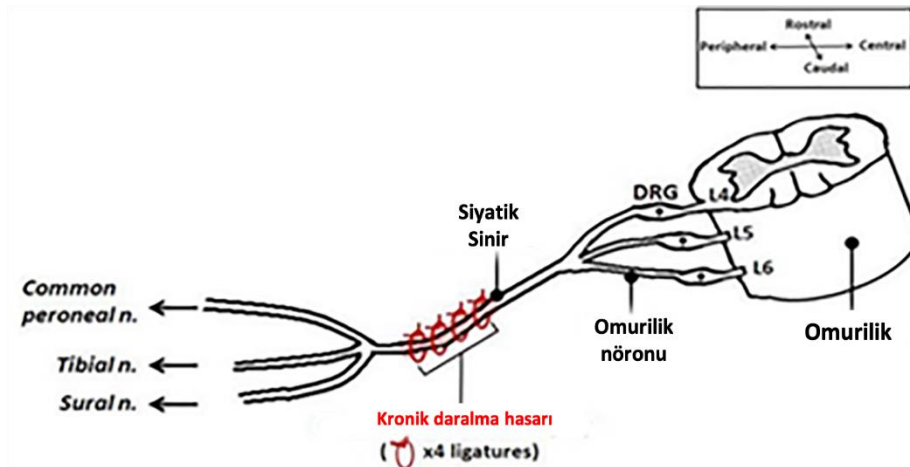
Bu modelde hasar arka kök gangliyonlarına distal olarak ve omuriliğin çok yakınından gerçekleştirilir. Vertebral kolona lateral olarak yaklaşarak paravertebral kaslar künt olarak disseke edilir. L5 ve L6 vertebraların lateral prosessusları kırılıp uzaklaştırılır. Altta ortaya çıkan lumbal spinal sinirlerin iki tanesi (L5-L6) 3/0 ipek ile sıkıca bağlanır (68). L4' ün bağlanmamasına dikkat edilmediği takdirde motor bozukluklar ortaya çıkar. Sinir hasarını takip eden 5-10 haftalık süre boyunca spontan ağrı, termal ve mekanik allodini ve hiperaljezi görülmekle beraber ototomi görülmez. Bu modelin en önemli artlarından biri kesinlik ve tekrarlanabilirlik açısından güvenilir bir model olmasıdır. Bunun en büyük sebebi deney hayvanlarında oluşturulan hasarın aynı spinal sinirlerin bağlanması yoluyla gerçekleştirilmesi bu sebeple de deneyler arasında yok denilecek kadar az değişkenliğin gözlenmesidir, bu yüzden kesinlik ve tekrarlanabilirliği yüksek bir model olarak kabul edilir. Ancak, operasyon bu modelde oldukça güçtür ve hayvanın daha büyük travmaya maruz kalmasına yol açar. Bu da modelin kullanımını kısıtlar. Bu modelde yalnızca L5 ligasyonu yapılarak uzun süreli allodini ve hiperaljezinin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Görülen bu etki sadece bir sinirin bağlanmasıyla elde edildiği için daha kolay gerçekleştirilmesine rağmen çok sıklıkla kullanılmamaktadır. Bennett, Selzer ve Chung modelleri karşılaştırıldığında bu modellerle oluşturulan periferik nöropatinin davranışsal belirtilerinde yüksek dereceli değişkenliklerin gözlenmesi farklı yöntemlerle elde edilen sinir lezyonlarının yol açtığı nöropati mekanizmalarının da farklı olabileceğini düşündürmektedir (Tuncer ve ark, 2003).

#### 2.4.4.4. Siyatik sinirin periferik dallarının zedelenmesi

Siyatik sinirin periferik dalları zedelenecek gerçekleştirilen periferik nöropati modellerinde en fazla tercih edilen model siyatik sinirin 3 terminal dalından ikisi (tibial ve ana peroneal sinirler) 5/0 ipek ile sıkıca bağlandıktan sonra ligasyonun distalinden kesilir, sural dalına ise dokunulmaz (Decosterd ve Woolf, 2000). Sinir hasarının oluşmasından 24 saat sonra allodini ve hiperaljezi görülür ve yaklaşık 6 ay kadar devam eder. Bu modelde distal intakt aksonlar ile zedelenmiş aksonların karışmamasıdır. Böylece denerve edilen alanlara komşu olan zedelenmemiş pençe bölgelerinde davranış deneylerinin yapılmasını sağlar.

#### 2.4.4.5. Siyatik sinir kronik daralma hasarı

CCI anestezi altında, bir taraftaki siyatik sinir ile cilt insizyonu yapılarak ve gluteus süperfisis ile biceps femoris kasları arasındaki bağ dokusunun kesilmesiyle gerçekleştirilecektir. Dört kronik bağırsak ligatürü 1 mm aralıklarla siyatik sinir etrafında gevşek bir şekilde bağlanacaktır ve bu bağ sadece kan akışını durdururmayacak şekilde yapılacaktır. (Şekil 6) Yara bölgesi, sütür ile kapatılacaktır. Hayvan ameliyattan sonra 24 saat iyileşmeye bırakılacak ve nöropatik ağrı modelinin oluşumu 24 süresince beklenecektir (Austin ve ark, 2012). Tedavilere 24 saat sonra başlanacaktır.



Şekil 6. Siyatik sinir kronik daralma hasarı oluşumu.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar

Araştırmada kullanılan tüm hayvan deneyleri, Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınarak (Etik Kurul No: 64583101/2018/070) gerçekleştirildi (Ek 1). Deney hayvanları Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edildi. Sıçanlar  $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$  çevre sıcaklığı, 12/12 saat aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, bağıl nem oranı (40-50%) ve havalandırılması kontrol edilen semiklimatize laboratuvar koşullarında tutuldu. Araştırmada kullanılan deney hayvanları, uygulamadan 8-12 saat öncesine kadar yem yeme ve su içme serbestliğine sahipti.

### 3.2. Deney Grupları

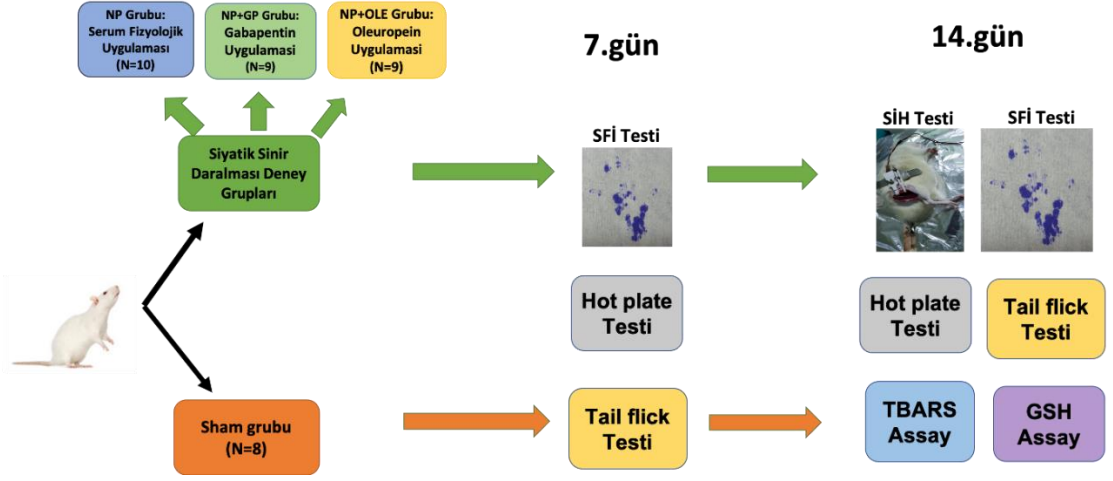
Çalışmada kontrol grubunda 8, nöropatik ağrı grubunda 10, tedavi gruplarında ise 9 tane hayvan olmak üzere 4 deney grubu oluşturuldu (Şekil 7).

**Grup 1** Kontrol grubu : Bu gruba hiç bir uygulama yapılmadı, sadece sol bacak siyatik sinirleri açığa çıkarılacak şekilde açılıp kapatıldı. Tedavileri sırasında bu grupta bulunan deneklere oral gavaj yoluyla fizyolojik salin verildi.

**Grup 2** Nöropatik ağrı modeli : Bu gruptaki hayvanlarda sol siyatik sinir kronik konstriksiyon yaralanması gerçekleştirilerek nöropatik ağrı modeli oluşturuldu. Tedaviler sırasında bu deneklere sadece oral gavaj yoluyla fizyolojik salin uygulaması gerçekleştirildi.

**Grup 3** Nöropatik Ağrı+ Oleuropein grubu: Bu gruptaki deneklerde nöropatik ağrı modeli oluşturulduktan sonra 15 mg/kg dozunda oleuropein oral gavaj ile 14 gün boyunca her gün uygulandı.

**Grup 4** Nöropatik Ağrı + Gabapentin . Bu gruptaki deneklerde nöropatik ağrı modeli oluşturulduktan sonra 100 mg/kg dozunda gabapentin oral gavaj ile 14 gün boyunca her gün verildi. Tüm prosedürler etik kurallara uygun bir şekilde gerçekleştirildi

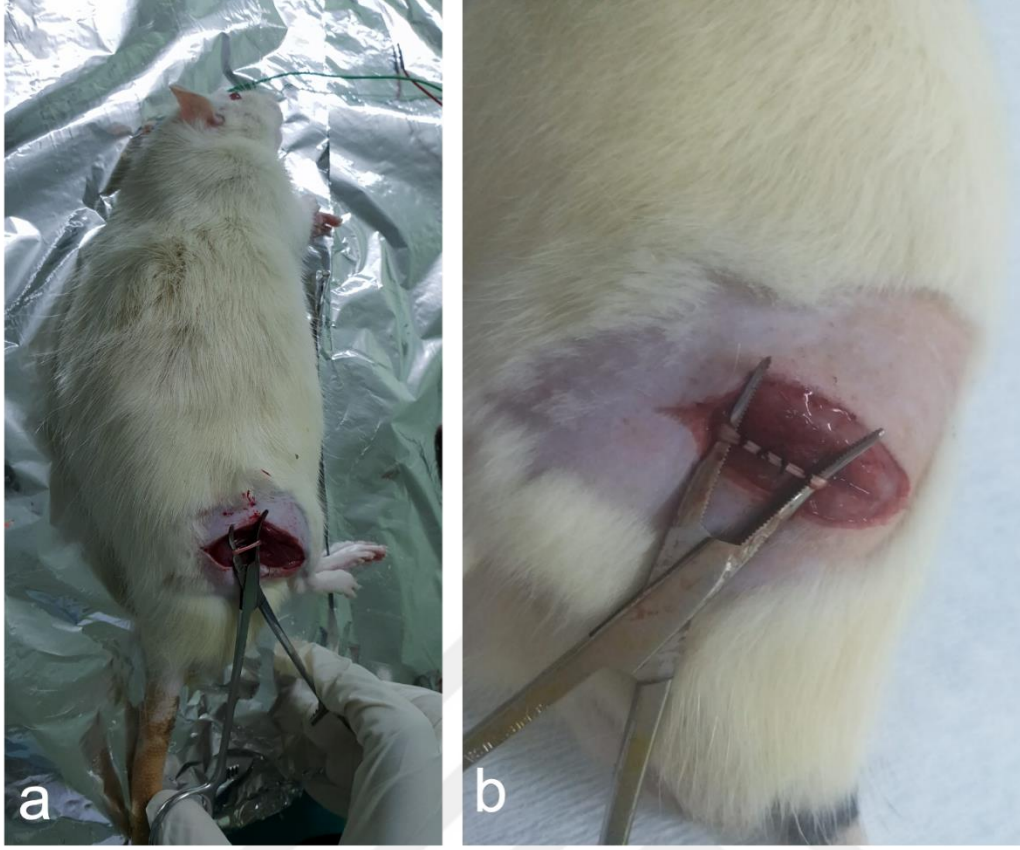


**Şekil 7.** Tez süresince izlenen deneysel basamakların şematik gösterimi.

Deneysel hayvanları 4 gruba ayrılmış olup, her grup için cerrahi müdahale sonrası 7. ve 14. gün sonrası fonksiyon ve nosiseptik testler yapılmıştır. SFİ: Siyatik fonksiyonel indeks, SİH: Sinir iletim hızı, NP: Nöropatik ağrı, GP: Gabapentin, OLE: Oleuropein

### 3.3. Kronik sinir daralması ile nöropatik ağrı modelinin oluşumu

CCI için anestezi altında, sol taraftaki siyatik sinir üzerindeki deride insizyon gerçekleştirilerek, gluteus süperfisis ile biceps femoris kasları arasındaki bağ dokusu kesilmesiyle siyatik sinir açığa çıkarıldı. Dört kromik bağırsak ligatürü 1 mm aralıklarla siyatik sinir etrafında gevşek bir şekilde bağlandı ve bu bağ sadece kan akışını durdurmayacak şekilde yapıldı (Şekil 8). Yara bölgesi, sütür ile kapatıldı. Hayvan ameliyattan sonra 24 saat iyileşmeye bırakıldı ve nöropatik ağrı modelinin oluşumu için 24 saat beklenerek (Austin ve ark, 2012) tedavilere 24 saat sonra başlandı.



**Şekil 8.** Siyatik Sinir Daralması Modeli

a) Siyatik sinir daralması öncesinde siyatik sinirin çıkarılması b) 1 mm aralıklarla erimeyen ipek cerrahi ameliyat ipliği ile her birine iki düğüm atılarak oluşturulan siyatik sinir daralması.

### 3.4 Oleuropein ve Gabapentin Tedavisi

Oleuropein deneklere 15 mg/kg dozunda fizyolojik salin içinde çözülerek oral gavaj yolu ile tek doz verildi. Gabapentin de benzer şekilde 100 mg/kg dozunda fizyolojik salin içerisinde çözülerek oral gavaj yolu ile deneklere verildi. Tedavi 14 gün süresince her gün tekrarlandı. Uygulanacak oleuropein (Ahmadvand ve ark, 2016, Alirezai ve ark, 2016), ve gabapentin (Rahbardar ve ark, 2018) dozları literatüre bakılarak seçilmiştir.

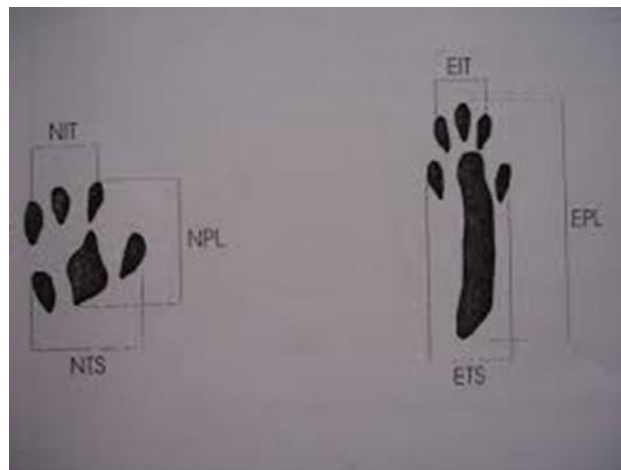
### 3.5. Siyatik Fonksiyonel İndex (SFI)

Sol arka bacak lokomotor aktivitesinin geri kazanımının sağlanıp sağlanmadığının tespiti için, tedavi süresince haftada bir defa olmak üzere tedavi başlatıldıktan sonraki 7. ve 14. günlerde siyatik sinirdeki fonksiyonel iyileşme takibi deneklerin ayakları mürekkebe batırıldıktan sonra kurutma kağıdı üzerinde serbest yürüme modelinde yürütülerek ayak izlerinin incelenmesine dayanan SFI testi yapıldı. Sıçanların ayak izleri, aşağıdaki ölçümleri belirlemek için kullanıldı;

- 1)Topuktan üçüncü ayak parmağına olan mesafe baskı uzunluğu(PL),
- 2)Birinci ayak parmağı ile beşinci ayak parmağı arasındaki mesafe (TS),
- 3)İkinci parmak ile dördüncü ayak parmağı arası mesafe (ITS)

3 ölçümde deneysel (E) ve normal taraflardan (N) elde edildi (Şekil 9). Alınan izler üzerinde her ayağın birden fazla baskısı elde edildi. Elde edilen bu ölçümler siyatik fonksiyonel indeks formülüne (multiple lineer regresyon formülü) dahil edilerek gerekli hesaplamalar yapıldı (Hare ve ark, 1992; Martins ve ark, 2005). Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılarak siyatik fonksiyonundaki değişim değerlendirildi.

$$SFI = -38.3 \times \frac{ETS - NTS}{NTS} + 109.5 \times \frac{ETS - NTS}{NTS} + 13.3 \times \frac{EIT - NIT}{NIT} - 8.8$$



Şekil 9. Sağlam ve hasta ayak izinde yukarıdaki ölçüm parametrelerinin şematik gösterimi.

### **3.6. Nosiseptif Testler**

Gerçekleştirilen tedavinin nöropatik ağrı modeli üzerindeki nosiseptif etkisinin incelenmesi amacıyla tedavi süresince 7. ve 14. günlerde birer kez sıçanlara tail flick testi ve hot plate testi uygulanması yapılarak ölçümler kaydedildi.

#### **3.6.1. Tail Flick Testi**

Tail-flick testinde sıçanların kuyrukları 8V/50W'lık radiant ısı kaynağı içeren yarı otomatik cihaza (tail-flick cihazı-May Tic. Ankara) doğru açığa çıkacak şekilde delikli bir perspeks tüp kullanılmış olup, sıçanlar manuel olarak zaptedilerek ölçümler yapıldı. Sıçanlar, tail-flick testinden en az 5 dakika öncesine kadar kafeslerinde dinlenme halinde tutularak stres seviyelerinin artmasında dış etkenler en aza indirildi. Tüm deneklerin kuyruklarının alt kısımları 1/3'üne gelecek şekilde ısıtıcı kaynağına serbest bir şekilde bırakıldı. Bu cihaz tarafından her zaman noktasında kuyruk hareketi tepki süresi kaydedildi. Sıçanların ısıtıcı kaynağında kuyruklarını hareket ettirmeden kaldıkları süre termal uyarıya cevap olarak değerlendirildi. Kuyrukta kalıcı hasarın oluşmaması için kuyruk sallama testinin kesme süresi 10 saniye olarak kabul edilmiştir.

#### **3.6.2 Hot Plate Testi**

Hot-plate testi için, daire şeklinde metal düz yüzeyi bulunan ve önceden ısıtılmış hot-plate (May Tic., Ankara) kullanıldı. Sıçanlar sıcak ( $55\pm 0.3$  °C) bir zeminin üzerine yerleştirilerek, pençe yalama, durma, zıplama ve sıcak plakadan kaçma gibi gözlemlenen davranış değişiklikleri için yanıt süresi kaydedildi. Kalıcı hasarı önlemek için kesme süresi olarak 10 saniye kabul edilmiştir.

### **3.7. Elektrofizyolojik Ölçümler**

Oleuropein tedavisinin sürdüğü 14 gün sonunda denekler sakrifiye edilmeden önce elektrofizyolojik ölçümler yapıldı ve bu ölçümler analiz edilerek değerlendirildi. Hayvanlar

tedavi sonrasında EMG ölçümleri için 60 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg Xylazine ile intraperitoneal olarak anestezi edildi ve sıçanların siyatik sinirleri orta uyluk düzeyinden yaklaşık 3 cm lik bir kesi ile ortaya çıkarıldı. İletisi ölçülecek sinir üzerine Biopac MP150 sistemine bağlanan aralarında 1.1 cm sabit uzaklık bulunan *in vivo* dastre elektrotlar ile supramaksimal şiddette uyarı verildi (Şekil 10). İlk olarak 1. uyarı elektrodundan uyarı verildi (0, 1 ms süreyle, 1 Hz, 7mV) ve gastrokinemius kasına yerleştirilen kayıt edici yüzeysel elektrot yardımıyla kastan kayıt alındı ve bir amplifikatör yardımıyla bilgisayara aktarıldı. Aynı şekilde 2. uyarı elektrodu vasıtasıyla da sinire supramaksimal uyarı verildi (0, 1 ms süreyle, 1 Hz, 7mV) ve yine gastrokinemius kasından birleşik aksiyon potansiyeli kaydedildi. Elde edilen birleşik kas aksiyon potansiyelleri AcqKnowledge Software - Windows/PC (Biopac, ABD) veri analiz sistemi yazılımı ile incelenerek distal latans, proksimal latans ve sinir iletim hızları hakkında bilgi edinildi (Şekil 10).



**Şekil 10.** Siyatik sinir ileti hızlarının ölçülmesi yöntemi

İletim hızları,

$\Delta$ Latans : Proksimal latans – distal latans (s)

$\Delta$ Mesafe: Proksimal mesafe - distal mesafe (m): 1.1 cm

İletim hızı:  $\Delta$  Mesafe /  $\Delta$ Latans (m/s)

bağıntıları kullanılarak hesaplandı (Baslo, 2009). Bu işlem sonrasında denekler anestezi altında sakrifiye edildi. Bu işlem öncesinde anestezi altında kalpten kan alındı . Sol siyatik sinirler *in vivo* elektrofizyolojik ölçümler ve histolojik incelemeler için kullanılırken sağ siyatik sinirler biyokimyasal ve histolojik incelemelerde kullanılmak üzere  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### 3.8. Biyokimyasal İncelemeler

Vücuttaki birçok sağlıklı hücreye serbest radikaller saldırarak, bunların fonksiyonlarının ve yapısının değişmesine sebep olurlar (Percival, 1998). Serbest radikallerin hücredeki ana üretim yeri mitokondri ve mikrozomal elektron taşıma sistemidir (Vallyathan ve Shi, 1997; Lima, 2004). Membran kolesterolü ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle reaksiyona girerek, peroksidasyona uğrarlar. Bu reaksiyonun sonucunda, lipit peroksitler, lipit alkoller ve aldehit yapısında yan ürünler oluşur. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu, MDA meydana gelir (Akpoyraz ve Durak, 1995). MDA serbest radikaller tarafından indüklenen lipit peroksidasyonu sonucunda üretilir (Gutteridge, 1995). Lipid peroksidasyonu zarın ve hücrenin işlevini bozar ve bu durum hücre ölümüne kadar gider (Uysal ve ark, 2005). Bu reaktif ürünlerin oluşturduğu etki antioksidan defans sistemleriyle kontrol edilmeye çalışılır. Bunlar vitamin E, vitamin C, karotenoidler, glutatyon metabolitleri, ürik asit ve SOD, CAT, GPx, GRx gibi hücreyi koruyucu antioksidan enzimlerdir (Henson ve Johnston, 1987; Guemouri ve ark, 1991). Bu çalışma sonunda da deney hayvanlarının etik kurallar çerçevesinde ketamin ve xylazin anestezisi altında dekapite edildikten sonra siyatik sinir dokusu çıkarılarak siyatik sinir doku örnekleri homojenize edildi. Elde edilen homojenatlardaki MDA ve GPx tayini uygun kitler ile gerçekleştirildi.

### 3.9. Histolojik İnceleme

Histolojik çalışma için ayrılıp -80 °C'de saklanan siyatik sinir doku örnekleri parafin içerisine gömülerek ve mikron düzeyinde ince kesitler mikrotom ile alındı. Alınan kesitler Luxol-fast blue ve hematoksilin-eozin ile boyandı. Her kesitte oluşan patoloji normal ışık mikroskopunda incelendi. Aksonlarda zedelenmeye yol açan sekonder demiyelinizan hastalıklarda (Wallerian) veya miyelin kılıfın selektif olarak zedelendiği primer demiyelinizan olgularda tanıda histokimyasal tekniklerden önemli ölçüde yararlanılır. Normal miyelin hidrofildir, zedelenmeden sonra hidrofobik lipid damlacıklarına çevrilir. Bu değişiklik zedelenmeden yaklaşık 10 gün sonra görülebilir hale geçer. Fikse edilmiş dokularda miyelinin durumu luxol fast blue ile gösterilir. Bu boya normal miyeline kuvvetle bağlanır, miyelin yıkımı olan alanlar ise boya almazlar (Doran, 2004).

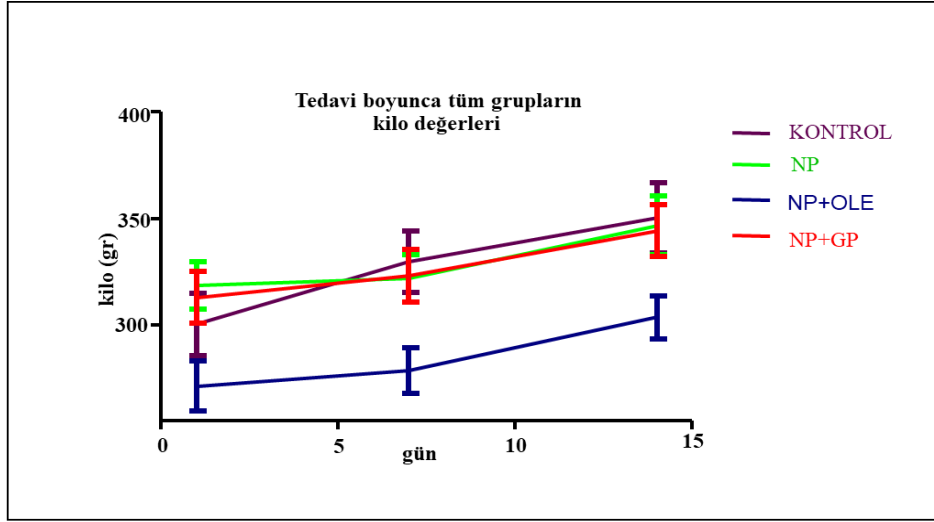
### 3.10. İstatistiksel incelemeler

Elde edilen tüm sonuçlar birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması amacıyla öncelikli olarak verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Minitab (Minitab Ltd., Coventry UK) analiz programında Kolmogorov Smirnov testi vasıtasıyla belirlendi. Veriler normal dağılıma uyduğu için gruplar arası varyans değişiminin belirlenmesinde “tek yönlü varyans analizi” (one-way ANOVA) yöntemi uygulandı ve art-test olarak Tukey testi kullanıldı. Değerlendirmelerde  $p < 0.05$  olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ). Sham grubuna göre farklılık gösteren değerler \* işareti ile, NP grubuna göre farklılık gösteren değerler † işareti ile, NP+OLE grubuna göre farklılık gösteren değerler ‡ işareti ile gösterilmiştir. Sayısal değerlerin tümü aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edildi.

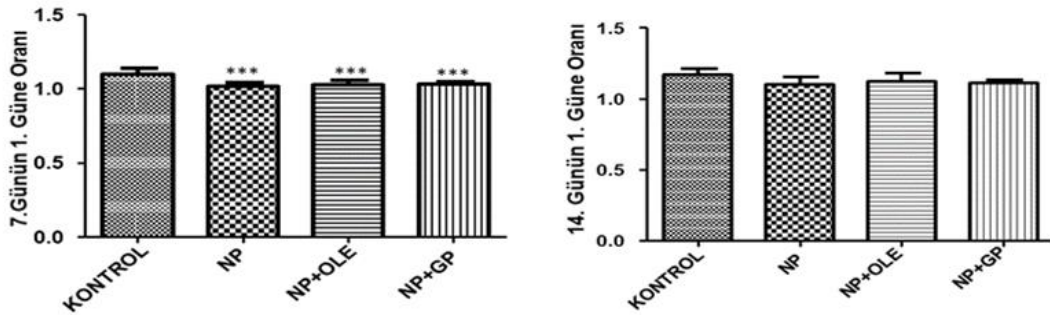
## 4. BULGULAR

### 4.1. Vücut Ağırlık Değişimleri

Araştırma süresince deneyde kullanılan hayvanların kilo takipleri yapılmıştır. Sinir daralması oluşturulmadan bir kez, sinir daralması oluşturulduktan sonra ise tüm deney gruplarındaki deneklerin 14 gün boyunca günde bir kez olmak üzere kilo takipleri yapılmıştır. Şekil 11’de sinir daralmasından sonra tedavi süresi boyunca tüm grupların 1., 7. ve 14. günlere ait kilo değerlerini içeren grafik yer almaktadır.



Şekil 11. Siyatik sinir daralmasından sonrasında tedavi süresince tüm gruplardaki deneklere ait kilo değişimleri.



## Şekil 12. 7. ve 14. günlerin 1. güne göre deneklerin kilo değişim değerleri

Deney sonunda kontrol, sinir daralması oluşturulan ve tedavi uygulanmayan nöropatik ağrı (NP) grubu, sinir daralması oluşturulup 15 mg/kg dozunda oleuropein tedavisi alan (NP+OLE) ve sinir daralması oluşturulup 100 mg/kg dozunda gabapentin tedavisi alan (NP+GP) gruplara ait 7. ve 14. günlerin 1. güne göre deneklerin kilo değişim değerleri. Kontrol grubuna nazaran farklılık gösteren değerler \* işareti ile gösterilmiştir. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir

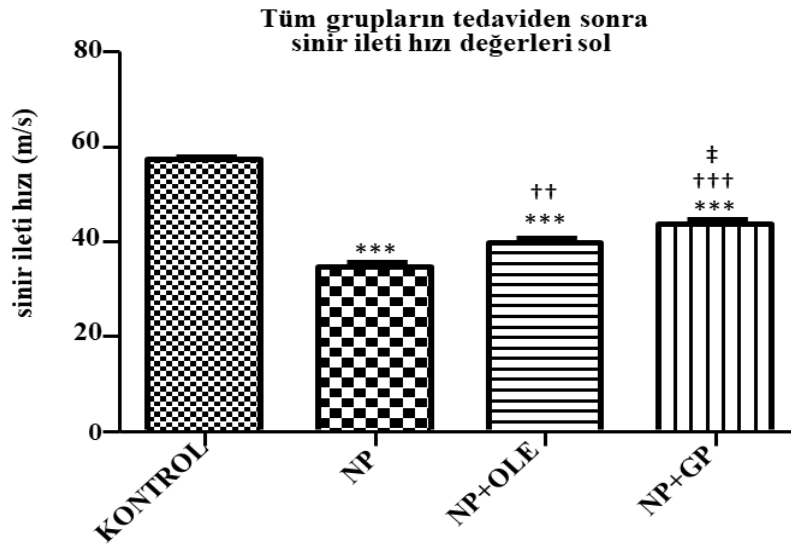
Deneklerde sinir daralması oluşturulmadan bir gün öncesinde ve tedavi uygulanan 14 gün boyunca vücut ağırlıklarında sürekli bir artış gözlemlendi. Bunun yanı sıra sinir daralması uygulanmayan kontrol gruplarındaki artışın diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi

Sinir hasarından sonra oleuropein ve gabapentin tedavisi uygulanan grupların vücut ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artış olduğu gözlemlendi.

### 4.2. Sinir İletim Hızı

Deney gruplarındaki tüm deneklere ait sinir ileti hızı ölçümleri tedavi uygulanan 14.günün sonunda gerçekleştirilmiştir. Şekil 13’de kontrol (K), sinir daralması olup tedavi uygulanmayan (NP), sinir daralması olup 15 mg/kg dozunda oleuropein tedavisi alan (NP+OLE) ve sinir daralması olup 100 mg/kg dozunda gabapentin tedavisi alan (NP+GP) grupların deney sonunda alınan ve sinir daralmasının oluşturulduğu sol siyatik sinire ait sinir ileti hızı ölçüm değerleri görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre, siyatik sinir daralması oluşturulan ve tedavi uygulanmayan nöropatik ağrı (NP) grubunun deneklerine ait sinir iletim hızı değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde ( $p < 0,001$ ) azaldığını gözlemlendi. Bu sonuç, siyatik sinir daralması uygulamasının yani uzun süreli nöropatik ağrı durumunun sıçanların sinir iletim hızlarında anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Oleuropein (15 mg/kg Ole) ve piyasadaki ağrı kesici olarak kullanılan gabapentin (100 mg/kg Gp) tedavisi uygulanan gruplarda ise sinir iletim hızı değerleri nöropatik ağrı oluşturulan ve tedavi uygulanmayan grubun sinir iletim hızı değerlerinden anlamlı ölçüde farklılık gözlenmemesine karşın gabapentin uygulamasının sinir ileti hızını kontrol grubuna yaklaştırmada daha etkin olduğu gözlemlendi. Kontrol grubu sinir ileti hızı 57, 39 $\pm$ 1, 34 olarak ölçülmüşken, uygulama yapılmayan sinir daralması grubunun sinir ileti hızı 34, 69 $\pm$ 2, 79, 15 mg/kg oleuropein

uygulanan grubun sinir ileti hız değeri  $39, 83 \pm 2, 81$  ve  $100$  mg/kg gabapentin uygulanan grubun sinir ileti hızı ise  $43, 90 \pm 2, 39s$  olarak ölçüldü. Bu sonuçlar ışığında, kontrol grubuna göre uygulama yapılmayan grup ile oleuropein veya gabapentin uygulaması yapılan gruplar arasında sinir ileti hızı değerleri için anlamlı bir fark görülmüştür. Bununla beraber uygulama yapılmayan grup ile hem oleuropein hem de gabapentin uygulaması yapılan gruplar arasında da sinir ileti hızı açısından anlamlı bir fark görülmüş olup bu duurm iki uygulamanın da sinir ileti hızını artırdığını göstermiştir. Gabapentin ve oleuropein uygulamaları karşılaştırıldığında ise oleuropein'in sinir ileti hızını artırmada gabapentin kadar etkili olmadığı gözlemlenmiştir.

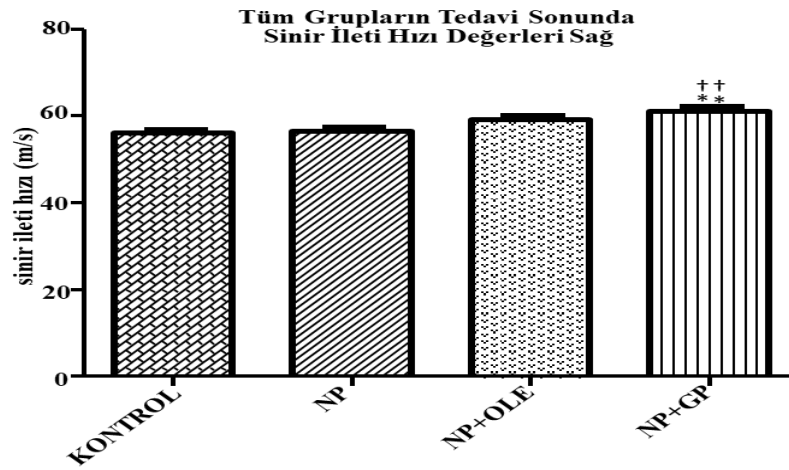


**Şekil 13.** Tüm grupların tedaviden sonra sol siyatik sinir ileti hızı değerleri

Deney sonunda kontrol, sinir daralması oluşturulan ve tedavi uygulanmayan nöropatik ağrı (NP) grubu, sinir daralması oluşturulup  $15$  mg/kg dozunda oleuropein tedavisi alan (NP+OLE) ve sinir daralması oluşturulup  $100$  mg/kg dozunda gabapentin tedavisi alan (NP+GP) gruplara ait sol siyatik sinirlerden alınan sinir ileti hızı ölçüm değerleri. Kontrol grubuna nazaran farklılık gösteren değerler \* işareti ile, NP grubuna nazaran farklılık gösteren değerler † işareti ile, NP+OLE grubuna nazaran farklılık gösteren değerler †† işareti ile gösterilmiştir. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir.

Kontrol grubunda ve sinir daralması oluşturulan gruplarda deney sonunda sinir daralması oluşturulmamış olan sağ siyatik sinirden alınan sinir iletim hızı değerleri **Şekil 14**'de görülmektedir. Sinir daralması uygulanmayan sağ siyatik sinirlerin sinir ileti hızı ölçümleri kontrol grubunun Kontrol grubu sinir ileti hızı  $56, 18 \pm 1, 98$  olarak ölçülmüşken, uygulama

yapılmayan sinir daralması grubunun sinir ileti hızı 56, 57±2, 71, 15 mg/kg oleuropein uygulanan grubun sinir ileti hız değeri 59, 12±2, 52 ve 100 mg/kg gabapentin uygulanan grubun sinir ileti hızı ise 61, 16±3, 09 olarak ölçüldü. Sinir hasarı uygulanmayan sağ siyatik sinirlerde gabapentin tedavisi uygulanan deneklerde kontrol grubunda olan denekler ile nöropatik ağrı grubunda olan hiç tedavi uygulanmayan deneklere nazaran istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ) bir artış olduğu görüldü. Bu sonuç sinir ileti hızlarında tedavi uygulanmayan gruplara göre gabapentinin siyatik sinire olumlu bir etki oluşturduğunu göstermektedir.

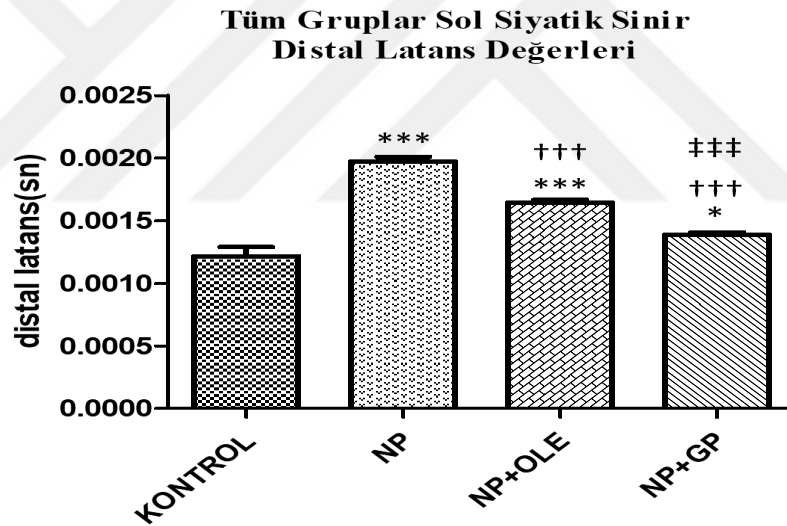


Şekil 14. Tüm grupların tedaviden sonra sağ siyatik sinir ileti hızı değerleri

Tüm grupların; kontrol (K), siyatik sinir daralması oluşturulan tedavi uygulanmayan nöropatik ağrı (NP), siyatik sinir daralması oluşturulan oleuropein tedavisi uygulanan (NP+OLE) ve sinir daralması oluşturulan ve tedavi olarak gabapentin uygulanan gabapentin (NP+GP) grupları, sinir daralması oluşturulmayan sağlıklı sağ siyatik sinirlerine ait sinir iletim hızı değerleri. Sinir daralması oluşturulmayan ve tedavi uygulanmayan kontrol (K) grubuna nazaran farklılık gösteren gabapentin tedavi (NP+GP) grubundaki değerler \* işareti ile gösterilmiştir. \*:  $p<0,05$ , \*\*:  $p<0,01$  nöropatik ağrı(NP) grubuna nazaran farklılık gösteren gabapentin tedavi(NP+GP) grubundaki değerler † işareti ile gösterilmiştir. †: $p<0,05$ , ††: $p<0,01$ . Veriler ortalama ±standart hata olarak verilmiştir.

### 4.3. Distal Latans

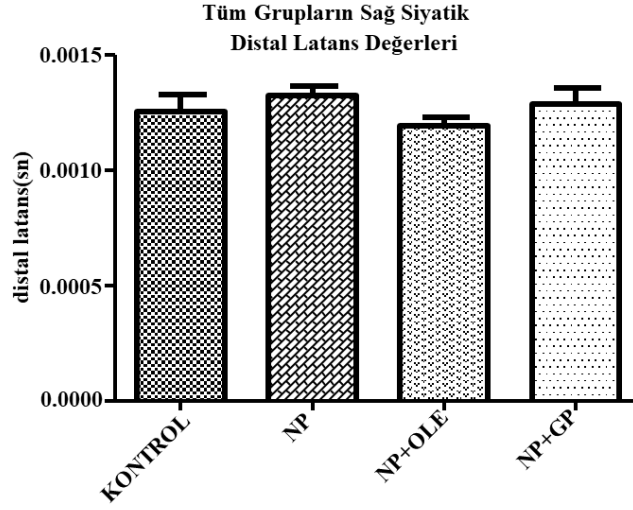
Şekil 15’de ve Tablo 2’de sinir daralması oluşturulmayan ve tedavi uygulanmayan kontrol (K), sinir daralması oluşturulan tedavi uygulanmayan nöropatik ağrı (NP), sinir daralması oluşturulan tedavi olarak oleuropein kullanılan (NP+OLE), ve sinir daralması oluşturulan ve tedavi olarak gabapentin uygulanan (NP+GP) gruplara ait sol siyatik sinirden alınan distal latans değerlerinin görülmektedir. Elde ettiğimiz distal latans değerleri göz önüne alındığında kontrol grubu ile bütün diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Bu durum bize cevap süresinin sinir hasarı oluşturulan gruplarda arttığını göstermektedir. NP grubu ile NP+OLE ve NP+GP grupları arasında distal latans değeri açısından anlamlı bir fark bulunmuş olup bu farkın görülmesi bize uygulama yapılan gruplarda cevap süresinin kısaldığını düşündürmüştür. Bununla beraber NP+OLE ve NP+GP grupları arasında da NP+GP lehine anlamlı bir fark gözlenmiştir.



Şekil 15. Tüm gruplarının sol siyatik sinirlerine ait distal latans değerleri

Kontrol (K), nöropatik ağrı (NP), oleuropein tedavisi alan (NP+OLE) ve gabapentin tedavisi alan (NP+GP) gruplarının sol siyatik sinirlerine ait distal latans değerleri. Sinir daralması oluşturulmayan ve tedavi uygulanmayan kontrol (K) grubuna nazaran farklılık gösteren gabapentin tedavi (NP+GP) grubundaki değerler \* işareti ile gösterilmiştir. \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$  nöropatik ağrı (NP) grubuna nazaran farklılık gösteren gabapentin tedavi (NP+GP) grubundaki değerler † işareti ile gösterilmiştir. †:  $p < 0,05$ , ††:  $p < 0,01$ . Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir.

Şekil 16 ve Tablo 2’de kontrol, nöropatik ağrı, oleuropein ve gabapentin tedavisi uygulanan grupların sinir hasarı oluşturulmamış sağlıklı sağ siyatik sinirlerinden elde edilen distal latans değerleri görülmektedir. Sinir daralması oluşturulan tedavi uygulanmayan sol siyatik sinirin nöropatik ağrı grubuna nazaran sağlıklı olan sağ siyatik sinirin nöropatik ağrı grubun distal latans değerinde artış olduğu görülmektedir



**Şekil 16.** Tüm gruplarının sağ siyatik sinirlerine ait distal latans değerler.

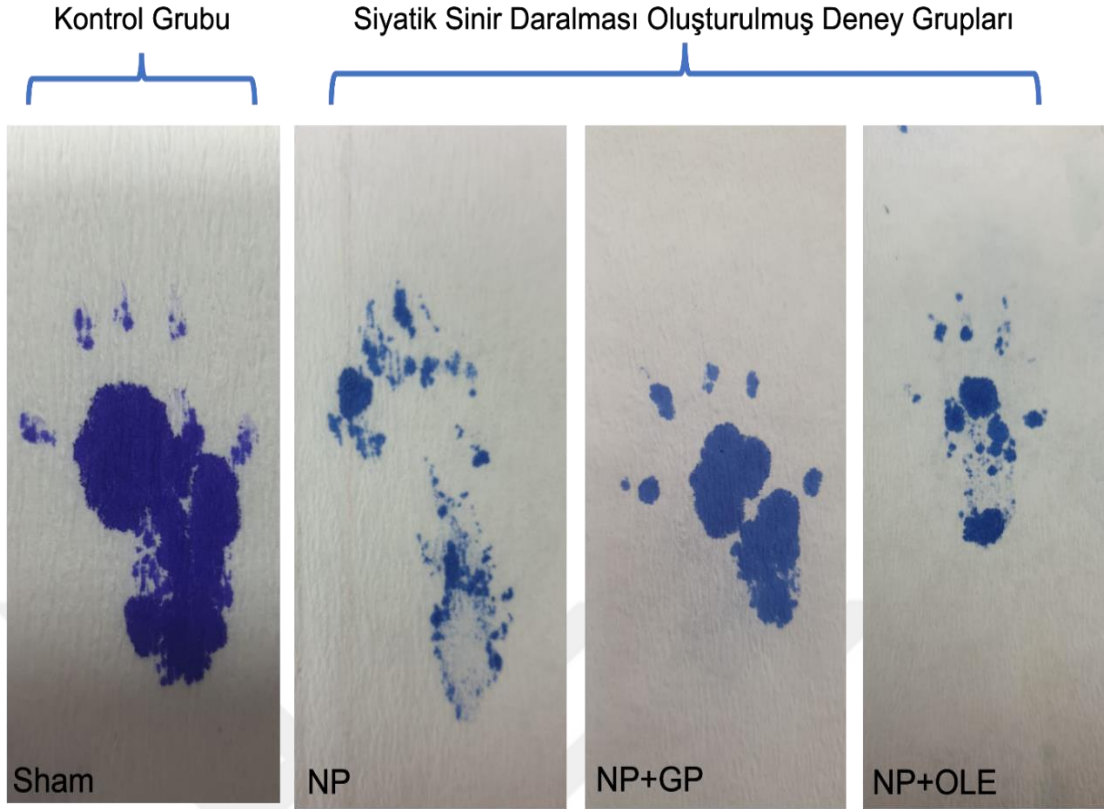
Tüm grupların; sinir daralması oluşturulmayan kontrol (K), siyatik sinir daralması oluşturulan tedavi uygulanmayan nöropatik ağrı (NP), siyatik sinir daralması oluşturulup oleuropein tedavisi uygulanan (NP+OLE) ve sinir daralması oluşturulup tedavi olarak gabapentin uygulanan (NP+GP) gruplara ait hasar oluşturulmayan sağlıklı sağ siyatik sinirlerin distal latans değerleri.

**Tablo 2.** Sağ ve sol distal latans değerleri

Grup adı	Sol Distal Latans	Standart Sapma	Sağ Distal Latans	Standart Sapma
<b>Kontrol</b>	0,0012	0,00017	0,0013	0,0002
<b>NP</b>	0,0020	0,00010	0,0013	0,0001
<b>NP+OLE</b>	0,0017	0,00007	0,0011	0,0001
<b>NP+GP</b>	0,0014	0,00006	0,0013	0,0002

#### 4.4. Siyatik Fonksiyonel İndeks

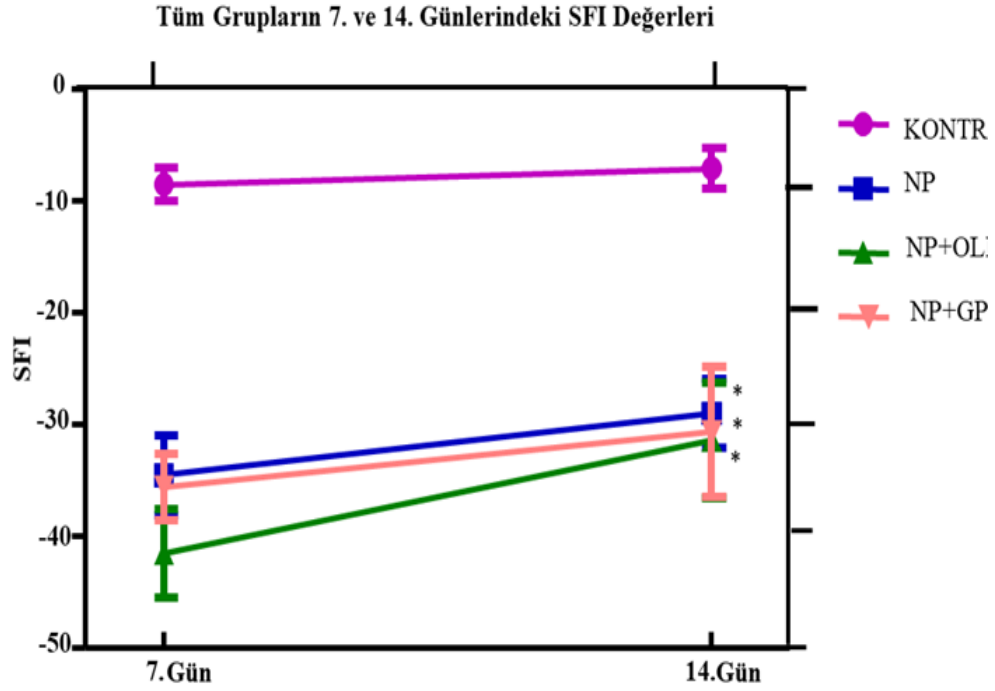
Deney süresince siyatik sinir fonksiyonundaki değişimi gözlemlemek için siyatik sinir fonksiyonel indeks analizi haftada bir kez gerçekleştirilmiştir. Siyatik fonksiyonel indeks hesaplanmasının yapılabilmesi için analiz yapıldığı sırada deneklerin patileri mükep ile boyanmış hazırlanan yürüme düzeneğinde kurutma kağıdı yerleştirilen bölmede yürütülerek pati izleri alınmış alınan pati izlerinin fotoğrafları çekilip ImageJ (NIH, Maryland, USA) programına yüklenerek siyatik sinir fonksiyonel indeks hesaplaması için gerekli pati aralıkları ölçüldü. Alınan ölçümler siyatik fonksiyonel indeks formülünde kullanılarak hesaplanmıştır. Deney süresinde siyatik sinir indeks için yapılan analizde deneklere ait sağlam ve sinir daralması uygulanmış olan gruplara ait pati izleri Şekil 17’de görülmektedir.



**Şekil 17.** Siyatik fonksiyonel indeks ölçümü

Siyatik fonksiyonel indeks ölçümü. Siyatik sinir daralması oluşturulmayan kontrol (sham) ve siyatik sinir daralması oluşturulan nöropatik ağrı (NP), gabapentin uygulanan (NP+GP) ve oleuropein uygulanan (NP+OLE) deneklere ait pati izlerinin 14. gün örnekleri.

Şekil 17’de sinir daralması uygulandıktan sonra tedavinin 7. ve 14. günlerine ait kontrol (K), nöropatik ağrı (NP), oleuropein tedavisi alan (NP+OLE) ve gabapentin tedavisi alan (NP+GP) gruplarda hesaplanan siyatik fonksiyonel indeks değişimleri görülmektedir. Şekilde de görüldüğü üzere kontrol grubu ile kıyaslandığında NP grubunda siyatik fonksiyonel indeksin azaldığı ve ölçüm yapılan zaman aralıkları içinde düşük bir eğim ile indeks değerinin arttığı görülmektedir. Bununla beraber gabapentin uygulanan grupta da 7. ve 14. günler arasında NP grubuna benzer bir eğimde siyatik fonksiyonel indeks artışı gözlenmiştir. Önemli bir bulgu olarak oleuropein uygulanan grupta ise 7. ve 14. günler arasında daha hızlı bir siyatik fonksiyonel indeks artışı not edilmiştir.



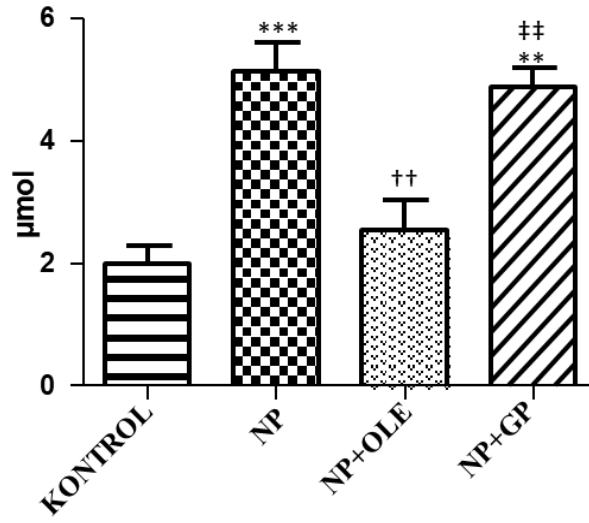
**Şekil 18.** Tedavinin 7. ve 14. Günlerdeki siyatik fonksiyonel indeks değişimleri

Sinir daralması oluşturulduktan sonra tedavinin 7. ve 14. günlerde kontrol(K), nöropatik ağrı(NP) oleuropein tedavisi alan(NP+OLE) ve gabapentin tedavisi alan (NP+GP) gruplarından elde edilen siyatik fonksiyonel indeks değişimleri. Sinir daralması uygulanmayan kontrol grubuna nazaran diğer gruplarda anlamlı bir farklılık gösteren değerler ‘\*’ işareti ile gösterilmiştir. (\*:p<0, 05, \*\*: p<0, 01, \*\*\*:p<0, 001)

#### 4.5. Siyatik Sinir TBARS ve GSH Seviyeleri

##### 4.5.1. TBARS Seviyesi

Bu değerlendirme için, siyatik sinir daralması uygulanmayan kontrol (K) grubu ve sinir daralması oluşturulan tedavi uygulanmayan nöropatik ağrı grubu, tedavi uygulanan oleuropein grubu ve son olarak gabapentin uygulanan grupların siyatik sinir dokularındaki thobarbitürik asit ile reaksiyona giren bileşenlerin (TBARS) miktarı uygun kitlerle belirlenmiş ve yapılan hesaplama sonucu  $\mu\text{mol}$  cinsinden hesaplanan gruplara ait TBARS miktarı Şekil 19’da görülmektedir.



**Şekil 19.** Tüm grupların siyatik sinir dokularındaki TBARS seviyeleri

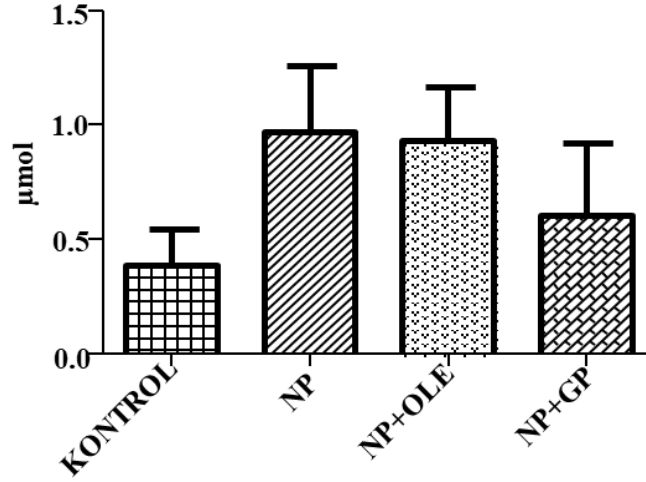
Kontrol (K), nöropatik ağrı (NP), oleuropein tedavisi alan (NP+OLE) ve gabapentin tedavisi alan (NP+GP) grupların siyatik sinir dokularındaki TBARS seviyeleri. Şekilde kontrol (K) grubuna nazaran anlamlı farklılık gösteren değerler ‘\*’ işareti ile nöropatik ağrı (NP) grubuna nazaran farklılık gösteren değer ‘†’işareti ile ve oleuropein tedavi grubuna nazaran farklılık gösteren değer ‘††’işareti ile gösterilmiştir. (\*:p<0, 05, \*\*:p<0, 01, \*\*\*:p<0, 001)

TBARS seviyeleri lipid peroksidasyonun ve oksidatif hasarın belirtisi olmakla beraber kontrol grubuna nazaran nöropatik ağrı (p<0, 001) ve gabapentin tedavisi alan gruplarda (p<0, 01) TBARS miktarında anlamlı bir artış gözlemlendi. Nöropatik ağrı grubuna nazaran oleuropein tedavisi alan grupta ise anlamlı azalma gözlemlendi (p<0, 01) Oleuropein tedavisine nazaran gabapentin tedavisi alan grubun TBARS düzeyini azaltmakta aynı etkiyi gösteremediği gözlenen anlamlı farklılık (p<0, 01) ile de görülebilmektedir (Şekil 19).

#### 4.5.2. GSH Seviyesi

GSH seviyelerinin değerlendirilmesi yapılırken siyatik sinir daralması uygulanmayan kontrol (K) grubu ve sinir daralması oluşturulan tedavi uygulanmayan nöropatik ağrı (NP) grubu, tedavi uygulanan oleuropein grubu (NP+OLE) ve son olarak gabapentin tedavisi uygulanan (NP+GP) grupların siyatik sinir dokusu içindeki GSH miktarları ölçülmüştür, gruplara ait GSH içerikleri Şekil 20’de görülmektedir. Şekilde de görülebileceği gibi GSH seviyelerinde sinir daralması uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir

artış gözlenmiştir. Uygulanan tedavilerden oleuropein tedavisi GSH seviyelerinde fazla bir değişime neden olmazken gabapentin uygulamasının GSH seviyelerini azalttığı ve kontrol grubu değerine yaklaştırdığı görülmüştür. Fakat GSH seviyelerinde gözlenen bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

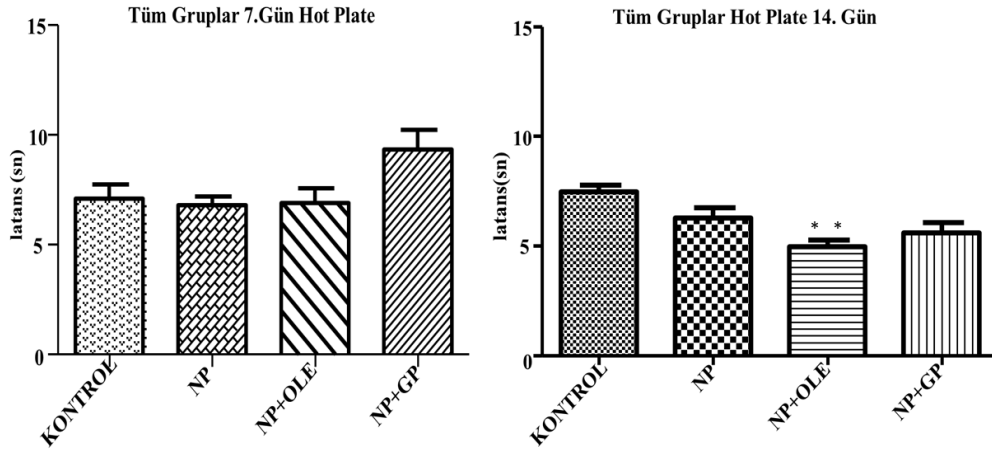


Şekil 20. Tüm grupların siyatik sinir GSH seviyeleri

Kontrol (K), nöropatik ağrı (NP), oleuropein tedavisi alan (NP+OLE) ve gabapentin tedavisi alan (NP+GP) grupların siyatik sinir GSH seviyeleri.Yapılan Kruskal-Wallis istatistiksel testlerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

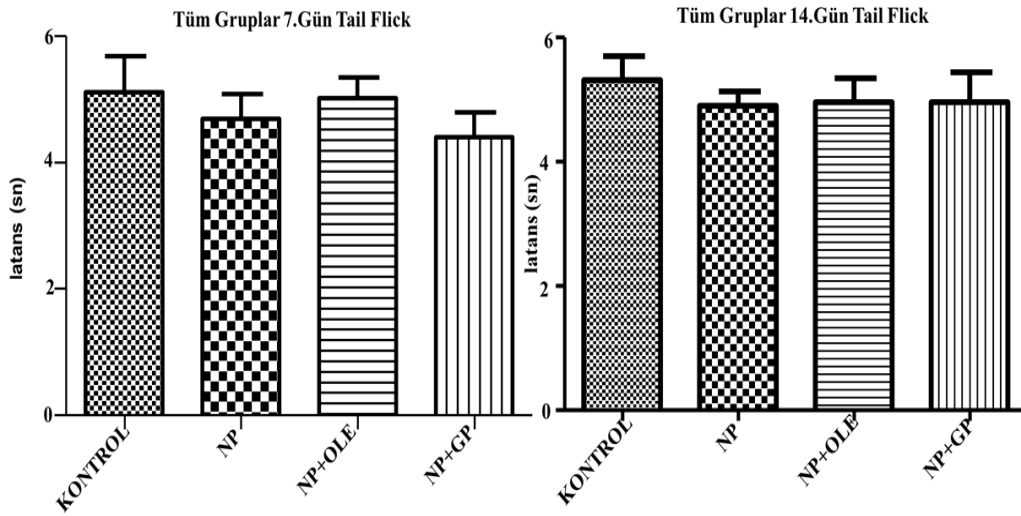
#### 4.6. Nosiseptif Test Değerleri

Deney başlangıcında deney hayvanlarında siyatik sinir daralması oluşturulmuş tedavinin 7. ve 14. günlerinde nosiseptif davranışları ölçülmüş elde edilen veriler kaydedilmiştir. Sonuçlarda çevresel etkinin ve stres düzeylerinin en aza indirilmesi için test öncesinde denekler test odasına tek tek alınmıştır. Elde edilen verilerin tek yönlü varyans analiziyle incelenmesi sonucu 7.gün ve 14.günlerde gerçekleştirilen nosiseptif testlerde, özellikle kuyruk çekme analizinde, anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir. Fakat hot plate analiz sonuçlarına göre oleuropein uygulamasının 14. günde ağırlı uyarana verilen cevap süresinin daha da kısalmasına neden olduğu kaydedilmiştir.



**Şekil 21.** Deneklere ait 7. ve 14. gün örneklerine ait hot plate ölçümleri

Siyatik sinir daralması oluşturulmayan kontrol (sham) ve siyatik sinir daralması oluşturulan nöropatik ağrı (NP), gabapentin uygulanan (NP+GP) ve oleuropein uygulanan (NP+OLE) deneklere ait 7. ve 14. gün örneklerine ait hot plate ölçümleri.

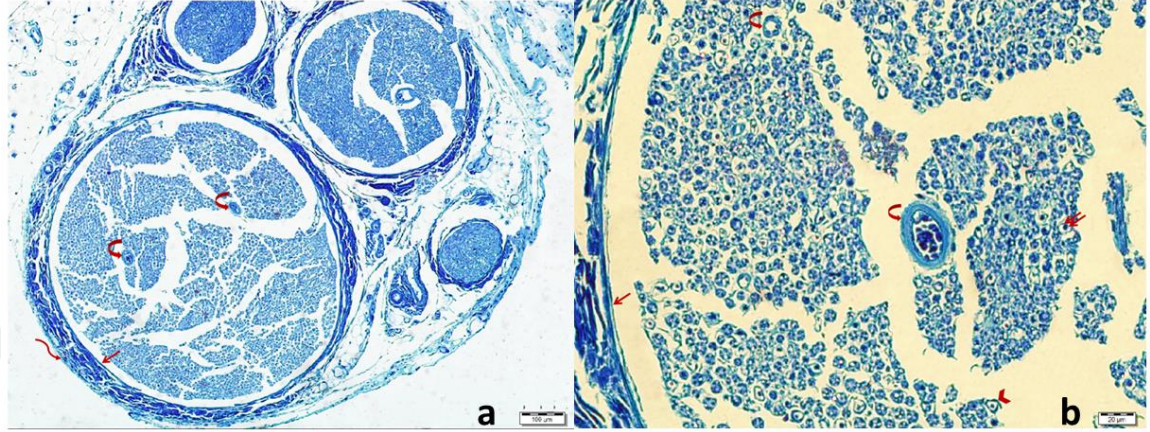


**Şekil 22.** Deneklere ait 7. ve 14. gün örneklerine ait tail flick ölçümleri.

Siyatik sinir daralması oluşturulmayan kontrol (sham) ve siyatik sinir daralması oluşturulan nöropatik ağrı (NP), gabapentin uygulanan (NP+GP) ve oleuropein uygulanan (NP+OLE) deneklere ait 7. ve 14. gün örneklerine ait tail flick ölçümleri.

#### 4.7. Siyatik Sinir Histolojik Değerleri

Siyatik sinir histolojik incelemesinde kontrol (K) grubuna ait kesitlerin skytec luxol fast blue kiti kullanılarak boyanması ile elde edilen siyatik sinir görüntüleri **Resim 1**'de görülmektedir.

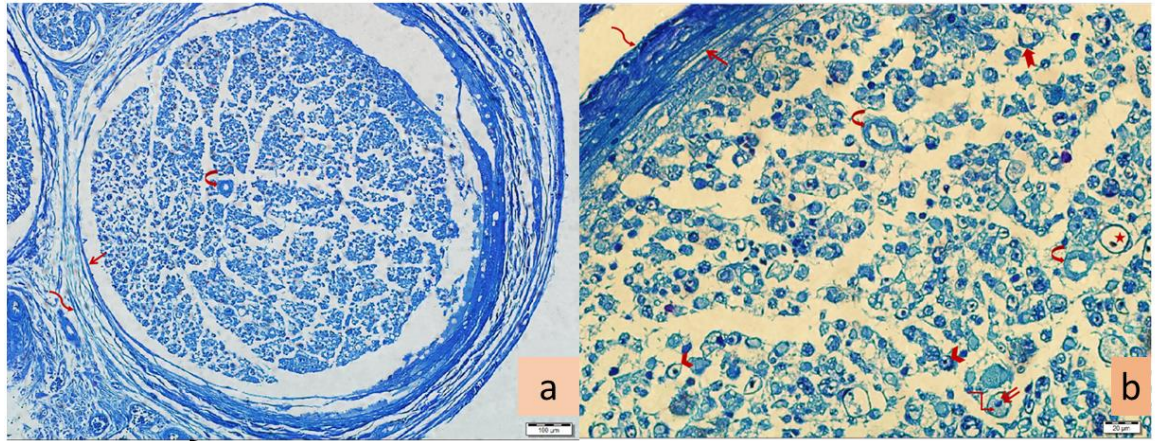


Epinöryum (↘), Perinöryum (↗), Vasküler yapılar (↻), Akson (↘↘), Miyelin kılıf (↗).

**Resim 1.** a) Kontrol (K) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 10x. b) Kontrol (K) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 40x görüntüleri.

Kontrol grubu siyatik sinir kesitlerinde sinir lif demetini çevreleyen perinöryum tabakası kalınlığı normal ve düzgün sınırlarda görülmektedir. Sinir lif demeti içerisinde aksonal dağılım eşit ve aksonal yoğunluk normal sınırlardadır. Vaskülerizasyon (arter, arteriol, ven, venül, kapiller) normal seviyede görülmektedir. Aksonu çevreleyen miyelin tabaka ve miyelin kılıf kalınlığı normal ve düzgün sınırlarda seyretmektedir.

Siyatik sinir histolojik incelemesinde nöropatik ağrı (NP) grubuna ait kesitlerin skytec luxol fast blue kiti kullanılarak boyanması ile elde edilen siyatik sinir görüntüleri Resim 2'de görülmektedir.

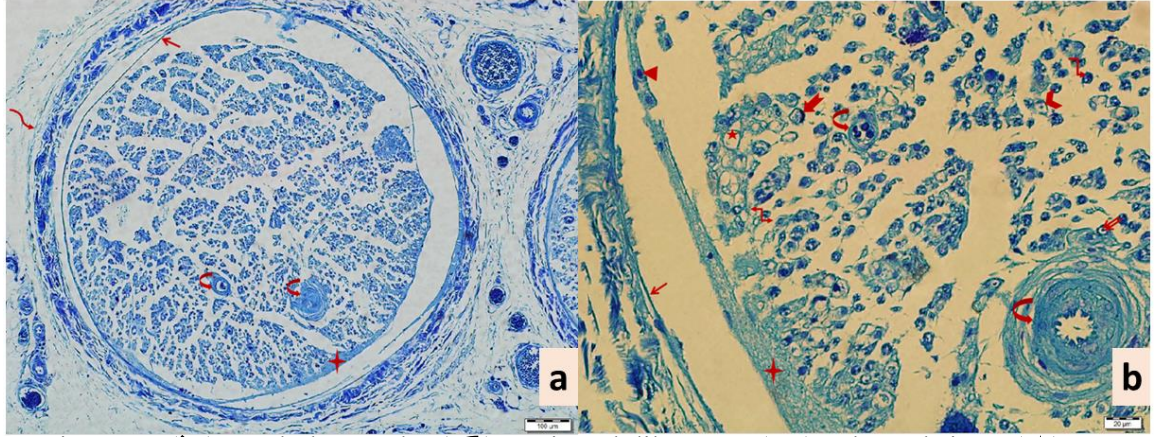


Epinöryum (↖), Perinöryum (↗), Vasküler yapılar (↪), Schwann hücresi (➡), Akson (↘), Miyelin (↙), Miyelin kılıf (➤), Aksonal şişme (★).

**Resim 2.** a) Nöropatik ağrı (NP) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 10x. b) Nöropatik ağrı (NP) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 40x görüntüleri.

Nöropatik ağrı grubunda sinir lif demetini çevreleyen perinöryum tabakasında basının olduğu bölgede bölgesel düzensizlik ve parçalanma görülmektedir. Özellikle bu bölgede yoğun aksonal atrofi ve düzensiz aksonal yerleşim görülmektedir. Sinir lif demeti içerisinde aksonal dağılım eşit değildir. Perinöryum ve miyelinli aksonlar arasındaki endonöryum tabakasında fibrositler sayıca artmıştır ve endonöryumda kollajen fiberlerde sayıca artış görülmektedir. Schwann hücrelerinde yer yer artış görülmektedir. Miyelinli akson yoğunluğu kontrol grubuna göre belirgin azalma göstermektedir. Miyelin kılıf kalınlığı kontrol grubuna kıyasla belirgin ölçüde azalma göstermiştir.

Siyatik sinir histolojik incelemesinde nöropatik ağrı oleuropein uygulanan (NP+OLE) grubuna ait kesitlerin skytec luxol fast blue kiti kullanılarak boyanması ile elde edilen siyatik sinir görüntüleri Resim 3'te görülmektedir.

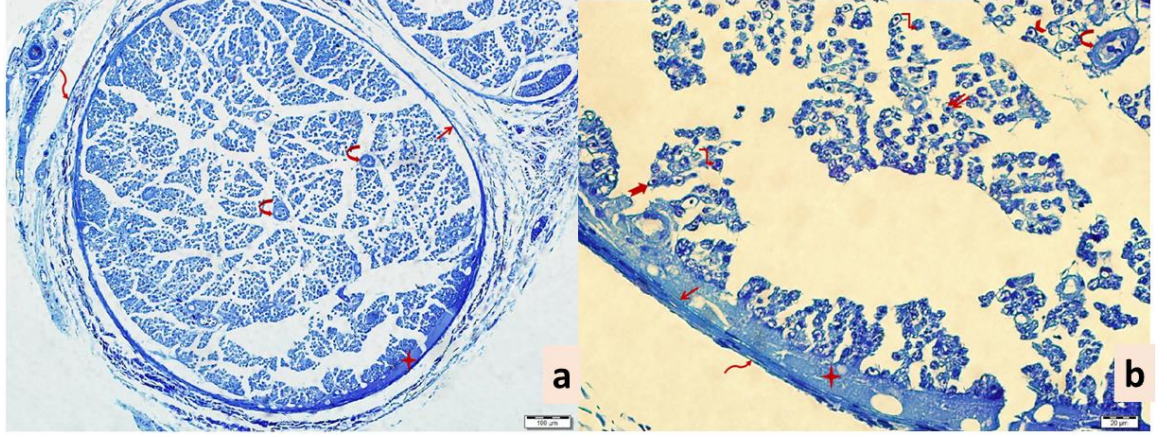


Perinöryum (✓), Vasküler yapılar (↪), Perinöral dilatasyon (○), Aksonal şişme (★), Fibroblast hücresi (◀), Schwann hücresi (⇨), Akson (⇨⇨), Miyelin (◻), Miyelin kılıf (◊), Kollajen lifler (◻).

**Resim 3.** a) Nöropatik ağrı oleuropein uygulanan (NP+OLE) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 10x. b) Nöropatik ağrı oleuropein uygulanan (NP+OLE) grubuna ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 40x görüntüleri.

Oleuropein tedavisi alan grupta perinöryum tabakası NP ve NP-GP grubuna göre daha düzenli seyretmekte ve basının olduğu bölgede perinöryumun endonöryuma doğru olan dilatasyonunda azalma görülmektedir. Sinir lif paketi içerisinde aksonal yoğunluk hemen hemen kontrol grubuna yakın dağılım göstermektedir. Vaskülerizasyonda anlamlı sayılmayacak şekilde hafif artış görülmektedir. Yer yer aksonal atrofi ve aksonal şişme mevcut olmakla beraber, schwann hücreleri sayısında artış, aksonal rejenerasyon ve miyelin kılıf etrafında kollajenli fiber sayısında artış görülmektedir. Miyelin kılıf, NP ve NP-GP grubuna kıyasla daha kalın ve kontrol grubuna yakındır.

Siyatik sinir histolojik incelemesinde nöropatik ağrı gabapentin uygulanan (NP+GP) grubuna ait kesitlerin skytec luxol fast blue kiti kullanılarak boyanması ile elde edilen siyatik sinir görüntüleri Resim 4'te görülmektedir.



Epinöryum (↷), Perinöryum (↘), Vasküler yapılar (↻), Perinöral dilatasyon (✦), Akson (↔), Miyelin (└┘), Miyelin kılıf (◇), Schwann hücresi (↗).

**Resim 4.** a) Nöropatik ağrı gabapentin uygulanan (NP+GP) gruba ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 10x. b) Nöropatik ağrı gabapentin uygulanan (NP+GP) gruba ait sol siyatik sinir dokusu, Luxol-Fast Blue, 40x görüntüleri.

Gabapentin uygulanan grupta perinöryum tabakası, NP grubuna göre daha düzenli, kontrol grubuna göre düzensiz seyretmektedir. Vaskülerizasyon normal seviyededir. Sinir lifi paketi içerisinde aksonal yoğunluk hemen hemen eşit görülmektedir. Perinöryum tabakası basının uygulandığı yerde endonöryuma doğru belirgin dilatasyon yapmıştır ve bu bölgede yoğun aksonal atrofi ve miyelinli akson yoğunluğunda azalma görülmektedir. Miyelin kılıf kalınlığı kontrol grubuna kıyasla belirgin ölçüde azalma göstermiştir ve NP grubuyla hemen hemen eşittir.

Tüm histolojik incelemeler Adanan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı doktora öğrencisi Hatice Fulya YILMAZ tarafından yapılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Nöropatik ağrının etki mekanizması tam olarak araştırılmamıştır. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin işlevlerinin bozulması yoluyla aktive edilen yollar önerilen mekanizmasında yer alır (Abdelzahera ve ark, 2018). Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan geleneksel analjezikler ile çoğu durumda tatmin edici olmayan bir etki sağlanabilir. Böylece, non-steroid dahil olmak üzere farklı ağrı modülatörleri kombinasyonu anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve antiepileptik ilaçlar (örn. gabapentin) son tedavi kılavuzlarında önerilmektedir. Gabapentin, tedavide yaygın olarak kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Bu çalışmada gabapentin uygulamasını altın standart olarak kabul edip zeytin yaprağı ekstresinden elde edilen moleküllerden olan oleuropein'in nöropatik ağrı tedavisinde kullanıma uygun bir ajan olup olmadığı araştırılmıştır.

Oleuropein zeytin yaprağında bulunan yüksek bir etkinlik gösteren polifenolik antioksidanlardan biridir (Bayram ve ark, 2020). Yapılan *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalarda oleuropeinin sahip olduğu karakteristik özellikler sayesinde oksidatif stres ve iltihaplanmaya karşı koyma, otofaji yolağını modüle etme ve amiloid agregasyon sürecine müdahale etme yeteneği olduğu gösterilmiştir (Rigacci ve ark, 2011; Leri ve Bucciantini, 2016). Aynı zamanda nörodejeneratif kimi hastalıklarda hastalığa yakalanmayı önleyebildiği ve ayrıca uygulanan tedaviye tamamlayıcı olarak kullanılabilirdiği bildirilmiştir (Angeloni ve ark, 2017). Daha önceki çalışmalar sonucunda elde edilen bulgulara göre oleuropein farklı biyolojik etkinlikler göstermektedir. Bu biyolojik etkinlikler içinden en dikkat çekenleri ise antioksidan (Lins ve ark, 2018), anti-enflamatuar (Qabaha ve ark, 2018) ve antikanser (Shamshoum ve ark, 2017) özellikler olarak sıralanabilir. Toplumdaki hastalık, kaza ve sağlık durumuyla ilgili dağılımı belirlemek için yapılan epidemiyolojik çalışmalar ışığında polifenol açısından zengin diyetle beslenenlerin, beslenmeyenlere göre daha sağlıklı olduğu; salgın hastalıklar dışındaki hastalıklardan kaynaklı ölüm oranlarının daha düşük olduğu ve bu sebeple de hastalıkların önlenmesi ile polifenol içeren diyet arasında güçlü bir bağ olduğunu bildirmiştir (Cory ve ark, 2018; Pandey ve Rizvi, 2009).

Her ne kadar oleuropeinin sistematik dolaşıma geçme oranı (biyoyararlanımı) düşük olsa da; yapılan kimi klinik çalışmalar, bu maddenin uygulanmasıyla birlikte, *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalarda elde edilen yararları teyit eden sonuçlar bildirmiştir. Önceki çalışmalarda oleuropeinin ratlarda farklı dozlarının (2.5, 5.0, 10 ve 15 mg/kg) inflamasyona etkisi test

edilmiştir (Puel ve ark, 2006). Bununla beraber, tedavi edici etkilerin gözlemlenebilmesi için insanlarda uygulanacak etkili günlük oleuropein dozu henüz tayin edilememiştir. Ancak klinik ve deneysel çalışmaların sunduğu kanıtlar, bu bileşiğin düzenli alınmasının, salgın hastalıkların dışında diğer hastalıklara karşı hücrel savunmada uzun vadede etkili olabileceğini düşündürmektedir (Liguri ve Stefani, 2017).

Yukarıda değinilen faydaları göz önüne alınarak-, bu çalışmada siyatik sinir daralma hasarına oleuropein uygulamasının terapötik etki düzeyi test edilmek istenmiştir. Bu sebeple sıçanlarda oluşturduğumuz siyatik sinir kronik daralma hasarı modelini (CCI) kullanarak oleuropein uygulamasının deney hayvanlarının iyileşmesine etkisini gözlemlemeyi amaçladık. Oleuropein uygulaması etkinliğini nöropatik ağrıda klinikte kullanılan gabapentin uygulaması ile karşılaştırarak bu maddenin siyatik sinir daralmasında kullanılıp kullanılmayacağını test ettik.

Nöropatik ağrıyla ilgili yapılan ve ilaçların kronik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda 7, 10, 14, 21 gün gibi farklı tedavi süreleri uygulandığı dikkat çekmektedir. (Banafshe ve ark, 2012). Çalışmamızın başında 21 günlük tedavi olarak belirlediğimiz deney süreci deneklerin beklenen kilonun üstünde olması ve iyileşme parametreleri için önceki çalışmalarda 14 günün de kullanılmış olması sebebiyle ilaç uygulama süresi bu tez çalışması için 14 güne düşürülmüştür.

Sinir iletim hızının ölçülmesi tez kapsamında yapılan temel analizlerdendir. Bütün deney gruplarındaki hayvanların daralma oluşturulmuş (sol) ve daralma oluşturulmamış (sağ) siyatik sinirlerinin sinir iletim hızı uygulamanın 14. gününde distal ve proksimalden verilen uyarıya cevap olarak kaydedilen bileşik kas aksiyon potansiyelleri değerlendirilerek ölçülmüştür. Yapılan ölçümler sonrasında daralma oluşturulan siyatik sinir için kontrol grubu ve deney grupları (NP, NP+GP, NP+OLE) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmüştür. Bu durum da bize sinir daralması sonrası yapılan uygulamaların etki düzeyinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber bulunan sonuçlar içinden ilgi çekici olanı NP grubuna göre OLE ve GP gruplarında siyatik sinir ileti hızında anlamlı bir artışın görülmesidir. Her ne kadar gabapentin uygulaması sinir ileti hızında daha etkin bir artıma neden olmuş olsa da oleuropein tedavisinin de sinir ileti hızında anlamlı bir artışa sebep olması nöropatik ağrı tedavisinde alternatif bir ajan olarak düşünülebileceğini göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda oleuropein'in sinir sistemini koruyucu (Angeloni ve ark, 2017), sinir sistemine toksik etki gösteren maddelerin etkisini geriletici (Wang ve ark, 2013) ve diyabet kökenli ağrıyı azaltıcı etkileri olduğu (Kaeidi, 2011) gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da nöronların apotoza indüklenmesini önleyici (Kaeidi, 2011) ve

miyelin kılıfı koruyucu ve kılıfın oluşmasını tetikleyici (Giacometti ve Grubić-Kezele, 2020) özellikleri göz önüne alındığında oleuropein'in benzer bir etkiyi sinir daralması sonrası göstermiş olması olasıdır. Bu durum da oleuropein uygulama sonrası artan sinir iletim hızını açıklar niteliktedir.

Siyatik sinir daralması sonrası uygulanan ilaçların etkinliğini sınamak için gerçekleştirilen bir diğer test siyatik fonksiyonel indeks (SFİ) ölçümüdür. Deneklerin patilerine sürülen mürekkep ile patilerini kullanabilme yeteneği ölçülen hayvanlar için deneyler siyatik sinir daralmasının 7. ve 14. gününde yapılmıştır. Kontrol grubunun 14. günü ile karşılaştırıldığında bütün deney gruplarının (NP, NP+GP, NP+OLE) SFİ değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Deney gruplarının kendi arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu durum 14. günde deney gruplarındaki hayvanların patilerini hala kontrol grubu hayvanları gibi kullanamadığını göstermektedir. Böylece nöropatik ağrının bütün deney grupları için bir düzeyde de olsa sürdüğü anlaşılmıştır. Bununla beraber not edilmesi gereken bir diğer bulgu da NP+OLE grubu için 7. gün ve 14. gün arasındaki değişimin büyüklüğüdür. Oleuropein verilen hayvanların SFİ değeri 7. gün için diğer deney gruplarından daha düşük olmasına rağmen 14. günde bu fark kapanmıştır. İki zaman dilimi arasında yapılmış ölçüm göz önüne alındığında oleuropein verilen hayvanların uygulamanın ikinci haftasında kaydettiği gözle görülür SFİ artışı dikkat çekicidir. Böylece nöropatik ağrının gerilediği ve deney hayvanlarının patilerini daha iyi basabildiği gözlemi oleuropein uygulamasının siyatik sinir hasarı sonrası iyi bir tedavi seçeneği olduğunu bizlere düşündürmüştür.

Lipid peroksidasyonu, oksidatif stres sonucu miktarları artan reaktif oksijen türlerinin lipit yapısında bulunan bağlarla reaksiyona girerek lipitleri parçalamasına verilen isimdir. Lipit peroksidasyonundaki artım sistemdeki artmış oksidatif stres varlığını göstermektedir. (Niki., 2008; Yoshida ve ark, 2013). Lipit peroksidasyonu reaksiyonu sonucu oluşan thiobarbitirik asit ile reaksiyona girebilen bileşenlerin (TBARS) miktarının artımı da artmış lipit peroksidasyonunu ve dolayısıyla artmış oksidatif stres varlığını göstermektedir. Çalışmamızda gerçekleştirilen TBARS analizi sonucunda kontrol grubu ile iki deney grubu arasında (NP, NP+GP) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Bu da kontrol grubuna göre NP ve NP+GP deney gruplarında oksidatif stresin oluştuğu anlamına gelmektedir. Bununla beraber önemli bir bulgu ise kontrol grubu ile NP+OLE deney grubu arasında anlamlı bir fark görülmemesidir. Bu durum bize oleuropein uygulamasının oksidatif stresi düşürdüğünü ve bundan dolayı da lipid peroksidasyonunu kontrol grubu ile yakın bir değerde tuttuğunu düşündürmüştür. Ayrıca NP grubu ile NP+OLE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüşken, NP grubu ile NP+GP grubu arasında fark görülmemiştir. Bu sonuç siyatik

sinir daralması sonucu oleuropein uygulamasının lipid peroksidasyonunu önlemede gabapentin uygulamasına göre daha etkili bir yanıt oluşturduğunu ortaya koymuştur. Aynı istatistiksel analizin bu bulguyu destekleyen bir diğer sonucu da oleuropein ve gabapentin uygulamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülen farktır. Gabapentin sinir daralmasından köken alan ağrı durumlarında yaygın olarak kullanıma sahip olsa da, TBARS analizi sonucu bize oleuropeinin daha etkili olabileceğini göstermiştir. Elbette bu sonuçların bir ön sonuç gibi düşünülmesi ve daha kesin sonuçların elde edilmesi için bu analizlerin tekrarlanması ve farklı model canlılarda da benzer sonuçların görülüp görülmeyeceğinin araştırılması önemlidir.

Glutasyon (GSH) bitki, hayvan, mantar ile bazı prokaryotlarda bulunan ve serbest radikalleri, peroksitleri, lipid peroksitleri ve ağır metaller gibi reaktif oksijen türlerinin neden olduğu önemli hücresel bileşenlerin hasar görmesini önleyen bir antioksidandır (Pompella ve ark, 2003). GSH miktarının azalması ile oksidatif stres oluşumu tetiklenmekte ve özellikle hücre ölümlerinin artmasıyla nörodejeneratif hastalıkların gelişimi gözlenmektedir (Mandal ve ark, 2012). Bu sebeple GSH miktarının artması ile oksidatif stresin azalması ve hücre sel sağ kalım arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Yaptığımız istatistiksel analizler sonrasında kontrol grubu ile deney grupları arasında (NP, NP+GP, NP+OLE) GSH miktarı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Nöropatik ağrı grubu ile ilaç uygulama grupları (NP+GP ve NP+OLE) arasında bir fark görülmemiş olması oksidatif stresin GSH dışında başka antioksidan mekanizmalar tarafından regüle edilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Tez kapsamındaki birçok fonksiyonel test ve analiz için 14. gün optimum kabul edilmiş ve GSH analizi de tedavinin sonlandığı 14. günde alınan örnekler kullanılarak yapılmıştır. Bununla beraber ölçümün yapıldığı 14. günde oksidatif stresin düşmeye başlamış olabileceği de dikkate alındığında GSH analizinin siyatik sinir daralmasını takip eden daha erken zamanlarda tekrarlanmasının daha çok bilgi vereceği düşünülmektedir.

Siyatik sinir daralması sonrası deney hayvanlarının nosiseptif davranışları da 7. ve 14. günde ölçülmüş ve bu analizler için 'Hot Plate' ve 'Tail flick' testleri kullanılmıştır. Yapılan 'Tail flick' testi sonrasında hem 7. hem de 14. günlerde kontrol grubu ve deney grupları arasında (NP, NP+GP, NP+OLE) istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yine yapılan 'Hot Plate' testi için de 7. günde kontrol grubu ve deney grupları arasında (NP, NP+GP, NP+OLE) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. İlginç bir bulgu olarak Hot plate testinde istatistiksel olarak tek anlamlı fark 14. gün için kontrol grubu ve oleuropein uygulaması yapılan grup arasında görülmüş ve oleuropein uygulaması ile 14. günde deneklerin sıcaklığa hassasiyetinin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu oleuropein uygulaması sonrası artan sinir aktivitesi işlevine işaret edebileceği gibi deneysel kısıtlamanın da sonucu olabilir. Hot plate testi

yapılırken denek hayvanlarının sıcak uygulaması sonrası herhangi bir patilerini hareket ettirmeleri, hayvanların zıplama vb gibi vermiş olduğu ani tepkinin süresi farklı gruplar için ölçülmüştür. Siyatik sinir daralması oluşturulan patinin tepki verme süresinin doğrudan ölçülemediği olması farklı gruplar arasında anlamlı farkların görülmemiş olmasının sebebi olabilir.

Bütün bu sonuçlar ve tartışmanın ışığında kullandığımız dozda ve uyguladığımız süre için oleuropeinin siyatik sinir daralmasına kısıtlı bir faydasının olduğu görülmüştür. Aynı durum yaygın klinik kullanımı olan gabapentin için de gözlenmiştir. Oleuropeinin farklı dozda ve daha uzun sürede uygulanmasının siyatik sinir daralması sonrası oluşan hasarın fonksiyonel iyileşmesine ve ağrının giderilmesine katkısı olması olasıdır. Bunun gösterilmesinin yolu ise farklı sürelerde farklı oleuropein dozu verilen deneklerle yapılacak yeni bir deney dizaynı ile mümkündür. Ayrıca, oleuropeinin nöropatik ağrı üzerine olan etkilerinin hangi mekanizmalar ile gerçekleştiği de ileriki çalışmalarla incelenmelidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nöropatik ağrı için reçete edilen gabapentin hem ülkemizde hem de dünya çapında reçetesiz olarak da en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Farklı sebeplerden köken alan nöropatik ağrının semptomik tedavisinde güvenle kullanılan gabapentin için literatürde nöropatik sinir daralmaları vakalarında standard dozlarda yan etkiler görüldüğüne dair bulgular bulunmaktadır. Bununla beraber kullanımının suistimal edilmesi yüzünden gabapentinin aşırı dozda kullanım vakaları da sık görülmektedir. Gabapentinin iyileştirici özelliğinin sınırlılığı ve tedavi edici olmasından ziyade ağrı hafifletici yönde kullanılıyor olması nöropatik ağrının tedavisini de sağlayacak yeni ajanların araştırılmasına yol açmaktadır. Bu kapsamda son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda oleuropein'in nöropatik ağrının hem hafifletilmesinde hem de nöropatik ağrının köken aldığı sebeplerin tedavi edilmesinde kullanılabilirliğine dikkat çekilmiştir.

Oleuropein zeytin bitkisinin yapraklarında bol miktarda bulunan fenolik bir bileşik olup antibakteriyel ve antiviral özellikler gösteren güçlü bir antimikrobiyal maddedir. Ayrıca ağrı eşiğini yükselttiği ve anti-inflamatuvar etki gösterdiğine dair deneysel bulgular da mevcuttur. Fenolik bileşiklerin hücrelerin maruz kaldığı oksidatif stresin geriletilmesi, apoptozun inhibe edilmesi ve nöroprotektif etkileri göz önüne alındığında oleuropein'in nöropatik ağrının kökenlerini tedavi edici özellikleri de barındırması olasıdır. Bizler de bu çalışmada siyatik sinir daralması ile oluşan nöropatik ağrının tedavisinde oleuropein'in potansiyel tedavi edici özelliklerini test ettik. Bu hipotezin sınanması için sıçanda oluşturduğumuz kronik hasar modeli sonrası oleuropein uygulaması yapıp bu uygulamanın etkilerini gabapentin uygulaması yapılan grup ve ilaç verilmeyen grup ile karşılaştırdık. Biyokimyasal, elektrofizyolojik ve nosiseptik testler sonucunda oleuropein'in belirli bir başarı seviyesini yakaladığını göstermiş olduk. Gerçekleştirilen TBARS analizi sonucu oleuropein uygulanan grubun TBARS seviyesinin kontrol seviyesine yaklaşmış olduğu gözlenmiş olup, bu veriden yola çıkarak oleuropeinin oksidatif stresi düşürdüğünü ve lipid peroksidasyonunu azalttığını söylemek mümkündür. Yapılan ölçümler sonucunda sinir iletim hızının NP grubunda azalıp NP+OLE ve NP+GP gruplarında artmış olduğu görülmüştür. Ayrıca oluşturulan hasar sonrası siyatik fonksiyonel indeks değerinin en hızlı artış gösterdiği deney grubunun oleuropein verilen grup olduğu bulunmuştur. Çalışmamızın sonucunda elde edilen bütün bu bulgular nöropatik ağrıda altın standart olarak kullanılan gabapentine ek olarak oleuropeinin de nöropatik ağrı tedavisinde

alternatif bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar ışığında gelecekte yapılacak araştırmalarda oleuropein'in optimum etki göstermesine olanak tanıyacak doz çalışmasının aynı modelde (siyatik sinir daralması modeli) yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Böylece gabapentin uygulaması ile benzer ve hatta daha ileri etkiyi gösterecek oleuropein dozunun tanımlanması olası olacaktır. Ayrıca farklı nöropatik ağrı modellerinde, örneğin diyabetik nöropatide tespit edilecek optimum doz ile çalışmanın tekrarlanması, farklı patofizyolojik durumlardan köken alan ağrıların tedavisi ve ağrı kesiciliğinde oleuropein'in kullanılıp kullanılmayacağını anlaşılmaması açısından önemlidir. Kronik ağrıya ek olarak oluşturulacak akut ağrı modellerinde oleuropein uygulamasının test edilmesi ileriki çalışmalar için önem arz etmektedir. Akut ağrının giderilmesinde etkili olması durumunda oleuropeinin daha yaygın kullanımı da mümkün olacaktır. Planlanması gereken bir diğer araştırma konusu ise oleuropein'in etki mekanizmasının anlaşılmasına dönük moleküler çalışmalardır. Mekanistik olarak moleküler düzeyde etki mekanizmasının anlaşılması oleuropein'in prelinik araştırmalardan klinik çalışmalara da güvenle taşınmasına imkan verecektir. Potansiyel bir ilaç adayı olarak oleuropein'in farklı ağrı durumları ve uygulama bölgelerine göre ilaç formülasyonunun yapılması da etkinliğinin artmasına olumlu etki yapma potansiyeli taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

**Ahmad M, and Goucke CR.**, Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging*, 2002, s 929-945.

**Angeloni, C., Malaguti, M., Barbalace, M. C., & Hrelia, S.** Bioactivity of olive oil phenols in neuroprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, s 8-11.

**Allen AR.**, Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. *J Am Med Assoc*, 1911 s 57.

**Amir R, Kocsis JD, and Devor M.** Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J Neurosci*, 2005, 25, s 2576-2585.

**Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA, and Campbell JN.**, Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, 2000 , s 161-168.

**Aley KO, Reichling DB, and Levine JD.** Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience*, 1996, s 259-265.

**Arning K, and Baron R.**, Evaluation of symptom heterogeneity in neuropathic pain using assessments of sensory functions. *Neurotherapeutics*, 2009, s 738-748.

**Authier N, Fialip J, Eschaliere A, and Coudore F.** Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats. *Neurosci Lett*, 2000, 291, s 73-76.

**Attal N, Jazat F, Kayser V, and Guilbaud G.** Further evidence for 'pain-related' behaviours in a model of unilateral peripheral mononeuropathy. *Pain*, 1990, 41, s 235-251.

**Backonja MM, Krause, S. J.** Neuropathic pain questionnaire-short form, 2003, s 4-9.

**Backonja MM, Stacey B.** Neuropathic pain symptoms relative to overall pain rating, 2004, s 16-19.

**Barbaro B, Toietta G, Maggio R, Arciello M, Tarocchi M, Galli A, Balsano C.** Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on Human health, 2014, s 23-29.

**Bahia PK, Suzuki R, Benton DC, Jowett AJ, Chen MX, Trezise DJ, Dickenson AH, and Moss GW.** A functional role for small-conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes. *J Neurosci*, 2005, 25, s 3489-3498.

**Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, and Wasner G.** Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet*, 2002, 359, s 1655-1660

**Baron R, Binder A, and Wasner G.,** Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 2010,9, s 807-819.

**Bayram M., Topuz S., Kaya C.** Antioxidant, Antimicrobial Activity of Olive Leaf Extract and Oleuropein, Their Possibilities Usage in Foods, 2020, s 45-49.

**Boskou D.** Olive Minor Constituents and Health, CRC Press, New York, 2009, s 19-21.

**Bedestenci HÇ, Vuruş H.** Türkiye'de zeytin üretimi ve geleceği. *FMD* 2000, 3, s 136-144.

**Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS.** Using screening tools to identify neuropathic pain, 2007

**Bennett GJ, and Xie YK. 1988,** A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 1998, 33, s 87-107.

**Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A.** On the invitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol*, 1999, s 15-18.

**Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, Clayton NM, Robinson PP, and Boissonade FM.** Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. *Neurosci Lett*, 2008, 443, s 41-45.

**Bhushan B, David B, Jaishree H, Jane A, Stacey B, Fleminga F. M.** Survey of select practice behaviors by primary care physicians on the use of opioids for chronic pain, 2006, s 11.

**Campbell JN, Meyer RA.** Mechanisms of Neuropathic Pain, 2006, s 19-20.

**Campolo M, Paola R, Impellizzeri D, Crupi R, Morittu V. M, Procopio A, Perri E, Britti D, Peli A, Esposito E, Cuzzocrea S.** Effects of a polyphenol present in olive oil, oleuropein aglycone, in amurine model of intestinal ischemia /reperfusion injury, 2013, s 15.

**Cavaletti G, Tredici G, Braga M, and Tazzari S.** Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol. *Exp Neurol*, 1995, s 13.

**Caruso D, Berra B, Giavarini F, Cortesi N, Fedeli E, Galli G.** Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 1999, s 27.

**C.Borchgrevink Tore C.Stiles Accepted**Catastrophizing, Solicitous Responses From Significant Others, and Function in Individuals With Neuropathic Pain, Osteoarthritis, or Spinal Pain in the General Population, 2018, s 46.

**Choi B, and Rowbotham MC.** Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain*, 1997, s 7-9.

**Cohen SP, Mao J.** Neuropathic pain mechanisms and their clinical implications, 2014 s 8-11.

**Coluzzi F, Pappagallo M.** Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: Practice Guidelines for Initiation and Maintenance of Therapy, 2005, s 15.

**Cory, H., Passarelli, S., Szeto, J., Tamez, M., & Mattei, J.** The role of polyphenols in human health and food systems a mini-review. *Frontiers in nutrition*, 2018, s 14.

**Courteix C, Eschalier A, and Lavarenne J.** Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain*, 1993, s 81-88.

**Craig AD.** How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*, 2002, s 655-666.

**Dasgupta A.** Antioxidants in Food, Vitamins and Supplements Prevention and Treatment of Disease, 2014, s 7-15.

**Decosterd I, and Woolf CJ.** Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*, 2000, s 149-158.

**Doran F.** Department of Pathology, Cukurova University, Faculty of Medicine, Adana, Turkey Accepted for publication on, 2004, s 19-21.

**Ertekin C.** Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed).

İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993 s 1-18.

**Evcik D. ve Ay S.** Nöropatik ağrı tedavisi. Yeni Tıp Dergisi,2005, s 41-52.

**Fischer MJ, and Reeh PW.** Sensitization to heat through G-protein-coupled receptor pathways in the isolated sciatic mouse nerve. Eur J Neurosci pal artery occlusion, 2007, s 36-37.

**Finnerup NB, and Jensen TS.** Spinal cord injury pain--mechanisms and treatment. Eur J Neurol, 2004, s 73-82.

**Fleetwood-Walker SM, Quinn JP, Wallace C, Blackburn-Munro G, Kelly BG, Fiskerstrand CE, Nash AA, and Dalziel RG.** Behavioural changes in the rat following infection with varicella-zoster virus. J Gen Virol, 1999, s 2433-2436.

**Forman LJ, Estilow S, Lewis M, and Vasilenko P.** Streptozocin diabetes alters immunoreactive beta-endorphin levels and pain perception after 8 wk in female rats. Diabetes, 1986, s 1309-1313.

**Garcia-Vilalba R., Larrosa M., Possemiers S., Tomas-Barberan F.A., Espin J.C.** Bioavailabiop phenolics from an oleuropein-rich olive (Oleaeuropaea )leaf extract and its acute effect on plasma antioxidant statrus, 2014, s 19-21.

**Gaskin DJ., Richard P.** The Economic Costs of Pain in the United States, 2012, s 18-25.

**Giner E., Recio M.-C., Ríos J.-L., Giner R.-M.** Oleuropein, Farelerde Dekstran Sodyum Sülfata Bağlı Kronik Kolite Karşı Korur,2013, s 21-25.

**Guay DR.** Adjunctive agents in the management of chronic pain. Pharmacotherapy, 2001, s 1070-1081.

**Hains BC, and Waxman SG.** Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI. Prog Brain Res, 2007, s 195-203.

**Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, and Kamin M.** Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology,1998, s 1842-1846.

**Hecke, Sophie, Austin, Rafi A, Khan, B.H. Smith, Torrance N,** Comprehensive review Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies.

**Hassan Ahmadvand, Gholamreza S., Majid T., Shahrokh B., Mohamad R.M., Reza M. K, Peyman K, Maryam J, Khadije Z, Reza E, Maryam S, Sanaz M.** Protective effects of oleuropein against renal injury oxidative damage in alloxan-induced diabetic rats; a histological and biochemical study,2016, s 15.

**Haanpaa ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, Jensen TS, Kauppila T, Rice AS, Smith BH, Treede RD, Baron R.** Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med*,2009, s 13-21.

**Hasegawa Y, Hamada J, Morioka M, Yano S, Kawano T, Kai Y.** Neuroprotective effect of postischemic administration of sodium orthovanadate in rats with transient middle cerebral artery occlusion,2003, s 19-25.

**James L H.** The need for knowledge translation in chronic pain Nov-Dec, 2008, s 465–476.

**Kim SH, Chung JM.** An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*,1992, s 355-363.

**Khan J, Hassun H, Zusman T, Korczeniewska O, Eliav E.** Interleukin-8 levels in rat models of nerve damage and neuropathic pain, 2017, s 19.

**Kryzhanovsky GN, and Sheikho FD.** Descending supraspinal effects under conditions of disturbance of the inhibitory processes in the nuclei of the medulla: the formation of the generators of excitation. *Exp Neurol*, 1976, s 387-401.

**Kerns JM, Braverman B, Mathew A, Lucchinetti C, Ivankovich AD.** A comparison of cryoprobe and crush lesions in the rat sciatic nerve. *Pain*,1991, s 31-39.

**Lai J, Hunter JC, and Porreca F.** The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol*, 2003, s 291-297.

**Leijon G, and Boivie J.** Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*, 1989, s 27-36.

**Leri, M., & Bucciantini, M.** Efficacy of Oleuropein Aglycone in the Treatment of Transthyretin-Amyloidosis. *Biochemistry and Molecular Biology Journal*, 2016, s 19.

**Li L, Xian CJ, Zhong JH, Zhou XF.** Effect of lumbar 5 ventral root transection on pain

behaviors: a novel rat model for neuropathic pain without axotomy of primary sensory neurons. *Exp Neurol*, 2002, s 23-34.

**Lins PG, Pugine SMP, Scatolini AM, Melo MP.** In vitro antioxidant activity of olive leaf extract (*Olea europaea* L.) and its protective effect on oxidative damage in human erythrocytes, 2018, s 25-27.

**Lombard MC, Nashold BS, Albe-Fessard D, Salman N, Sakr C.** Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. *Pain*, 1979, s 163-174.

**Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A.** Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*, 2010, s 439-450.

**Ma W, Zhang Y, Bantel C, Eisenach JC.** Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased alpha2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain*, 2005, s 386-394.

**Mandal PK, Tripathi M, Sugunan S.** Brain oxidative stress: detection and mapping of anti-oxidant marker 'Glutathione' in different brain regions of healthy male/female, MCI and Alzheimer patients using non-invasive magnetic resonance spectroscopy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, s 43–48.

**Mansour E, Shirin B, Mohammad E, Rezvani, Mozhdeh, Sherifidehaj, Zahra H, Zeynab H.** Effect of oleuropein on myocardial dysfunction and oxidative stress induced by ischemic-reperfusion injury in isolated rat heart, 2016, s 25-29.

**Masoud Alirezaei1, Maryam Rezaei, Shahin Hajighahramani, Ali Sookhtehzari, Katayoun Kiani** Oleuropein attenuates cognitive dysfunction and oxidative stress induced by some anesthetic drugs in the hippocampal area of rats *J Physiol Sci* ,2017, s 131–139.

**Mekhail JTaN.** Neuropathic pain: mechanisms and treatment options, *Pain Practice*, 2003, s 8-21.

**McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A.** Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review, 1995, s 1047-1052.

**McLachlan EM, Janig W, Devor M, and Michaelis M.** Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 1993, s 543-546.

**McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, and Moore RA.** A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*, 1996, s 217-227.

**Milligan ED, and Watkins LR.** Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 2009, s 23-36.

**Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, and Woolf CJ.** Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci*, 2002, s 6724-6731.

**Mohamed A. Ibrahima, Walaa Yehia Abdelzahera, Remon R. Rofaeila, Soha Abdelwah**  
Efficacy and safety of combined low doses of either diclofenac or celecoxib with gabapentin versus their single high dose in treatment of neuropathic pain in rats, 2018. S 15-19.

**Niki, E.** Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *Biofactors*, 2008, s 67-73.

**Nystrom B, and Hagbarth KE.** Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett*, 1981, s 211-216.

**Ossipov MH, Porreca F.** Neuropathic Pain: Basic Mechanisms (Animal) Mari Glette Tormod Landmark Mark P. Jensen Astrid Woodhouse Stephen Butler Petter, 2008, s 19-21.

**Omar S.H.** Oleuropein in Olive and its Pharmacological Effects, *Sci Pharm*, 2010, s 133-154.

**Orstavik K, Jorum E.** Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett*, 2010, s 180-184.

**Orstavik K, Namer B, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Weidner C, Carr RW, Handwerker H, Jorum E, Torebjork HE.** Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. *J Neurosci*, 2006, s 11287-11294.

**Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF.** The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochemical Pharmacology*, 2003, s 1499-503.

**Price DD, Long S, Wilsey B, and Rafii A.** Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional

pain syndrome patients. *Clin J Pain*, 1998, s 216-226.

**Paul J. Austin, Ann Wu, and Gila Moalem-Taylor.** Chronic Constriction of the Sciatic Nerve and Pain Hypersensitivity Testing in Rats, 2013, s 15-19.

**Pandey KB, Rizvi SI.** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2009, s 19-25.

**Puel C, Mathey J, Agalias A, Kati-Coulibaly S, Mardon J, Obled C, Davicco MZ, Lebecque P, Horcajada MN, Skaltsounis AL, Coxam V.** Dose–response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clinical Nutrition*, 2006 s 859-868.

**Qabaha K, AL-Rimawi F, Qasem A, Naser SA.** Oleuropein is responsible for the major anti-inflammatory effects of olive leaf extract. *Journal of medicinal food*, 2018, s 19-23.

**Rigacci, S., Guidotti, V., Bucciantini, M., Nichino, D., Relini, A., Berti, A., & Stefani, M.** A $\beta$  (1-42) aggregates into non-toxic amyloid assemblies in the presence of the natural polyphenol oleuropein aglycon. *Current Alzheimer Research*, 2011, s 15-21.

**Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, and Galer BS. 1996,** Lidocaine patch: doubleblind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*, 1996, s 39-44.

**Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hugel V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, and Wasserka B.** Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 2006, s 231-243.

**Saab CY, Waxman SG, Hains BC.** Alarm or curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res Rev*, 2008, s 226-235.

**Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR, Moore KA, Decosterd I, Coggeshall RE, and Woolf CJ.** Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci*, 2005, s 7317-7323.

**Scadding JW. 2004**, Treatment of neuropathic pain: historical aspects. *Pain Med* 5 Suppl, 2004, s 3- 8.

**Sepporta M.V., Fuccelli R., Rosignoli P., Ricci G., Servili M., Fabiani R.** Oleuropein Prevents Azoxymethane-Induced Colon Crypt Dysplasia and Leukocytes DNA Damage in A/J Mice. *J. Med. Food*, 2016, s 19:983–989.

**Shamshoum H, Vlavcheski F, Tsiani E.** Anticancer effects of oleuropein, 2017, s 19-21.

**Sun L, Gu X, Tavasi Z, Guo X, Liu J, Atianjoh FE, Wu S, Mo K, Xu B, Liang L, Bekker A, Tao Y, Tao X.** Contribution of DNMT1 to Neuropathic Pain Genesis Partially Through Epigenetically Repressing *Kcna2* in Primary Afferent Neurons, 2019, s 21-25.

**Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, Teixeira MJ, Siqueira JT.** Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. *Neuroscience*, 2009, s 573-577.

**Sarıgüney Y.** Periferik Sinir Yaralanmalarının Onarımında Trombositten Zengin Plazma'nın Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2006, s 42.

**Serra J, Sola R, Quiles C, Casanova-Molla J, Pascual V, Bostock H, Valls-Sole J.** Nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fiber neuropathy and cold allodynia. *Pain*, 2009, s 46-53.

**Seung K. Yoon.** Oleuropein as an Antioxidant and Liver Protect, 2018, s 15-23.

**Seltzer Z, Dubner R, Shir Y.** A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*, 1990, s 205-218.

**Tsuda M, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Inoue K.** P2X4 receptors and neuropathic pain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2013, s 7-19.

**Ultenius C, Linderöth B, Meyerson BA, Wallin J.** Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett*, 2006, s 85-90.

**Ulugöl A.** Nöropatik ağrı hayvan modelleri. 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Kongre Özet

Kitabı, . Türkiye. Antalya, 2009, s 100-102.

**Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R.** Topical menthol--a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain*, 2004, s 1159-1171.

**Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E.** Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain*, 2008, s 2387-2400.

**Watson BD, Prado R, Dietrich WD, Ginsberg MD, and Green BA. 1986,** Photochemically induced spinal cord injury in the rat. *Brain Res*, 1986, s 296-300.

**Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R, and Torebjork E. 1998,** Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain*, 1998, s 227-229.

**Wuarin-Bierman L, Zahnd GR, Kaufmann F, Burcklen L, Adler J.** Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 1987, s 653-658.

**Yeziarski RP, Park SH.** The mechanosensitivity of spinal sensory neurons following intraspinal injections of quisqualic acid in the rat. *Neurosci Lett*, 1993, s 26-29.

**Yoshida Y, Umeno A, Shichiri M.** Lipid peroxidation biomarkers for evaluating oxidative stress and assessing antioxidant capacity in vivo. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 2013, s 19-28.

**Zarifoğlu M.** Nöropatik Ağrı, Birinci Basamak İçin Psikiyatri, 2003, s 2.