T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

HYPERICUM PERFORATUM EKSTRAKTININ NÖROPATİ ÜZERİNDE KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Aylin SARIYILDIZ

Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Erkan KOZANOĞLU

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez aşama sırasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşmaktan hiç çekinmeyen, her zaman yanımda olan tez danışmanım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. M. Erkan KOZANOĞLU'na, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım değerli hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tunay SARPEL'e, Prof. Dr. Rengin GÜZEL'e, Prof. Dr. Sibel BAŞARAN'a, Doç. Dr. İlke COŞKUN BENLİDAYI'ya ve Doç. Dr. Bayram KELLE'ye, Ç.Ü. Farmakoloji Anabilim Dalı Üyesi Prof. Dr. Ergin ŞİNGİRİK'e, Doç. Dr. Halil Mahir KAPLAN'a, uzun yıllar aynı çalışma ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarım ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına, desteğini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aylin SARIYILDIZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
KISALTMA LİSTESİ vii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Ağrının Tanımı 3
2.2. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi 3
2.2.1. Transdüksiyon (Reseptör Aktivasyonu) 4
2.2.2. Transmisyon (İletim) 4
2.2.3. Modülasyon (Düzenleme) 5
2.2.4. Persepsiyon (Algılama) 5
2.2.5. Ekspresyon 6
2.3. Ağrının Sınıflaması 6
2.4. Nöropatik Ağrı 6
2.4.1. Nöropatik Ağrı Tanımı 6
2.4.2. Nöropatik Ağrı Epidemiyolojisi 7
2.4.3. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları 8
2.4.3.1. Periferik Mekanizmalar 9
2.4.3.1.1. Periferik Nosiseptörlerde Sensitizasyon (Periferik Sensitizasyon) 9
2.4.3.1.2. Ektopik Deşarjlar 9
2.4.3.1.3. Primer Afferentler Arasında Anormal Etkileşim 10
2.4.3.1.4. Sempatik Efferentler ve Duyusal Afferentler Arasında Etkileşim (Coupling) 10
2.4.3.1.5. Nöroinflamasyon 10
2.4.3.2. Santral Mekanizmalar 11
2.4.3.2.1. Santral Sensitizasyon 11

2.4.3.2.2. Santral Disinhibisyon 12
2.4.3.2.3. Santral Anatomik Reorganizasyon 13
2.4.4. Nöropatik Ağrı Nedenleri 14
2.4.5. Nöropatik Ağrıda Klinik Özellikler 15
2.4.6. Nöropatik Ağrı Tanısı 16
2.4.7. Nöropatik Ağrı Tedavisi 18
2.4.7.1. Nöropatik Ağrı Farmakolojik Tedavi 18
2.5. Hypericum Perforatum 22
2.5.1. Hypericum Perforatum'un Aktif Bileşikleri 23
2.5.2. Hypericum Perforatum'un Kullanım Alanları ve Farmakolojik Etkileri 24
3. GEREÇ ve YÖNTEM 26
3.1. Deney Hayvanı ve Barındırma Koşulları 26
3.2. Anestezi Uygulaması 26
3.3. Cerrahi Girişim 26
3.4. Hypericum Perforatum Ekstresi (Hidroalkolik Ekstre) 27
3.5. Deney Düzeni 27
3.6. Soğuk Plaka Testi (Cold Plate Test) 28
3.7. Deneyde Kullanılan Kimyasal Ajanlar 29
3.8. ELISA Deneyleri 29
3.8.1. Homojenizasyon 29
3.8.2. Protein miktar tayini 30
3.8.3. ELISA Testi ile Protein ve Enzim Miktar Tayini 30
3.9. Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz 30
4. BULGULAR 31
4.1. Davranışsal Gözlemler 31
4.2. Soğuk Plaka Testi Sonuçları 31
4.3. Hypericum Perforatum Ekstresinin İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) Düzeyine Etkisi 32
4.4. Hypericum Perforatum Ekstresinin Fosfolipaz A_2 Düzeyine Etkisi 33
4.5. Hypericum Perforatum Ekstresinin Siklooksijenaz-2 (COX-2) Düzeyine Etkisi 34
4.6. Hypericum Perforatum Ekstresinin Nükleer Faktör Kappa-B Düzeyine Etkisi .. 35
4.7. Hypericum Perforatum Ekstresinin Kan TNF-α Düzeyine Etkisi 36
4.8. Hypericum Perforatum Ekstresinin Kan IL-6 Düzeyine Etkisi 37
4.9. Hypericum Perforatum Ekstresinin Apoptozis Üzerine Etkileri 38

4.9.1. Hypericum Perforatum Ekstresinin Kaspaz-3 Düzeyine Etkisi 38
4.9.2. Hypericum Perforatum Ekstresinin Bcl-2 Düzeyine Etkisi 39
4.9.3. Hypericum Perforatum Ekstresinin Bax Düzeyine Etkisi 40
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 51
KAYNAKLAR 52
EKLER 63
EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi 63
ÖZGEÇMİŞ 64

TABLO LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo 1. Nöropatik Ağrının Anatomi ve Etiyolojiye Dayalı Sınıflandırması....14

Tablo 2. Nöropatik Ağrı Farmakolojik Tedavi Algoritması....18

Tablo 3. EFNS Nöropatik Ağrı Tedavi Klavuzu....21

Tablo 4. Nöropatik Ağrı Diğer Tedavi Rehberleri....22

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil 1. Hypericum Perforatum'un Genel Görünümü 23
Şekil 2. a. Siyatik Sinirin Eksplorasyonu b. Siyatik Sinirin Ligasyonu..... 27
Şekil 3. Hypericum Perforatum'un (HP) Soğuk Plaka Testine Etkisi 31
Şekil 4. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir iNOS Düzeyine Etkisi. 32
Şekil 5. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir Fosfolipaz A_2 Düzeyine Etkisi. 33
Şekil 6. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir COX-2 Düzeyine Etkisi. 34
Şekil 7. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir NFkB Düzeyine Etkisi. 35
Şekil 8. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Kan TNF-α Düzeyine Etkisi..... 36
Şekil 9. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Kan IL-6 Düzeyine Etkisi. 37
Şekil 10. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir kaspaz-3 Düzeyine Etkisi 38
Şekil 11. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir Bcl-2 Düzeyine Etkisi. 39
Şekil 12. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir Bax Düzeyine Etkisi..... 40

KISALTMA LİSTESİ

AMPA : Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
COX-2 : Siklooksijenaz-2
CPS : Canadian Pain Society
CREB : Cyclic AMP Response Element Binding Protein
DA : Dopamin
DKG : Dorsal Kök Ganglionu
DN4 : Douleur Neuropathique 4
EFNS : European Federation of Neurological Societies
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
fMRG : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA : Gama-Aminobütrik asit
HP : Hypericum Perforatum
IASP : International Association for the Study of Pain
IFN-γ : İnterferon-gamma
iNOS : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KBAS : Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu
LANSS : The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
MAO : Monoamin Oksidaz
NA : Nöropatik Ağrı
NeuPSIG : Neuropathic Pain Special Interest Group
NFkB : Nükleer Faktör Kappa B
NGF : Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)
NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA : N-metil-D-aspartat
NO : Nitrik oksit
NRS : Numeric Rating Scale (Sayısal Derecelendirme Skalası)
PG : Prostaglandin
PKC : Protein Kinaz C
PMSF : Fenilmetilsülfonilflorid
PPAR : Poliadenozin Difofat-Riboz

PSSL : Parsiyel Siyatik Sinir Ligasyon

QST : Quantitative Sensorial Test

RIPA : Radio-Immunoprecipitation Assay

RVM : Rostral Ventromedial Medulla

S-LANSS : Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

SSNRI : Selective Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri)

SSS : Santral Sinir Sistemi

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription

TCA : Trisiklik Antidepresanlar

TIBDAM : Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi

TNF-α : Tümör Nekrotizan Faktör alfa

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

ÖZET

Hypericum Perforatum Ekstraktının Nöropati Üzerinde Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışma Hypericum Perforatum'un periferik nöropati üzerindeki nöroprotektif, antiinflamatuar ve antinosiseptif etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 18 Balb/C albino türü fare eşit olarak üç gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi ve herhangi bir işlem uygulanmadı. İkinci ve üçüncü gruplara parsiyel siyatik sinir ligasyon yöntemiyle nöropati oluşturuldu. Sadece üçüncü grupta yer alan farelere günde 70 mg/kg dozunda Hypericum Perforatum ekstresi gavaj yoluyla on dört gün boyunca verildi. Deney sonunda soğuk plaka testiyle allodini değerlendirildi. Plazma TNF-α, IL-6 seviyesi ve siyatik sinir iNOS, Fosfolipaz A_2, COX-2, NFkB, kaspaz-3, Bcl-2, Bax düzeyleri ELISA analizi ile ölçüldü.

Bulgular: İkinci grupta, cerrahi sonrası on dördüncü günde soğuk plaka testi ile soğuk allodini saptandı. Üçüncü grupta soğuk plaka latanslarının ikinci gruba göre anlamlı bir şekilde arttığı gözlendi ($p<0.05$). İkinci grupta, cerrahi sonrası plazma TNF-α, IL-6 seviyesi ve siyatik sinir iNOS, Fosfolipaz A_2, COX-2, NFkB, kaspaz-3, Bax düzeylerinde artış ve Bcl-2 düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). Üçüncü grupta, plazma TNF-α, IL-6 seviyesi ve siyatik sinir iNOS, COX-2, NFkB, kaspaz-3, Bax düzeylerinde azalma ve Bcl-2 düzeyinde ikinci gruba göre anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Ancak üçüncü grupta siyatik sinir Fosfolipaz A_2 düzeyindeki anlamlı azalma saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Hypericum Perforatum'un deneysel periferik nöropatik ağrı modelinde allodiniyi azaltarak antinosiseptif etki gösterdiği saptandı. Hypericum Perforatum tedavisinin plazma ve siyatik sinirde oksidatif, inflamatuvar, apoptotik ve sitokin değişikliklerini iyileştirdiği gösterildi. Hypericum Perforatum'un nöroprotektif, antiinflamatuar ve antinosiseptif etkisinin değerlendirildiği ve olumlu sonuçların gözlendiği bu çalışmanın, ileride yapılacak deneysel ve klinik araştırmalara yol göstereceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hypericum Perforatum, inflamasyon, nöropati, siyatik sinir, sitokin

ABSTRACT

Investigation of the Protective Effect of Hypericum Perforatum Extract on Neuropathy

Aim: This study aims to investigate the neuroprotective, anti-inflammatory and antinociceptive effects of Hypericum Perforatum on neuropathy.

Materials and Methods: In the present study, 18 Balb/C albino mice were equally divided into three groups. The first group was determined as the control group and no procedure was performed. Neuropathy was created by partial sciatic nerve ligation method in the second and third groups. Only mice in the third group received Hypericum Perforatum extract at a dose of 70 mg/kg per day for fourteen days by gavage. Allodynia was evaluated by cold plate test at the end of the experiment. Plasma TNF-α, IL-6 levels and sciatic nerve iNOS, Phospholipase A_2, COX-2, NFkB, caspase-3, Bcl-2, Bax levels were measured by ELISA analysis.

Results: Cold allodynia was demonstrated by cold plate test on the 14^{th} postoperative day in the second group. Cold plate latencies were significantly increased in the third group compared to the second group ($p<0.05$). Postoperative plasma TNF-α, IL-6 levels and sciatic nerve iNOS, Phospholipase A_2, COX-2, NFkB, caspase-3, Bax levels were increased and Bcl-2 levels were significantly decreased in the second group compared to the first group ($p<0.05$). Plasma TNF-α, IL-6 levels and sciatic nerve iNOS, COX-2, NFkB, caspase-3, Bax levels were decreased and Bcl-2 levels were significantly increased in the third group compared to the second group ($p<0.05$). However, in the third group there was no significant decrease in the level of sciatic nerve phospholipase A_2 ($p>0.05$).

Conclusion: Hypericum Perforatum showed an antinociceptive effect by reducing allodynia in experimental peripheral neuropatic pain model. Hypericum Perforatum treatment has been shown to improve oxidative, inflammatory, apoptotic and cytokine changes in plasma and sciatic nerve. This study, in which evaluates the neuroprotective, anti-inflammatory and antinociceptive effects of Hypericum Perforatum and has positive results will guide the future experimental and clinical investigations.

Keywords: Hypericum Perforatum, inflammation, neuropathy, sciatic nerve, cytokine

1. GİRİŞ

Nöropatik ağrı (NA), Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain-IASP) tarafından 1994 yılında sinir sistemindeki bir lezyon veya disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlamıştır.[1] Bu tanım nöropatik ağrı ve diğer ağrıları birbirinden ayırsa da diagnostik spesifitesi düşüktür ve anatomik lokalizasyonu vermemektedir. Bu nedenle 2008 yılında Treede ve arkadaşları tarafından revize edilmiş "periferik veya santral somatosensoryal sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyonun direkt sonucu olarak ortaya çıkan ağrı" olarak yeni bir tanım önerilmiştir ve günümüzde bu tanım kabul görmektedir.[2]

Nöropatik ağrı, klinikte sık karşılaşılan bir problem olup, yapılan birçok epidemiyolojik çalışma sonucunda NA sıklığı % 6,9 ile % 10 arasında bulunmaktadır.[3,4,5,6] Literatürde nöropatik ağrı prevalansının % 17,9'lara kadar çıktığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.[7] Diabetik hastalarda ise kronik nöropatik ağrı prevalansı % 34'lere çıkmaktadır.[8]

Uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ve duygu durum bozukluklarının yanısıra sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde azalma, nöropatik ağrının eşlik ettiği kronik ağrılı hastalarda nöropatik ağrısı olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Bu nedenle toplum sağlığı açısından nöropatik ağrının önemi giderek artmaktadır.[5,6,9,10]

Nöropatik ağrı heterojen etiyoloji ve altta yatan karmaşık patofizyoloji nedeniyle etkili bir tedaviye sahip değildir. Günümüzde mevcut NA tedavisinde kullanılan ilaçlar nöropatik ağrıyı % 30-50 oranında azaltmakta ve klinik olarak ağrıda tamamen düzelme sağlanamamaktadır. Ayrıca istenmeyen yan etki profilleri, mevcut ilaçların kullanımını sınırlamaktadır.[11,12]

Hastalıkların tedavisinde doğal ürünlerin, genellikle bitkisel ilaçların kullanılması, antik çağlardan beri insanların ilgisini çekmiştir.[13] Son yıllarda insanlar, doğal olana yönelim ve sentetik ilaçlara göre daha az yan etkilerinden dolayı bitkisel ilaç kullanmaya daha fazla yönelmektedir.[14] Şifalı bitkiler ve ilgili bileşikler için artan talebe ilişkin olarak, fitofarmasötik çalışmalar ve bu ilaçların diğer endikasyonlarda olduğu gibi ağrılı nöropati yönetiminde kullanımı dünya genelinde artmaktadır.[15]

Hypericum perforatum zengin bir içeriğe sahip olup yapısında çok sayıda biyolojik ve farmakolojik olarak aktif bileşik bulunduran tıbbi bir bitkidir.[16] İyi bilinen

antidepresan[17] etkinliğinin yanı sıra NA'da antinosiseptif etkinliği konusunda da çalışmalar bulunmaktadır.[18,19,20] NA dahil olmak üzere birçok hastalığın etiyopatogenezinde inflamasyon, oksidatif hasar ve apoptotik yolakların aktivasyonunun sorumlu olduğunun gösterilmesiyle H. Perforatum'un bu yolaklardaki etkinliğini araştıran çalışmalar da artmaya başlamıştır.[21,22,23,24]

İnsanlarda görülen nöropatik ağrı oluşumuna benzer deneysel hayvan modellerinin avantajı, hem periferik hem de santral sinir sistemine ait patolojileri, moleküler ve sellüler mekanizmalarla açıklayabiliyor olmalarıdır**.** Bu modeller ağrının moleküler mekanizmalarının anlaşılması ve NA tedavisinde yeni ajanların analizi için çok önemlidir.[25,26]

Çalışmamızda, Çukurova Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Parsiyel Siyatik Sinir Ligasyon (PSSL) yöntemiyle oluşturduğumuz deneysel nöropatik ağrı modelinde H. Perforatum'un nöropati üzerine koruyucu ve antinosiseptif etkisini göstermeyi amaçladık. Elde edilen sonuçların, nöropatik ağrı mekanizmasıyla ilgili ve tedavisine yardımcı olabilecek ilaçlar hakkındaki araştırmalara katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı, vücudumuzu gerçek veya potansiyel bir doku hasarına karşı koruyan sinir sisteminin bir alarm mekanizmasıdır. IASP 1979'da ağrıyı, "vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duysal, affektif ve hoş olmayan bir duyu" olarak tanımlanmıştır.[27] 2018 yılında Cohen ve arkadaşları tarafından yapılan ve Pain Reports'ta yayınlanan bir çalışmada yeni bir ağrı tanımı önerilmiştir. Bu tanıma göre, ağrı kişinin, bedensel veya varoluşsal bütünlüğüne yönelik tehdit algısına tepkisini yansıtan ve karşılıklı olarak onaylanan somatik bir deneyimdir.[28] Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikojenik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyum olan ağrı kişiye özgüdür.[29]

2.2. Ağrı Mekanizmaları ve İletimi

Normal kişide bir duygunun ağrı olarak tanınması beyindeki üst merkezlerin periferden gelen impulslara verdiği bir cevaptır. Dokuya zarar verici uyaranlar ağrılı uyaranlar ve bunların tanınması, iletimi ile bunlara sinir sisteminin verdiği cevaba nosisepsiyon denilmektedir. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Bu durum ağrının, nosisepsiyon olayının bir unsuru olduğunu göstermekle beraber, nosiseptif olmayan ağrılar da vardır. Ağrı duyusu nosiseptif primer afferentlerin mekanik, termal ve kimyasal uyaranlarla uyarılmasıyla başlamaktadır. Ağrı algılanmasında ilk basamak primer afferent nosiseptörlerdir. Nosiseptif primer afferentler A delta ve C lifleri olup nosiseptörler bunların birkaç dal halinde sonlanmalarıdır.

Nosiseptörler periferde bulunan mekanik, termal ve kimyasal reseptörler gibi ağrı reseptörleridir. Nosiseptörler dokuya zarar verecek uyaranlarla aktifleşmekte ve zararsız uyaranları tanıyabilmektedirler. Bunlardan yüksek uyarı eşiği olanlar ancak çok şiddetli mekanik uyaranlarla aktive olmaktadırlar.[30,31]

Nosiseptif afferentlerin iletimi Santral Sinir Sisteminde (SSS) emosyonel, bilişsel (kognitif) faktörler, önceden geçirilmiş deneyimler, bilinç ve beklentilerin etkinliklerine bağlı olarak modifiye edilmekte ve yorumlanmaktadır. Ağrı duyusu çeşitli

objektif uyaranlara cevap olarak SSS'inde kişiye özel, subjektif duygu durumlarla değiştirilerek yorumlanması sonucu ortaya çıktığı görülmektedir.

Ağrı periferden üst merkezlere iletilirken beş aşamadan geçmektedir. Bunlar; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon ve ekspresyon olarak sıralanmaktadır.[32,33]

2.2.1. Transdüksiyon (Reseptör Aktivasyonu)

Transdüksiyon termal, mekanik ya da kimyasal uyarının primer afferentlerde elektrokimyasal olarak sinir impulslarına (aksiyon potansiyeli) çevrilmesidir.[34]

2.2.2. Transmisyon (İletim)

Transmisyon nosiseptörler tarafından algılanan impulsların duysal veya sempatik sinirler ile daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Transmisyon süreci, ağrılı uyaranın dokuda hasar meydana getirerek prostanoidler, serotonin, sitokinler, histamin ve bradikinin gibi endojen inflamatuar kimyasal yan ürünlerin salınmasına yol açmasıyla başlamaktadır. Bu kimyasal maddeler, periferik nosiseptörleri aktive etmektedirler.[35] Duyusal bilgiler, hücre gövdeleri dorsal kök ganglionu (DKG)'unda bulunan üç ana primer afferentle medulla spinalise ulaşmaktadır. Bu primer afferent nöronlar, çaplarına, miyelinizasyon seviyelerine ve iletim hızlarına göre sınıflandırılmaktadırlar. En geniş çaplı afferent lifler en çok hafif dokunma, basınç, propriyosepsiyon, titreşim veya hareketli uyarıya cevap veren A beta lifleridir. Bunlar başlıca deriyi innerve eden sinirlerde bulunmaktadırlar ve iletim hızları oldukça yüksektir. Normalde A beta lifleri nosiseptif olmayan girdilerin iletiminde rol oynamaktadırlar. Bu nedenle bu liflerin aktivitesi ağrı oluşturmamaktadır. Bunun aksine, A beta liflerin stimülasyonu, substantia gelatinosadaki nosiseptif girdileri inhibe eden inhibitör internöronları devreye sokmaktadır. Diğer iki sınıf primer afferent ise küçük çaplı, miyelinsiz C lifler ve daha büyük çaplı, miyelinli A delta lifleridir. Bu lifler derideki ve derin somatik ve viseral yapılardaki sinirlerde bulunmaktadırlar. Pek çok A delta ve C lifi yalnızca ağrılı uyaranlara cevap verdiğinden bu lifler ağrı reseptörleri olarak tanımlanmaktadır. Bu iletimde myelinli A delta lifleri ve myelinsiz C lifleri önemli rol üstlenmektedir. A delta lifleri myelinli olduğundan impulsları daha hızlı iletmekte ve keskin, lokalize, iğne gibi batan ağrının algılanmasında rol almaktadırlar. C

lifleri ise çok ince ve myelinsiz olduğundan impulsları çok düşük hızda iletmektedirler. C lifleri, uzun süreli, hafif, yaygın ağrıların algılanmasında rol almaktadırlar. Ağrıyı ileten bu lifler arka kök gangliyonunda sinaps yaptıktan sonra arka kökler ile medulla spinalise girmektedirler.[6,34,36]

2.2.3. Modülasyon (Düzenleme)

Modülasyon, ağrılı uyaranın medulla spinalis düzeyinde bir değişime uğraması ve bu değişim sonunda uyaranın daha üst merkezlere iletilmesidir. Medulla spinalis dorsal boynuzunda ağrı iletimi ve modülasyonunda yer alan çeşitli nöronlar ve laminalar bulunmaktadır. Dorsal boynuzda gerçekleşen modülasyonda dört ana mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar; endojen opiodler, segmental inhibisyon, kapı kontrol ve inici inhibisyon mekanizmalarıdır. Dorsal boynuz biyokimyasal özelliklerine göre ise 10 laminaya ayrılmaktadır. Farklı tip nosiseptörler farklı laminalara projeksiyon yapmaktadır. Rexed laminaları da denen bu laminalarda spesifik reseptör-sinir lifi üniteleri mevcuttur. Lamina I, II, III ve V ağrının algılanmasında daha belirgin rol almaktadır.[37] Uyarıldıkları zaman, A delta ve C lifleri omurilik dorsal boynuzda bahsedilen laminalarda bulunan sekonder nöronlarla sinaps yapmaktadır.[33] Sekonder nöronlar, spinotalamik ve spinoretiküler yolaklara çıkmadan önce omurilik dorsal boynuzda kontralateral tarafa çaprazlama yapmaktadır. Sekonder nöronlar çıkan yolaklar aracılığıyla talamusu innerve etmekte ve talamus da aldığı bu sinyalleri, farkına vardığımız ve deneyimlediğimiz kompleks hislere yorumlayan serebral kortekse göndermektedir.[34,37]

2.2.4. Persepsiyon (Algılama)

Persepsiyon, omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip duygusal durumla veya geçmiş deneyimlerle ilişkili olarak kişisel yorumlanması ve ağrı olarak algılanmasıdır. Ağrılı impulslar sinir sisteminin üst merkezlerine nosiseptif çıkan yolaklar ile iletilmektedir. Bunların başlıcaları spinotalamik yol, spinoretiküler yol ve spinomezensefalik yoldur. Spinomezensefalik yol antinosiseptif mekanizmalar içinde yer almaktadır.[34]

2.2.5. Ekspresyon

Ekspresyon, kortekste değerlendirilen bilginin hasar bölgesine projekte edilmesi ve kişi tarafından dile getirilmesi olayıdır. Bunun sonucunda bir ağrı davranışı sergilenmektedir.

2.3. Ağrının Sınıflaması

Ağrı ile ilgili olarak farklı kategorilerde sınıflandırmalar yapılmış olup henüz ideal ağrı sınıflandırması bulunmamaktadır. En sık kullanılan ağrı süresine göre yapılan sınıflandırmadır.[29] Süresine göre ağrı akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut ağrı, hastalık veya travmaya bağlı doku hasarıyla oluşan, nosiseptörler yoluyla iletilen biyolojik bir semptomdur. Alarm görevi görmektedir. Patoloji olduğu sürece devam etmektedir. Akut ağrı kendi kendini sınırlamakta ve nosiseptif stimuluslar azaldığında düzelme eğilimi göstermektedir. Genellikle üç-altı ay veya daha az süren ağrıya akut ağrı denmektedir. Tedavide sebep olan patolojik sürecin ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır. Etkin tedavi edilmezse kronik ağrıya dönüşebilmektedir.[38]

Kronik ağrı, akut bir hastalığın veya lezyonun iyileşmesi için uygun bir süre geçmesine rağmen devam etmektedir. Dolayısıyla fizyolojik nosisepsiyonun akut uyarı fonksiyonundan yoksun olan ağrıdır. Üç-altı aydan daha uzun sürmektedir. Önemli ve yaygın görülen bir sağlık problemi olup dünya nüfusunun % 20'sini etkilemekte ve hekim başvurularının % 15-20'sini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve IASP kronik ağrıyı yedi ana başlık altında incelemektedir. Bunlar; kronik baş ağrısı-orofasiyal ağrı, kronik visseral ağrı, nöropatik ağrı, primer kronik ağrı, muskuloskeletal ağrı, kronik kanser ağrısı, cerrahi ya da travma sonrası ağrıdır.[39]

2.4. Nöropatik Ağrı

2.4.1. Nöropatik Ağrı Tanımı

Nöropatik ağrı, 1994 yılında IASP tarafından sinir sistemindeki bir lezyon veya disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlamıştır.[1] Bu tanım, nöropatik ağrı ve diğer ağrıları birbirinden ayırsa da, diagnostik spesifitesi düşüktür ve anatomik lokalizasyonu vermemektedir. Bu nedenle 2008 yılında Treede ve arkadaşları tarafından

revize edilmiş ve yeni bir tanım önerilmiştir. Buna göre nöropatik ağrı "periferik veya santral somatosensoryal sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyonun direkt sonucu olarak ortaya çıkan ağrı" olarak tanımlanmaktadır.[2,40,41]

Buna göre, nöropatik ağrısı olan her hastada ağrıyı değerlendirirken şu kriterler uygulanmalıdır;

1. Nöroanatomik olarak akla yatkın dağılımı olan ağrı: Periferik sinir sistemi innervasyon alanına veya vücudun bir parçasının santral sinir sistemindeki topografik reprezantasyonuna karşılık gelen bir bölgedeki ağrı.
2. Periferik veya santral somatosensoryal sistemi etkileyen hastalık veya lezyonu düşündüren hikaye.
3. Nöroanatomik olarak akla yatkın dağılımın, en az bir doğrulayıcı test ile gösterilmesi,
4. Nöropatik ağrı yapabilecek hastalık veya lezyonun en az bir doğrulayıcı testle gösterilmesi

Buna göre;

4 kriterin birlikte olması halinde kesin nöropatik ağrı, 1 ve 2. kriter ile 3. veya 4. kriterden birinin olması halinde muhtemel nöropatik ağrı, 1. ve 2. kriterin olması 3 ve 4. kriterin olmaması halinde ihtimal dahilinde nöropatik ağrı olarak yorumlanmaktadır.[2]

2.4.2. Nöropatik Ağrı Epidemiyolojisi

Klinik pratikte sık görülen bir durum olan nöropatik ağrının gerçek prevalansı, epidemiyolojik çalışma yetersizliği, anket ve sorgulama testlerindeki çeşitlilik, nöropatik ağrıyla ilişkili klinik durum ve hastalıkları tanımlamadaki zorluklar ile basit tanı kriterlerinin olmayışı nedeniyle tam olarak bilinememektedir. Nöropatik ağrı kadınlarda ve 50 yaş üstünde daha sık görülmektedir.[5,6] Tarama testlerinin klinik olarak nöropatik ağrı tanısı almış hastaların yaklaşık % 10-20'sinde nöropatik ağrıyı tanımlamada yetersiz olduğu görülmektedir.[3,42]

Nöropatik ağrı sıklığı, yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada % 6,9 ile % 10 arasında bulunmaktadır.[3,5,6] Literatürde nöropatik ağrı prevalansının % 17,9'lara kadar çıktığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.[7] Diabetik hastalarda ise kronik nöropatik

ağrı prevalansı % 34'lere çıkmaktadır.[8] Nöropatik ağrı sıklığının gelecekte artacağı öngörülmektedir. Bunun olası nedenleri arasında; yaşlı nüfusun artması, obezite oranının artması, diyabet prevalansının artması, kanserli hasta sayısının ve yaşam süresinin artması, kemoterapötik kullanımında artış ve artan cerrahi yaklaşımlar bulunmaktadır.[6,43]

Yaşlanan nüfusun önemli bir problemi olan osteoartrit ile ilişkili ağrının mekanizmasında, temel olarak eklem ve çevresindeki somatik dokularda bulunan primer nosiseptörlerin aktivasyonu ile karakterize periferik ağrı rol oynamaktadır. Ancak radyografik bulgular ile klinikteki ağrı şiddeti arasındaki uyumsuzluklar, osteoartritte periferik nosiseptif ağrı dışında başka mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, osteoartritte santral hipersensitizasyon ile karakterize nöropatik ağrının nosiseptif ağrıya eşlik ettiği gösterilmiştir.[44] Diz veya kalça osteoartriti tanısı alan hastalarda nöropatik ağrı prevalansının araştırıldığı sistematik bir derlemede bu oran % 23 bulunmuştur.[45] Türkiye verileri ise % 44 şeklinde raporlanmıştır.[46]

2.4.3. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Kronik ağrı sendromlarında nosiseptif ağrının nöropatik ağrıya dönüşüm süreci kompleks bir süreçtir. Bu süreçte primer afferent nöronlardan kortekse kadar olan somatosensoriyel yollardaki çeşitli yapılar, çok sayıda farklı reseptör, nöronlar ve mediyatörler rol oynamakta ve plastik değişiklikler eşlik etmektedir.

Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar, nöropatik ağrının patofizyolojik mekanizmalarının bir kısmının tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Nöropatik ağrı mekanizmaları santral ve periferik olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir.[47,48] Periferik mekanizmalar, esas olarak primer afferent nöronlardaki değişikliklere bağlı olarak gelişirken santral mekanizmalar, daha çok dorsal boynuz nöronlarındaki plastisiteye, omurilik düzeyinde reorganizasyona, segmenter ve supraspinal ağrı yolaklarındaki disfonksiyon sonucunda oluşmaktadır. Ancak, bu mekanizmalar birbirlerini tamamlayıcı özellikte olup çoğu zaman iç içe geçmiş durumdadırlar. Etiyolojiden bağımsız olarak aynı mekanizma farklı hastalıklarda görülebildiği gibi farklı mekanizmalar aynı semptomlara neden olabilmektedir.[49]

2.4.3.1. Periferik Mekanizmalar

2.4.3.1.1. Periferik Nosiseptörlerde Sensitizasyon (Periferik Sensitizasyon)

Periferik sensitizasyona yol açan mekanizmalar bir periferik sinir ve doku hasarından sonra gelişen olaylar kaskadını izlemektedir. Periferik sinir aksonal hasar sonrası Wallerian dejenerasyon meydana gelmekte, aksonal kayıp ve myelin yıkımı başlamaktadır. Sinir hasarı bölgelerine makrofaj, nötrofil, lenfosit, mast hücreleri gibi çeşitli immun sistem hücreleri göç etmektedir.[6,50] Bu aşamada, inflamatuar sürecin bir parçası olarak proinflamatuar sitokinler (interlökinler, tümör nekrotizan faktör alfa-TNF-α), inflamatuar mediyatörler (bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, nörokinin A, noradrenalin, histamin) ve büyüme faktörleri (sinir büyüme faktörü-NGF) salınmaktadır. Bu mediatörler kendilerine ait reseptörlere bağlanarak sinirin aktive olmasına neden olmakta, nosiseptörlerde uyarılma eşiğini düşürmekte ve periferik sensitizasyon gelişmesinde önemli rol oynamaktadırlar.[21]

2.4.3.1.2. Ektopik Deşarjlar

Nosiseptörler normalde sadece periferik sinir sonlanmalarında aktivite başlatabilmektedirler. Sinir hasarı sonrası oluşan demiyelinizasyon ile akson ya da sinir hücre gövdesinden köken alan aksiyon potansiyelleri oluşmaktadır. Bunlar patolojik ektopik ateşlenmeye neden olmaktadır. Ektopik ateşlenme ile herhangi bir duyusal uyaran ya da periferik lezyon olmadan da duyusal akımlar oluşmaktadır. Sinir hücre gövdesinde oluşan bu ektopik deşarjlar dorsal kök nöronlarını duyarlı hale getirerek santral sensitizasyonda önemli rol oynamaktadırlar.[47,51]

Ektopik deşarj olarak adlandırılan bu patolojik aktivite, yüksek eşikli A delta ve C liflerinin yanı sıra düşük eşikli A beta liflerinde de meydana gelmektedir. Bu nedenle; sinir hasarı sonrası yalnızca A delta ve C lifleri değil, A beta lifleri de ağrının oluşumunda rol oynamaktadır.[35] Genellikle aksonal demiyelinizasyon bölgelerinde gerçekleşen bu spontan aksiyon potansiyeli üretiminden sorumlu en önemli yapılar, voltaj bağımlı sodyum kanallarıdır.[6] Hem hasarlı hem de komşu sağlam afferent liflerde voltaj bağımlı sodyum kanallarının ekspresyonunun artması sonucu aksiyon potansiyel eşiği düşmekte ve ektopik deşarjlar meydana gelmektedir. Benzer değişiklikler santral nöropatik ağrıya neden olan santral lezyonlar sonrası sekonder nosiseptif nöronlarda da

görülmektedir. Sinir hasarı sonrası voltaj bağımlı sodyum kanallarının yanında voltaj bağımlı potasyum ve kalsiyum kanallarının da ektopik deşarj gelişiminde etkili olduğu görülmektedir.[35,49,52,53,54] Devamlı spontan ağrı, paroksismal bıçak saplanır şeklinde ağrının herhangi bir dış stimulus olmadan görülmesi, periferik ve santral nosiseptif yolaklarda ektopik impuls oluşması sonucu gelişmektedir.[49]

2.4.3.1.3. Primer Afferentler Arasında Anormal Etkileşim

Periferik sinir yaralanmalarında primer afferentler arasında patolojik etkileşim görülebilmektedir. Aksonlar arasındaki glial yalıtkanlığın ortadan kalkmasıyla hasarlı nöronlar sağlam komşu nöronları, A beta lifleri C liflerini uyarabilmekte bu durum klinikte allodiniye neden olmaktadır.

2.4.3.1.4. Sempatik Efferentler ve Duyusal Afferentler Arasında Etkileşim (Coupling)

Postherpetik nevralji, kompleks bölgesel ağrı sendromu, post-travmatik nöralji ve bazı ampütasyon vakalarından sonra topikal norepinefrin uygulaması ve fizyolojik sempatik aktivite artışı ile klinikte spontan ağrı ve dinamik mekanik hiperaljezide artış saptanması, sempatik postganglionik lifler ile afferent lifler arasında patolojik adrenerjik bağlantı olduğunu göstermektedir. Sinir lezyonlarından sonra sağlam ve hasarlanmış nöronlarda hem perifer hem de spinal kord arka boynuzunda α adrenoreseptörler oluşmakta ve bunlar sempatik terminallerden salgılanan noradrenaline duyarlı hale gelmektedir.[49,55,56,57] Afferent liflerde adrenerjik reseptör ekspresyonu veya sempatik liflerin dorsal kök ganglionuna filizlenmesi sorumlu tutulan mekanizmalardır.[35,58,59]

2.4.3.1.5. Nöroinflamasyon

Nöropatik ağrı sendromlarının % 50'ye yakın bir kısmının periferik sinirlerde infeksiyon ve inflamasyon mekanizmaları sonucunda geliştiği gösterilmiştir.[60] Periferik sinirlerde inflamatuar reaksiyonları başlatan ilk olay sinir dokusunda bulunan fibroblastların aktivasyonudur. Fibroblastların aktive olmasıyla, inflamasyonda anahtar rol oynayan makrofaj, nötrofil gibi immün hücreler hasarlı bölgeye toplanmaktadır. Bu hücrelerden salgılanan proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF-α), nitrik oksit

(NO), reaktif oksijen radikallerinin etkisiyle sinirde eksitabilitenin artması, myelin hasarlanması, kan-sinir bariyerinin bozulması ile inflamatuar nöropatik ağrı gelişmektedir. Bu olayda endotel hücreleri, Schwann hücreleri ve mast hücrelerinin katkısı bulunmaktadır ve NO, serbest oksijen radikalleri ve sitokinlerin rolü hayvan modellerinde gösterilmiştir. Farelerde siyatik sinir sıkıştırılması ile TNF-α, IL-1β, IL-6 seviyeleri artmakta ve antiinflamatuar sitokin olan IL-10 seviyesi azalmaktadır. Bu bulgular, inflamatuar sitokinlerin sinirde hasarlanma sonucu ortaya çıktığını desteklemektedir. Sitokinler spinal kord glial hücrelerinde de artmakta ve bu hücrelerin ağrı iletiminde önemli rolü olduğu bildirilmektedir.[21,59,60,61,62]

İnflamatuar sitokinler ve immün hücreler nöropatik ağrı oluşumunda periferik mekanizmaların yanı sıra santral mekanizmalarda da rol oynamaktadırlar. Sitokinlerin retrograd aksonal transportu, glial hücreler ve sinir hücreleri arasındaki etkileşim ile kan-spinal kord bariyerinin bozulması önemli santral mekanizmalar arasında yer almaktadır.[21,63,64]

2.4.3.2. Santral Mekanizmalar

Nöropatik ağrı oluşumunda rol oynayan santral mekanizmalar arasında; santral sensitizasyon, presinaptik ve postsinaptik değişiklikler, ektopik aksiyon potansiyelleri, nöroinflamasyon, spinal kord inen yollardaki disfonksiyon, arka boynuzda disinhibisyon ve santral anatomik reorganizasyon yer almakta olup bu mekanizmalar çoğu zaman beraber rol alıp birbirini tamamlayıcı özellik göstermektedir. Ayrıca, periferik mekanizmalar santral mekanizmaların başlamasında çoğu zaman primer rol oynamaktadır.[21,49,59]

2.4.3.2.1. Santral Sensitizasyon

Primer afferent nöronların santral sonlanmaları spinal kordun yüzeyel arka boynuzunda bulunmaktadır. Bunlar, uyaranlar hakkındaki bilgiyi sekonder duyusal nöronlara geçirmek için sinaptik olayları yönetmektedirler. Periferik sinir yaralanması ile primer afferent nöronlardan devamlı akan input, ektopik deşarjlar sonucu salınan eksitatör nöropeptid ve aminoasitler, arka boynuzda anormal reorganizasyonu ve pre-post sinaptik değişikliklerin oluşmasını uyarmaktadır.[49,59] Glutamat, P maddesi, Kalsitonin Gen İlişkili Peptid, nörokinin A gibi nörotransmitterlerin salınması santral

sensitizasyon ve disinhibisyonun oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Bu nörotransmitterler, sekonder nosiseptif nöronlarda postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) ve α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptör fosforilasyonunu ve voltaj bağımlı sodyum kanallarının ekspresyonunu uyarmaktadır.[66,67] Postsinaptik membranda glutamat, AMPA ve NMDA reseptörlerine bağlanmaktadır. P maddesi nörokinin reseptörlerine bağlanmaktadır. Daha sonra intrasellüler kalsiyum (Ca) iyonları salınımı başlamaktadır. Ca iyonları ikincil mesajlar yolu ile protein kinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit sentaz aktivasyonu ve erken gen indüksiyonuna yol açmaktadır.

Glutamat aynı zamanda arka boynuz üzerinde inhibitör etki gösteren Gama-Aminobütrik asit (GABA)'erjik internöronların NMDA reseptörlerine bağlanarak inhibitör etkisini azaltmaktadır. Devamlı olarak aralığa glutamat salınımı GABAerjik nöronlarda apopitoza neden olarak inhibisyonu bozmaktadır. Disinhibisyon ile postsinaptik bölgede kalıcı değişikliklere yani nöroplastisite oluşumuna yol açmaktadır.

Bütün bu mekanizmaların sonucunda santral sinir sisteminde sekonder nöronlarda uyarılma eşiği düşmektedir. Bu durum oluştuktan sonra periferden gelen uyarılar kesilse bile postsnaptik uyarılar devam etmekte, normalde aksiyon potansiyeli oluşturmayan uyarılar bile artık kolaylıkla aksiyon potansiyelini oluşturmaktadır. Düşük şiddetli uyarılarla aktive olan A delta ve C liflerinin yanı sıra A beta lifleri de aktive olmakta ve klinikte reseptif alanda genişleme (sekonder hiperaljezi), pin-prick hiperaljezi ve mekanik-dinamik allodini görülmektedir.[35] Santral nöropatik ağrılı hastalarda benzer mekanizmalar supraspinal (talamus, korteks gibi) seviyelerde de gerçekleşmektedir.[59,68,69]

2.4.3.2.2. Santral Disinhibisyon

Nöropatik ağrı sendromlarında, ağrı iletimini düzenleyici inhibitör sistemlerin spinal kord düzeyinde segmenter ya da supraspinal düzeyde (desandan inhibitör sistemler) disfonksiyonu, santral patofizyolojik mekanizmalar arasında yer almaktadır.[48] Frontal lob, anterior singulat korteks, insula, hipokampüs, amigdala, talamus, striatum gibi beyin merkezleri ile periakuaduktal gri cevher, raphe nükleusu ve lokus sereleus gibi beyin sapı merkezlerinin rostral ventromedial medulla (RVM) aracılığı ile spinal kord arka boynuzu üzerine uyguladıkları kontroldeki değişiklikler nöropatik ağrı

gelişimine katkıda bulunmaktadır.[70] Beyin sapından medulla spinalise RVM aracılığı ile inen inhibitör ve eksitatör inici yollar bulunmaktadır. Bu yolaklarda serotonin, noradrenalin ve opiodler önemli rol oynamaktadır.[47]

Spinal kord segmenter düzeyde olan disinhibisyonda ise pre ve postsinaptik alanda inhibitör kontrolün azalması ve inhibitör nöronlar etkili olmaktadır. İnhibitör reseptörlerin down-regülasyonu (GABA ve opiod reseptörleri), GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin azalması ve NMDA reseptör aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen inhibitör nöronların eksitotoksisitesi disinhibisyonda rol oynamaktadır. İnhibitör kontrollerin bozulması durumunda dorsal boynuz nöronu afferent inputa cevap olarak abartılı şekilde ateşlenmektedir. Bu durum klinikte allodini olarak karşımıza çıkmaktadır.[49,71]

2.4.3.2.3. Santral Anatomik Reorganizasyon

Spinal reorganizasyon: Sinir hasarı sonrası afferent nöronların periferik ve santral kısımlarında rejenerasyon sürecinin bir parçası olan aksonal filizlenmeler başlamaktadır. Lamina I ve II' de sinaps yapan primer afferentlerin tam dejenerasyonu ile ağrısız ve taktil duyuları ileten normal fizyolojik koşullarda lamina III ve IV'te sonlanan A beta lifleri, lamina II'ye tomurcuklanmakta ve buradaki sekonder nosiseptif nöronlarla sinaps yapmaktadır. A beta liflerinin santral terminallerinde spinal kord düzeyinde yapısal bir reorganizasyon başlamaktadır. Bunun sonucunda düşük uyarılma eşiği olan ve hızlı ileten A beta liflerinden gelen taktil uyarılar arka boynuzun süperfisiyal tabakasına ulaşarak buradan kortikal merkezlere iletilmekte ve ağrısız uyaranlar ağrılı duyumlar haline gelmektedir (allodini). Bu reorganizasyonda hasarlanmış C liflerinden salınan büyüme faktörleri (NGF gibi) önemli rol oynamaktadır.[48]

Kortikal reorganizasyon: Spinal kord düzeyinde meydana gelen reorganizasyon dışında, kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) ve fantom ekstremite ağrısı gibi bazı nöropatik ağrı sendromlarında ve deneysel hayvan modellerinde fMRG (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) gibi fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlanmasıyla kortikal reorganizasyon ve santral nöronal plastisitenin nöropatik ağrıda rol oynadığı daha iyi bir şekilde gösterilmiştir.[35]

2.4.4. Nöropatik Ağrı Nedenleri

Nöropatik ağrının sınıflandırılmasında henüz evrensel olarak kabul edilen bir sistem olmamakla birlikte en yaygın olarak anatomi ve etiyolojiye dayalı sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma tablo 1'de gösterilmiştir. Nöropatik ağrı, santral ve periferik olmak üzere ikiye ayrılmakla birlikte periferik ve santral nöropatik ağrı keskin sınırlar ile birbirinden ayrılamamaktadır. Nöropatik ağrı tek bir olayın etiyolojik sonucundan ziyade hem periferik hem de santral sinir sisteminin çoklu değişikliklerinin sonucunda gelişmektedir. Zaman içinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedir.[6,49,72,73,74,75]

Tablo 1. **Nöropatik Ağrının Anatomi ve Etiyolojiye Dayalı Sınıflandırması**

1.Periferik sinir sisteminin fokal ve multifokal lezyonları
Diabetik mononöropati ve amyotrofi
Periferik sinir tümörleri
Parsiyel veya komplet sinir transeksiyon ağrısı
İskemik nöropati
Herpes zoster, postherpetik nevralji, trigeminal nevralji
Pleksus nöriti
Nevraljik amyotrofi (idiyopatik-herediter)
Post-torakotomi, mastektomi
Radyasyon pleksopatisi
Karpal tünel sendromu (tuzak nöropatiler)
Bağ doku hastalıkları (vaskülitler)
Morton nöroma
Fantom ağrısı, güdük ağrısı
Vasküler sıkışma sendromları
2.Periferik sinir sisteminin jeneralize polinöropatileri
Metabolik ve endokrin hastalıklar: Diabetes Mellitus, hipotiroidi, üremi, karaciğer hastalıkları, amiloidoz
Beslenme yetersizliği ve alkolizm: Beriberi, Pellegra, Çölyak hastalığı
İlaçlar: Antiretroviral ilaçlar, sisplatin, izoniazid, vinkristin, oksaliplatin, disülfiram, etambutol, kloramfenikol, talidomid, tiyourasil, metronidazol, altın
Toksinler: Arsenik, akrilamid, talyum, kurşun, civa, etilenoksit, penta-klorofenol
Herediter: Amiloid nöropati, Fabry Hastalığı, Charcot-Marie-Tooth tip 5ve 2B, Herediter Duyusal ve Otonomik Nöropati tip 1 ve1B
Maligniteler: Karsinoma ilişkili paraneoplastik periferal nöropati, Multiple myelom
Enfektif, postenfektif veya immun: Gullian Barre Sendromu, Borreliyoz, HIV

Tablo 1. Nöropatik Ağrının Anatomi ve Etiyolojiye Dayalı Sınıflandırması (devamı)

3.Santral sinir sistemi lezyonları
Beyin ve spinal kord vasküler lezyonları; enfarkt, hemoraji, vasküler malformasyonlar (özellikle beyin sapı ve talamus) Multiple skleroz Travmatik veya iatrojenik spinal kord hasarı Travmatik beyin hasarı Syringomyeli ve syringobulbi Tümörler Abse İnflamatuvar hastalıklar (transvers myelit, sifiliz, nöromyelitis optika) Epilepsi Parkinson hastalığı
4.Kompleks nöropatik hastalıklar
Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I ve tip II
5.Mikst ağrı sendromları
Radikülopati ile kronik bel ağrısı Fantom ağrısı Kompleks bölgesel ağrı sendromu Malign pleksus invazyonu veya kompresyonunun eşlik ettiği kanser ağrısı Post-mastektomi, post-torakotomi ağrısı

2.4.5. Nöropatik Ağrıda Klinik Özellikler

Sinir sistemi hasarını takiben ortaya çıkan farklı patofizyolojik mekanizmalar farklı nöropatik ağrı semptomlarına yol açtığı gibi; değişik etiyoloji ve farklı mekanizmalar ortak nöropatik ağrı klinik özelliklerini gösterebilmektedir. Hastalar, nöropatik ağrıyı çoğunlukla yanıcı, elektrik çarpma hissi veren, bıçak saplanır gibi, iğneleyici, karıncalanma hissi veren, kesik kesik zonklayan ağrı şeklinde tanımlamaktadır. Allodini ve hiperaljezi nöropatik ağrının en karakteristik semptomlarıdır. Allodini, normalde ağrı oluşturmayan bir uyarıya bağlı olarak gelişen ağrıdır. Hiperaljezi, normalde ağrılı olan uyarıya artmış cevaptır. Allodini ve hiperaljezi nöropatik ağrılı hastalarda % 15-50 oranında görülmektedir. Allodini ve hiperaljezinin alt tiplerine göre oran hem hastadan hastaya hem de etiyolojik faktörler arasında değişiklik göstermektedir.[76] Allodini ve hiperaljezinin yanı sıra parestezi (kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan karıncalanma, uyuşukluk gibi ağrılı olmayan anormal duyular) ve dizesteziler (kendiliğinden veya uyarı ile meydana gelen hoş olmayan ağrılı anormal duyular) de yaygın olarak görülmektedir.

Nöropatik ağrı semptomları ve kliniği üç başlık altında incelenmektedir. Bunlar; negatif semptomlar, pozitif semptomlar ve otonomik disfonksiyondur. Pozitif ve negatif duyusal semptomlar genellikle beraber bulunmaktadır. Bu semptom ve bulgular ile altta yatan mekanizmalar, etiyolojiye spesifik değildir.[77,78,79,80]

Negatif semptomlar; duyu kaybı ile seyreden semptomlardır; analjezi, hipoaljezi, anestezi hipoestezi (taktil, termal), pinprick hipoaljezi, vibrasyon duyusu kaybı gibi semptomlardır.[35] Pozitif semptomların spontan ve uyarı ile oluşan olmak üzere iki farklı şekli vardır. Spontan ağrı; uyarı olmaksızın ortaya çıkan ağrılardır. Sürekli ya da paroksismal olabilir. İğnelenme, yanıcı ağrı, keskin ağrı, elektrik çarpar gibi ağrı spontan ağrı örnekleridir. Uyarılmış ağrı; allodini (mekanik, termal, kimyasal) ve hiperaljezi (mekanik, termal, kimyasal) şeklindedir.

Ağrı sürekli olabileceği gibi paroksismal de olabilir. Bazen ağrı günlerce sürebildiği gibi bazen de saniyeler veya dakikalar sürmektedir. Nöropatik ağrıya neden olan hastalık seyri sırasında aynı zamanda farklı nöropatik ağrı semptomları (yanıcı ağrı, elektrik çarpar gibi ağrı, parestezi, allodini gibi) birlikte bulunabilmektedir. Hatta hastalık seyrinde değişme olmaksızın zaman içinde farklı semptomlar farklı zamanlarda ortaya çıkabilmektedir. Diğer yandan, aynı nöropatik ağrı semptomları farklı nedenlere bağlı olarak görülebilmektedir.[76,77,81,82]

Otonomik disfonksiyon; Sempatik sinir sistemi tutulumu olduğunda otonomik disfonksiyona bağlı vazomotor ve sudomotor semptomlar olan renk değişikliği, terleme bozukluğu, tırnaklarda dejenerasyon, deri atrofisi gibi değişiklikler ortaya çıkabilmektedir.

2.4.6. Nöropatik Ağrı Tanısı

Nöropatik ağrı için henüz altın standart bir prosedür olmaması tanıda güçlüklere yol açmaktadır. Postherpetik nevralji, ağrılı diabetik nöropati, inme sonrası ağrı gibi spesifik durumlarda genellikle tanısal problem olmasa da özellikle bel ağrısı, kanser sonrası ağrı gibi mikst ağrı durumlarında nöropatik ve nöropatik olmayan ağrı sınırlarının çizilmesinde güçlükler yaşanmaktadır. Ayrıca kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I, fibromiyalji gibi hastalıklarda sinir lezyonu gösterilemese de sıklıkla nöropatik ağrı sınıflaması içinde yer almaktadırlar.[77]

Pozitif ve negatif duyusal semptom ve bulguların birlikteliği ile karakterize olan nöropatik ağrı değerlendirilmesinde hikaye ve klinik muayene en önemli basamaklardır. Nöropatik ağrılı hastaların fizik muayenesinde kas gücü, derin tendon refleksleri, otonomik semptomlar (impotans, ortostatik hipotansiyon, terleme bozuklukları), yürüme ve özellikle somatosensoriyel sistem ayrıntılı bakılmalıdır. Duyusal muayenede dokunma, pinprick, başınç, sıcak, soğuk, pozisyon ve vibrasyon değerlendirilmelidir. Deri muayenesinde ısı ve renk değişiklikleri, terleme bozukluğu, tırnaklarda değişiklikler ve kıllarda dökülme olup olmadığı incelenmelidir.[49]

Nöropatik ağrının diğer ağrı tiplerinden ayırt edilmesine yönelik son yıllarda çok sayıda araç geliştirilmiş ve özellikle anket şeklindeki tarama araçları olası nöropatik ağrısı olan hastaların belirlenmesinde kısa sürede bilgi vermeleri açısından önemli olup klinik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadırlar. Bu skalalar arasında LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), S-LANSS (Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) ve Pain DETECT anketleri Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bulunanlardır.[83,84,85,86] Ancak bu tarama testlerinin bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu anketler klinik olarak tanı almış nöropatik ağrılı hastaların % 10-20'sini tanımlamakta yetersiz kalmaktadırlar. Klinik yargıların yerini alamazlar ve sonuçları her zaman hastanın daha genel bir değerlendirmesi bağlamında yorumlanmalıdır. Potansiyel nöropatik ağrı vakalarını tanımlamak için tasarlanan bu sorular, lezyon veya hastalık hakkında bilgi vermemektedir. Ayrıca fokal ağrıların tanımlanmasında faydalıyken yaygın ağrı durumlarında kullanılamamaktadırlar.[87]

Nöropatik ağrı tanısı için; görüntüleme tetkikleri (fMRG, pozitron emisyon tomografi, sintigrafi), kan tetkikleri (tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, TSH, açlık glukozu, hemoglobin-A1C, eritrosit sedimentasyon hızı, vitamin B12, monoklonal protein), rutin elektrofizyolojik testler, otonomik testler, kantitatif somatosensoriyel test (QST), lazer uyarılmış potansiyel, beyin-omurilik sıvısı incelemeleri, deri-sinir biyopsisi ve uygun vakalarda gerekirse diagnostik sinir blokajları gibi yardımcı tanısal testler kullanılmaktadır.[88,89]

2.4.7. Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Ağrı, günlük yaşamda hastanın fonksiyonlarını bozuyorsa tedavi edilmelidir. Hastanın beklentilerini ve hayal kırıklığını önlemek için tedavi hasta ile açık açık tartışılmalıdır. Nöropatik ağrı tedavisinde çok çeşitli tedavi seçenekleri yer almaktadır. Bunlar; farmakolojik tedaviler, girişimsel tedaviler, spinal kord stimulasyonu, dorsal kök ganglionu, periferik sinir ve periferik sinir alanı stimulasyonu, epidural ve transkraniyal kortikal nörostimülasyon, derin beyin stimulasyonu, intratekal tedaviler, fizik tedavi, bilişsel-davranışsal tedavi olarak sınıflandırılabilir.[90]

İlaçlar nöropatik ağrıyı % 30-50 oranında azaltmakta ve genellikle ağrıda klinik olarak tamamen düzelme görülmemektedir. İlaç tedavilerinde, hastaların % 20-40'ında , % 30'dan daha az oranda ağrıda azalma veya tolere edilemeyen yan etkilerle karşılaşılmaktadır. Nöropatik ağrı tedavisinde ilaç seçimi etiyolojiden bağımsız olarak yapılmaktadır.[11]

2.4.7.1. Nöropatik Ağrı Farmakolojik Tedavi

Binder ve Baron tarafından kronik nöropatik ağrı farmakolojik tedavisinde algoritmik bir yaklaşım oluşturulmuştur. Bu algoritma tablo 2'de gösterilmiştir.[11]

Tablo 2. Nöropatik Ağrı Farmakolojik Tedavi Algoritması

Basamak 1	Tanısal değerlendirme
Basamak 2	Etiyoloji araştırma
Basamak 3	Farmakoterapi endikasyonları
Basamak 4	Tedavinin planlanması
Basamak 5	Hastanın bilgilendirilmesi
Basamak 6	İlaç tedavisi
Basamak 7	Tedavi cevabının değerlendirilmesi
Basamak 8	Tedavinin sonlandırılması

Basamak 1: Tanısal değerlendirme yapılmalı. Kesin /olası nöropatik ağrı tanımı yapılmalı, mikst nöropatik/nosiseptif ağrı yönünde değerlendirilmeli ve tanının güvenliği için tanısal testler kullanılmalıdır.

Basamak 2: Tedavi seçeneklerinde nedene yönelmeli. Sinir sisteminde altta yatan bozukluğun nedeni kesin olarak tanımlanmadıysa etiyoloji araştırılmalı ve neden tanımlandıysa nedene yönelik tedavi yapılmalıdır (glisemik kontrolün sağlanması, komprese sinirin dekompresyonu gibi).

Basamak 3: Farmakoterapi endikasyonlarına bakılmalı. Nedene yönelik tedavi; etkisizse, yetersiz etkiliyse veya ilaç mevcut değilse o zaman erken ve yeterli dozda ilaç tedavisi endikedir. Ağrı kişinin günlük yaşamını etkileyecek düzeyde ise tedavi acilen başlanmalıdır.

Basamak 4: Tedavinin planlanması. Daha önce ağrı için kullanılan ilacın dozu ve süresi değerlendirilmelidir. Komorbiditeler saptanıp, potansiyel yan etkiler kontrol edilmeli ve beraberinde kullanılan ilaçlar varsa potansiyel etkileşim açısından bakılmalıdır. Tedavi planlanırken hastanın beklentileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Basamak 5: Hastanın bilgilendirilmesi. Hasta ile birlikte tedavi amaçları kontrol edilmeli, ilaç seçimi ve kullanımı hastaya anlatılmalıdır. Hastaya etkinlik ve etkisizlik kriterleri açıklanmalıdır (etki gecikmesi, tedavi süresi, titrasyon gereksinimi).

Basamak 6: İlaç tedavisi (Alman Nöroloji Topluluğu önerilerine göre) İlk seçenek ilaçlar arasında; trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif serotonin-norepinefrin gerialım inhibitörleri (SSNRI), antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin), yüksek doz kapsaisin bant, lidokain bant yer almaktadır.

Ağrı yoğunsa ve hızlı başlangıçlı etki gerekiyorsa; ek olarak hafif opioid veya gerekiyorsa kuvvetli opioid başlanabilmektedir.

Mikst ağrıda (nöropatik ve nosiseptif ağrı birlikteliği); opioid olmayan analjezik veya opioidler ile TCA, SSNRI, antikonvülzan veya topikal ajan kombinasyon tedavisi düşünülebilmektedir.

Basamak 7: Tedavi cevabının değerlendirilmesi

Tedavi cevabının değerlendirilmesi için ön koşullar: tedavi etkisinin beklendiği doza ulaşılmalı ve bu doz düzenli olarak en az iki hafta alınmalıdır. Yapılan en büyük hata düşük doz ve kısa süreli tedavilerdir.

- Sayısal derecelendirme skalasında (Numeric Rating Scale-NRS) ağrı azalması 3 birimden az ise: monotedaviye devam, kombinasyon tedavisini düşünün

-Ağrı azalması ≥ % 30, ama ağrı yoğunluğu NRS ≥ 4 ise ilk sıradaki ek ilaçla kombine edin

-Ağrı azalması < %30 ve ağrı şiddeti NRS ≥ 4 ise ilaç etkisiz, ilk sıradaki başka bir ilaca geçilmeli

-Yan etki kontrol edilmeli.

- ✓ Yan etki hastanın ilacı etkin dozda almasını etkiliyorsa, diğer ilaçla değiştirilmeli
- ✓ Eğer hasta etkili dozu alıyor ve yan etki tolere edilemiyorsa, önce doz düşürülmeli
- ✓ Etki ve yan etkiye göre, başka ilaca geçilmeli veya düşük doz orijinal ilaçla kombinasyon tedavisi yapılmalı
- ✓ Eğer ağrı halen rahatlamadıysa, algologla konuşulmalı veya ağrı merkezine yönlendirilmeli.

Basamak 8: Tedavinin sonlandırılması. Doz azaltması ve ilaç kesimi için optimal zamanlamaya yönelik net bir veri yoktur. Eğer hastanın ağrısı azaldıysa, kademeli olarak ilaç kesilebilir. Hastalarda spontan remisyon da olabilir.[11]

Nöropatik ağrı tedavisinde amaçlarımız; % 30-50 oranında ağrı azalmasının sağlanması, daha iyi uyku, daha iyi yaşam kalitesi, sosyal aktivitenin devamlılığının sağlanması, iyileşme ve işine devam edebilmedir.Nöroloji Dernekleri Federasyonu (European Federation of Neurological Societies-EFNS) nöropatik ağrı tedavi kılavuzu tablo 3'de gösterilmektedir.[91]

Tablo 3. EFNS Nöropatik Ağrı Tedavi Klavuzu

Etiyoloji	1. basamak	2. basamak	3. basamak	4. basamak
Diabetik polinöropati	Duloksetin Gabapentin Pregabalin TCA Lidokain bant	Tramadol	Güçlü opioid	
Postherpetik nevralji	Gabapentin Pregabalin TCA Lidokain bant	Güçlü opioid Kapsaisin krem		
Trigeminal nevralji	Karbamazepin Okskarbazepin			
Santral ağrı	Gabapentin Pregabalin TCA	Tramadol Güçlü opioid	Güçlü opioid	Lamotrijin (inme sonrası) Kannabinoid (Multiple skleroz)

EFNS rehberi dışında Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence- NICE), Kanada Ağrı Derneği (Canadian Pain Society- CPS) ve Nöropatik Ağrı Özel Çalışma Grubu (Neuropathic Pain Special Interest Group- NeuPSIG) tedavi önerileri de bulunmaktadır. Bunlar ise tablo 4'de gösterilmektedir.[3,92,93,94]

Tablo 4. Nöropatik Ağrı Diğer Tedavi Rehberleri

Basamak	NICE	CPS	NeuPSIG
1. basamak	Amitriptilin Duloksetin Gabapentin Pregabalin Kapsaisin krem	Gabapentin Pregabalin Duloksetin Venlafaksin TCA	Gabapentin Pregabalin Duloksetin Venlafaksin TCA
2. basamak	1.basamak tedavinin kalan 3 oral ilacından biri	Tramadol Güçlü opioid Lidokain krem Lidokain bant	Kapsaisin bant Lidokain bant Tramadol
3. basamak	1.basamak tedavinin kalan 3 oral ilacından biri	Kannaobinoid	Botilinum toksin A GüçLü opioid
4. basamak		Diğer opioid Lakosamid Lamotrijin Botilinum toksin Lidokain krem Lidokain bant	

2.5. Hypericum Perforatum

Hypericum Perforatum, Hypericaceae familyasında yer alan, Türkiye'de yetiştiği bölgelere göre kantaron, sarı kantaron, yara otu, mayasıl otu, kan otu, binbirdelik otu, kılıç otu, kuzukıran gibi birçok farklı yöresel adlara sahip olan, İngilizce'de ise St. John's Wort adıyla bilenen çok yıllık otsu bir bitkidir (Şekil 1).[95,96] Avrupa, Asya, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika'da yaygın olarak yetişmekte olup, boyu yaklaşık 50-60 cm'ye ulaşmaktadır.[97,98] Uç kısımlarında çiçekleri demet şeklinde açmakta olan

bitkinin, çiçek açtığı bu dönemde veya hemen öncesinde toplanıp, yapısında bulunan biyoaktif bileşiklerin yıkımının engellenmesi için hızlıca kurutulması gerekmektedir. H. Perforatum'un geleneksel tıpta kullanılan ve biyoakif bileşiklerce zengin olan kısmı kurutulmuş çiçekleri, yaprakları ve uç kısımlarıdır.[95,99]

Hypericum Perforatum, insanlar tarafından yüzyıllar boyunca enfeksiyonla mücadelede, inflamatuar hastalıklarda, solunum yolu problemlerinde, peptik ülser ve cilt yaralarının tedavisinde kullanılmış tıbbi bir bitkidir.[99] 1525 yılında İsveçli hekim Paracelsus tarafından psikiyatrik hastalıkların tedavisindeki etkinliğinin saptanmasıyla geleneksel batı tıbbında nöralji, depresyon ve anksiyete tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.[98]



Şekil 1. **Hypericum Perforatum'un Genel Görünümü**

2.5.1. Hypericum Perforatum'un Aktif Bileşikleri

Hypericum Perforatum bitkisi zengin bir içeriğe sahip olup yapısında çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktif bileşik bulunmaktadır. Bunlar arasında; naftodiantron türevleri (hiperisin, psödohiperisin, protohiperisin, protopsödohiperisin), floroglusinol türevleri (hiperforin, adhiperforin), flavonoidler (quersitrin, quersitin, izoquersitrin, rutin, hiperozid), prosiyanidinler, tanninler, uçucu yağlar, aminoasitler, fenilpropanlar,

ksantonlar, biflavonlar (biapigenin, amentoflavon),vitaminler (A ve C vitamini) ve diğer maddeler yer almaktadır.[16,100,101,102] Bitkinin esas aktif kısımlarını ise naftodiantron türevlerinden özellikle hiperisin-psödohiperisin, floroglusinol türevi olan hiperforin ve flavonoidler oluşturmaktadır.[16,99,100]

2.5.2. Hypericum Perforatum'un Kullanım Alanları ve Farmakolojik Etkileri

Hypericum Perforatum'un hafif ve orta düzeydeki depresyon tedavisinde etkisi kanıtlanmış ve dünyada kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Yapısında bulunan önemli aktif bileşiklerden olan hiperisin ve hiperforin ile yapılan çok sayıda geleneksel antidepresan ve plasebo karşılaştırmalı klinik çalışma sonucunda bu aktif bileşiklerin plasebodan üstün oldukları, TCA'lar ve SSRI'lar ile benzer antidepresan özelliklere ve etkinliğe sahip olmasının yanı sıra daha az, daha hafif ve tolere edilebilir yan etkileri olduğu saptanmıştır.[17,103] H. Perforatum'un antidepresan etkisi birçok mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir. Bunlar arasında monoamin oksidaz enzimlerinin (MAO) inhibisyonu yoluyla beyin ve periferik dokuda dopamin (DA), noradrenalin, serotonin konsantrasyonlarının düzenlenmesi, monoaminlerin sinaptosomal geri alımlarının inhibisyonu ve serotonin reseptör modülasyonu yer almaktadır.[103,104,105]

Son yıllarda, nöropatik ağrı gibi birçok kronik hastalığın patogenezinde inflamasyonun ve oksidatif mekanizmaların önemli rol oynadığının saptanmasıyla H. Perforatum ve aktif bileşiklerinin bu patolojik durum üzerinde etkisinin araştırıldığı çalışmalar yapılmaya başlamıştır.[106,107] İnflamatuar olayların başlamasında ve devamlılığında önemli rol oynayan proenflamatuar eikozanoidlerin, araşidonik asitten sentezinde 5-lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri anahtar görevi görmektedir. Kalsiyum ile uyarılmış izole insan polimorfonükleer lökositleri üzerinde yapılan bir deneyde H. Perforatum'un önemli aktif bileşiklerinden olan hiperforinin, 5-lipooksijenaz ve siklooksijenaz-1 enzimleri üzerinde inhibitör etkiye sahip oldukları dolayısıyla antiinflamatuar etki gösterdikleri görülmüştür.[108] İnflamasyon, ağrı, ateş, kanser gibi olaylarda anahtar rol oynayan lipid yapıda bir mediatör olan prostaglandin E2 (PGE2); sırasıyla siklooksijenaz ve PGE2 sentaz aktivitesi sonucu araşidonik asitten üretilmektedir. Proinflamatuar uyarılar sonucu mikrozamal PGE2 sentaz enzim aktivitesi artmakta ve ortamda fazla miktarda PGE2 oluşmaktadır**.** H. Perforatum yapısındaki biyoaktif bileşikleri (hyperforin ve hypericin) mikrozomal PGE2 sentaz-1

enzimini inhibe ederek PGE2 oluşumunu baskılamaktadır.[109,110] H. Perforatum yapısında bulunan önemli biyoaktif bileşiklerden olan flavoniodlerin; kronik inflamatuar bozukluklarda lipopolisakkarid, sitokin ve P maddesi gibi inflamatuar uyarılar sonucu gen ekspresyonu artan siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimlerinde inhibisyona neden oldukları gösterilmiştir.[111,112]

Nükleer faktör Kappa B (NFkB), immün ve inflamatuar olayların modülasyonunda rol oynayan önemli bir transkripsiyon faktörüdür ve proinflamatuar sitokinlerin, COX-2 ve iNOS enzimlerinin, hücre adezyon moleküllerinin, büyüme faktörlerinin, akut faz proteinlerinin ve çeşitli transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonunu kontrol etmektedir. Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ve hidrojen peroksit gibi oksidan maddeler başta olmak üzere NFkB'yi uyararak inflamatuar reaksiyon zincirini başlatmaktadır. Hiperisin, TNF-α ile uyarılan NFkB aktivasyonunu engellemektedir.[113]

Hypericum Perforatum, antiinflamatuar etkinliğinin yanı sıra periferik ve santral mekanizmalarla ağrı modülasyonu üzerinden de analjezik etki göstermektedir. Yapılan birçok preklinik ve klinik çalışmada H. Perforatum'un hem akut hem kronik hiperaljezik durumlarda hem de opioidlerin etkilerini arttırarak antinosisepsiyonu sağladıkları gösterilmiştir.[20,114]

Hypericum Perforatum'un yukarıda bahsedilen antioksidan, antiinflamatuar, antinosiseptif ve antidepresan gibi önemli farmakolojik etkilerinin dışında başka etkileri de bulunmaktadır. Bunlar arasında; antimikrobiyal[115], hepatoprotektif[99,107], kanser hücrelerinde apoptozisi uyararak ve anjiyogenez inhibisyonu gibi birçok mekanizmayla antitümoral[116,117], nöroprotektif[118], etkileri yer almaktadır. Ayrıca yara iyileştirici[119], yanık, atopik dermatit ve psöriyazis gibi inflamatuar cilt lezyonlarında tedavi edici[120], antikonvülzan[121] ve gastrointestinal sistem üzerinde antiülserojenik etkileri[122,123] de mevcuttur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Çukurova Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 20.06.2017 tarih 2017-1 sayı onayıyla Çukurova Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Deney Hayvanı ve Barındırma Koşulları

Deneylerde Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (TIBDAM) sağlanan sekiz haftalıktan büyük, 25-30 gram ağırlıklarında 18 adet Balb/C albino türü erkek fare kullanıldı. Altılı gruplar halinde toplam üç gruba ayrılan fareler, kafeslere yerleştirilerek, standart laboratuvar koşullarında ve TIBDAM yönergesinde belirtilen etik kurallara uygun olarak barındırıldı. Çukurova Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, farelere aseptik koşullarda cerrahi girişimler uygulandı. Fareler girişim sonrasında 12 saat karanlık/12 saat aydınlık döngüsünde, sıcaklık ve nemi sabit tutulan laboratuvarda, istedikleri kadar içip yiyebilecekleri su ve yem sağlanarak barındırıldı.

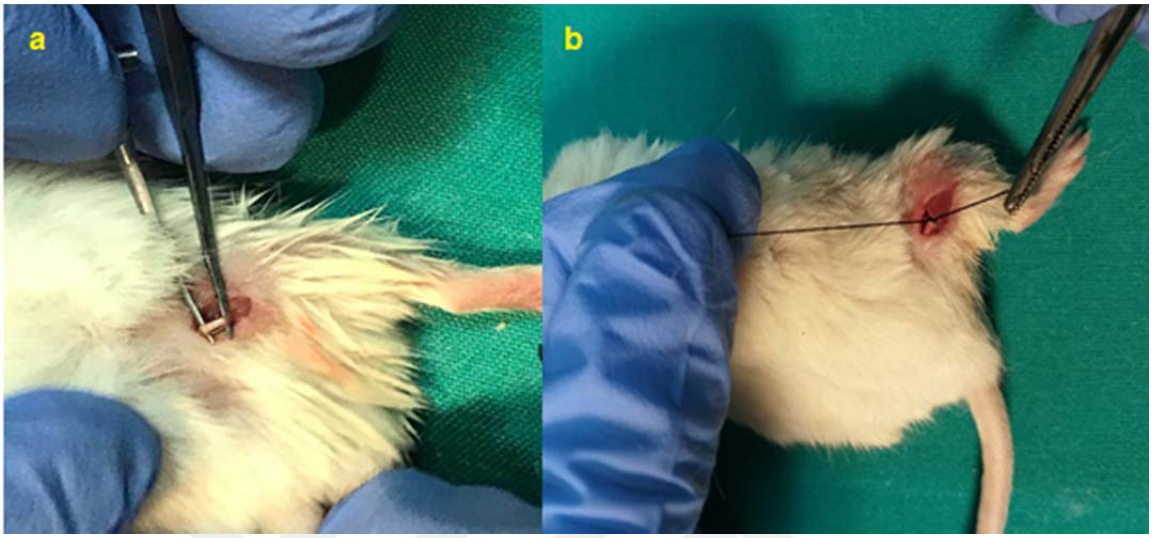
3.2. Anestezi Uygulaması

Farelerde anestezi intraperitoneal 150 mg/kg ketamin (Ketalar flk. *Pfizer Pharma GMBH*, *Germany*) ve 5-10 mg/kg arası ksilazin hidroklorid (Alfazyne %2, *Alfasan International, Holland*) ile sağlandı. Gerektiğinde farelerin anestezi derinliğini sabit tutmak için ketamin (yarı dozda, 75 mg/kg) refleks yanıtlara (pensetle ayağa ağrılı uyaran verilmesi-pedal refleks) bakılarak tekrarlandı.

3.3. Cerrahi Girişim

Çalışmamızda, farelerde nöropatik ağrı oluşturmak için Seltzer ve Shir tarafından ilk olarak sıçanlarda[124], Malmberg ve Basbaum tarafından da farelerde[125] tanımlanan parsiyel denervasyon modeleri arasında yer alan PSSL modeli uygulandı. Bu modele göre anestezi altındaki farelerde, sağ bacak siyatik sinirine ulaşabilmek için aseptik şartlar altında, biceps femorise yaklaşık 1 cm'lik kesi uygulanıp kas diseksiyonu yapıldıktan sonra, siyatik sinir uyluk düzeyinde ortaya çıkarıldı. Bu işlemden sonra siyatik sinir, altındaki dokulardan temizlenip pens ile vücut dışına esnetilerek 8.0

emilmeyen iplik siyatik sinir dorsal yüzünden sinir kalınlığının üçte biri ile yarısını alacak şekilde geçirildikten sonra sıkı bir şekilde bağlandı. Açılan kesi 4.0 ipek iplik ile kapatıldı (Şekil 1a ve 1b).



Şekil 2. a. Siyatik Sinirin Eksplorasyonu b. Siyatik Sinirin Ligasyonu

3.4. Hypericum Perforatum Ekstresi (Hidroalkolik Ekstre)

Hypericum Perforatum bitkisinin sarı çiçekleri etüvde 70 ºC'de 24 saat kurutuldu. Parçalayıcı vasıtasıyla un haline getirildi. Daha sonra % 80'lik etil alkol solüsyonu içerisinde bir gece çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra filtre edildi. Alkolü evaporatör vasıtasıyla uçurulan ekstrenin son hali elde edildi.

Yapısal bileşen oranları her H. Perforatum'da değişiklik göstermekte olup; tür içindeki genetik varyasyonlar, bitkinin yetişme koşulları, toplama zamanı, depolama koşulları, ışığa maruziyet, örneğin hazırlanma yöntemi bu farklılığa neden olmaktadır.[126] Çeşitliliğe rağmen bitki özütünün ortalama % 20'sinin biyoaktif bileşiklerden oluştuğu biyoanalitik tekniklerle gösterilmiştir.[126,127]

3.5. Deney Düzeni

Deneyde toplam 18 adet fare randomize olarak biri kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı:

1. **Grup: Kontrol grubu.** Bu grupta yer alan farelere herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı. H. Perforatum ekstresi verilmedi. On dört gün boyunca H. Perforatum ekstresi ile aynı hacimde su gavaj yoluyla verildi.
2. **Grup: Nöropati grubu.** Bu grupta yer alan farelere PSLL yöntemi ile cerrahi işlem uygulandı ve nöropati oluşturuldu. H. Perforatum ekstresi verilmedi. On dört gün boyunca H. Perforatum ekstresi ile aynı hacimde su gavaj yoluyla verildi.
3. **Grup: Nöropati+ H. Perforatum grubu.** Bu grupta yer alan farelere PSLL yöntemi ile cerrahi işlem uygulandı ve nöropati oluşturuldu. Cerrahi sonrası 14 gün boyunca H. Perforatum ekstresi günde bir defa 70 mg/kg gavaj yoluyla uygulandı.

Yukarıda açıklanan protokole uygun olarak deney, cerrahi sonrası 14 gün boyunca devam etti. Deney sonunda tüm farelerin soğuk plaka testiyle soğuk plaka latansları ölçüldü. Sonrasında tüm fareler servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. IL-6 ve TNF-α düzeylerini tespit etmek için kan numuneleri farelerin toraksı açılarak kalbin içerisinden alındı. Santrifüj yapılarak serumları ve siyatik sinir örnekleri ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) deneylerinde iNOS, COX-2, Fosfolipaz A_2, NFkB, Bax, Bcl-2 ve kaspaz-3 seviyelerinin ölçümünde kullanılmak üzere alındı.

3.6. Soğuk Plaka Testi (Cold Plate Test)

Normalde ağrılı olmayan bir uyarana karşı verilen ağrı yanıtı olarak tanımlayabileceğimiz allodini nöropatik ağrının önemli bulgularından biridir. Deneysel nöropatik ağrı modellerinde kolaylıkla ortaya çıktığı daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir.[125,128,129] Allodiniyi değerlendirmek için termal veya mekanik uyaranlar kullanılabilmektedir. Bunlardan en fazla kullanılanı hayvana soğuk uyaran verilmesi sonucu hayvanın reaksiyonunu ölçmektir.[130] Çalışmamızda farelerde PSSL yöntemiyle oluşturulan mononöropatiye bağlı ağrıyı değerlendirmek için soğuk plaka cihazı (Ugo Basile 35100 Cold Plate, Italia) ile soğuk allodini testi kullanılmıştır.

Soğuk plaka cihazı, etrafı şeffaf silindir plastik camla deney hayvanının ortamdan uzaklaşmasına izin vermeyecek şekilde düzenlenmiş ve +4 derece sıcaklıkta sabitlenebilen dairesel metal plakadan oluşmaktadır. Cihaza bağlı pedal ile kontrol

edilen otomatik zaman sayacı, plaka üzerine bırakılan deney hayvanının belirli davranışlarından birini sergileyene kadar geçen süreyi belirlemektedir. Gözlemsel olarak bu süreyi belirlemede kullanılan davranışlarından birisi mononöropati oluşturulmuş pençenin sallanması veya arka pençeleri üzerinde ayağa kalkmasıdır. Diğer bir hareket ise yine arka pençeleri üzerinde kalkıp silindir cama ön pençelerini dayayarak durmasıdır.[130] Çalışmamızda, bahsedilen bu davranışlardan herhangi birini sergileyene kadar geçen süre saniye (sn) cinsinden belirtilmiş ve soğuk plaka latansı olarak tanımlanmıştır. Her fare bir uygulamada kullanılmıştır. PSSL sonrası soğuk allodini genellikle, operasyon sonrası 1 hafta içinde meydana gelmekte olup çoğunlukla 6 haftaya kadar sürmektedir.[131,132]

3.7. Deneyde Kullanılan Kimyasal Ajanlar

Fenilmetilsülfonilflorid (PMSF), sığır serum albumin Sigma firmasından temin edildi. Bradford protein assay solüsyonu Biorad firmasından, Ripa-buffer homojenizasyon solüsyonu Santa Cruz firmasından, IL-6, TNF-α, Bax, Bcl-2, NFkB, Fosfolipaz A_2, COX-2 ve iNOS ELISA kitleri Uscn Life Science firmasından, kaspaz-3 kiti RayBiotech firmasından temin edildi.

3.8. ELISA Deneyleri

ELISA testleri Rayto firmasından temin edilen ELISA mikroplate okuyucu (Rayto Microplate Reader RT-2100C) ve ELISA mikroplate yıkayıcı (Rayto Microplate Washer RT-3100) ile yapılmıştır.

3.8.1. Homojenizasyon

Ependorf içinde -20ºC dondurulmuş dokuların üzerine gram başına 3 ml RIPA (Radio-Immunoprecipitation Assay) buffer, 30 µl PMSF 30 µl sodyum vanadat, 30µl proteaz inhibitörü eklendi ve ultrasonik parçalama cihazıyla (BANDELIN SONOPULS Ultrosonic Homogenizers UW 2070, Germany 2008) buz üzerinde dokular parçalanarak homojenatlar elde edildi. Homojenatlar, 10.000 RPM'de 10 dakika santrifüj cihazıyla (NÜVE NF 800, Türkiye) santrifüj edildi. Alttaki çökeltiler (pelletler) atıldı. Üstte ayrılan kısımlar (süpernatantlar) ELISA testlerinde kullanılmak üzere alındı.

3.8.2. Protein miktar tayini

Homojenizasyon yapılarak elde edilen homojenatların total protein miktarının tayini için Bradford yöntemi kullanıldı.

Sığır serum albumini (1µg/ml) kullanılarak 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10 µg/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı. Her bir örnekten 10 µl alınarak distile su ile 100 µl'ye tamamlandı. Standart ve örneklerin üzerine 1ml bradford solüsyonu eklendi ve vorteksle karıştırıldıktan sonra spektrofotometrede 595 nanometre dalga boyunda absorbans miktarları manuel olarak ölçüldü. Prism programında çizilen standart eğriye göre homojenatların protein miktar tayini µg/µl cinsinden yapıldı.

3.8.3. ELISA Testi ile Protein ve Enzim Miktar Tayini

Homojenatlardan 100'er µl ELISA kuyucuklarına eklendi. Kuyucukların üstü aliminyum folyo ile kapatılıp 2 saat 37ºC'de inkübe edildikten sonra kuyucuklardaki sıvı boşaltılıp üzerine 100 µl reaktif A solüsyonu eklenip 1 saat 37ºC'de inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda kuyucuklar 3 kez yıkama tamponuyla yıkanıp yıkama sonunda kuyucuklara 100 µl reaktif B solüsyonu eklenip 1 saat 37ºC'de inkübe edildikten sonra 5 kez yıkama tamponuyla yıkanarak içerisine 90 µl substrat solüsyonu eklenip üstü kapatılarak 30 dakika inkübe edildi. Sonra 50 µl stop solüsyonu eklenip 450 nm'de mikroplate okuyucuda kuyucukların optik dansiteleri belirlenerek COX-2, iNOS ve fosfolipaz A_2 enzim miktarları ile IL-6, TNF-α, NFkB, Bax, Bcl-2, kaspaz-3 proteinlerinin miktarları tayin edildi.

3.9. Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar ortalama ve standart hata ile gösterildi. Grafiklerin çizimi ve istatistiksel analiz için bilgisayar ortamında Graph-Pad Prism (CA, USA) programı kullanıldı. Sonuçların istatistiksel olarak analizi için birden fazla grubun birbiriyle karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ve *post hoc* testi olarak Bonferroni kullanıldı. Analiz sonucunda, 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$).

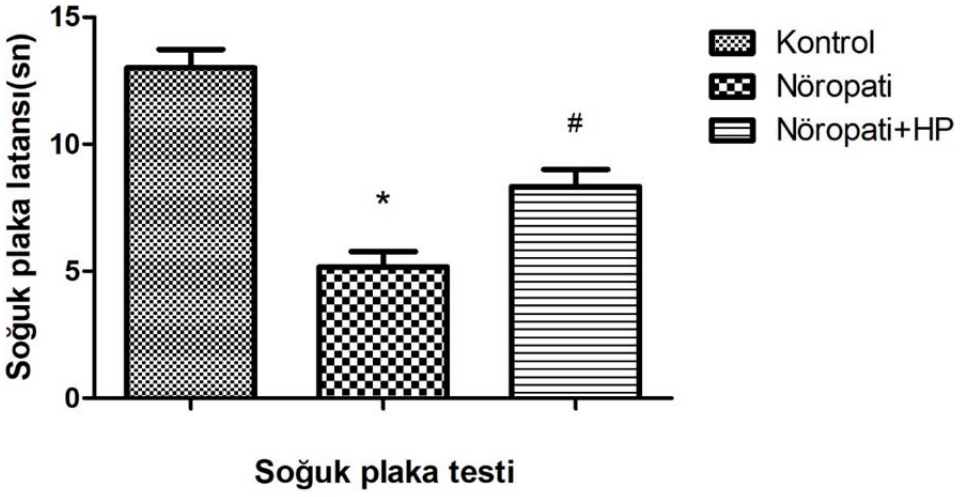
4. BULGULAR

4.1. Davranışsal Gözlemler

Uygulama sonucunda hasarı takiben iki ile yedi gün içinde % 50'nin üzerinde denekte ağrı duyusu belirtileri, ödem ve atrofik değişiklikler gözlenmeye başladı, 10-14 gün içerisinde en yüksek seviyeye ulaştı. PSSL yöntemi uygulanan farelerde, etkilenen arka pençeyi sallama ve sık yalama gibi spontan ağrıyı işaret eden davranışlar gözlemlendi.

4.2. Soğuk Plaka Testi Sonuçları

Deney sonunda 14. günde tüm grupların soğuk plaka testiyle soğuk plaka latanslarına bakıldı. İstatistik sonucunda soğuk plaka latansı ortalama (sn)±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 13±0,7303 nöropati grubunda 5,167±0,6009 nöropati+HP grubunda 8,333± 0,6667 bulundu. Nöropati oluşturulan grupta kontrol grubuna göre soğuk plaka latansında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma saptandı ($p<0,05$). Nöropati+HP grubunda ise nöropati grubuna göre soğuk plaka latanslarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlendi ($p<0,05$) (Şekil 3).

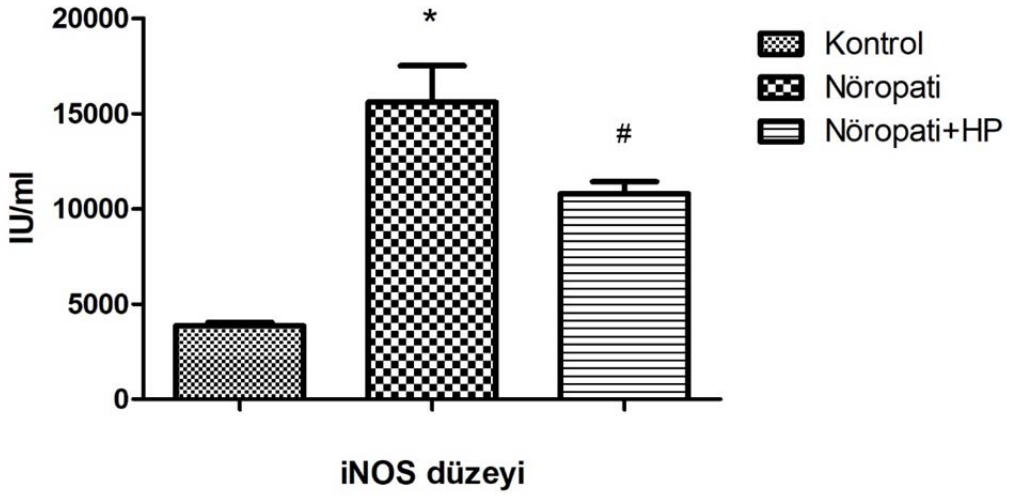


Şekil 3. Hypericum Perforatum'un (HP) Soğuk Plaka Testine Etkisi

* kontrol grubundan anlamlı olarak farklıdır # nöropati grubundan anlamlı olarak farklıdır.

4.3. Hypericum Perforatum Ekstresinin İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) Düzeyine Etkisi

Deney sonunda alınan siyatik sinir örneğinde bakılan iNOS düzeylerinin ortalama (IU/ml) ±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 3850±178 nöropati grubunda 15596±1907 nöropati+HP grubunda 10794±636 şeklindedir. Siyatik sinir örneğinde bakılan iNOS düzeyi nöropati oluşturulan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$). Nöropati+HP grubunda ise iNOS düzeyinin nöropati oluşturulan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlendi ($p<0.05$) (Şekil 4).

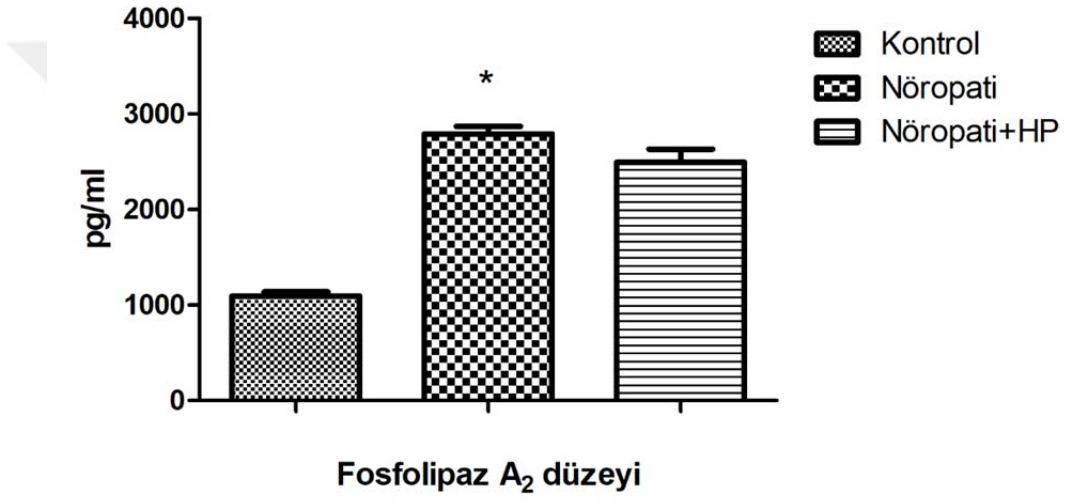


Şekil 4. **Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir iNOS Düzeyine Etkisi.**

* kontrol grubundan anlamlı olarak farklıdır. # nöropati grubundan anlamlı olarak farklıdır**.**

4.4. Hypericum Perforatum Ekstresinin Fosfolipaz A_2 Düzeyine Etkisi

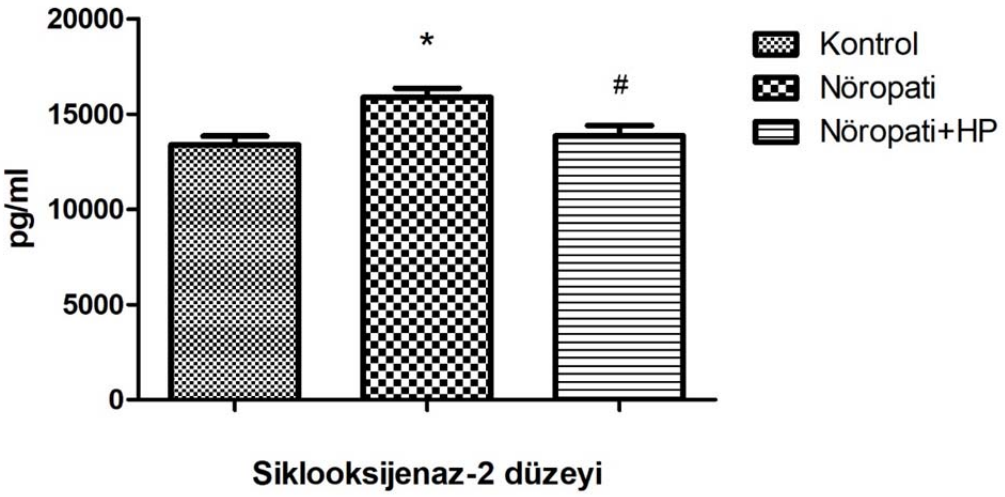
Deney sonunda alınan siyatik sinir örneğinde bakılan Fosfolipaz A_2 düzeylerinin ortalama (pg/ml)±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 1094±44,16 nöropati grubunda 2791±80,79 nöropati+HP grubunda 2494±137,5 şeklinde bulunmuştur. Fosfolipaz A_2 düzeylerinin nöropati grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlendi ($p<0.05$). Nöropati+HP grubunda nöropati grubuna göre Fosfolipaz A_2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5. **Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir Fosfolipaz A_2 Düzeyine Etkisi.**
* kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır**.**

4.5. Hypericum Perforatum Ekstresinin Siklooksijenaz-2 (COX-2) Düzeyine Etkisi

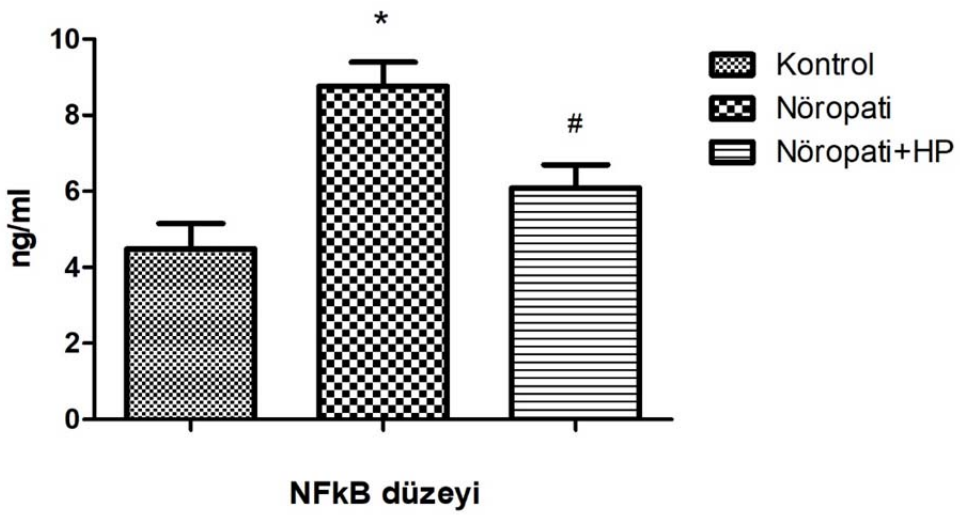
Deney sonunda alınan siyatik sinir örneğinde bakılan COX-2 düzeylerinin ortalama (pg/ml) ±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 13368±472,4 nöropati grubunda 15879±476,5 nöropati+HP grubunda 13851±536,4 şeklinde bulunmuştur. Siyatik sinir örneğinde COX-2 düzeylerinin nöropati grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlendi ($p<0.05$). Nöropati+HP grubunda ise iNOS düzeyinin nöropati grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0.05$) (Şekil 6).



Şekil 6. **Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir COX-2 Düzeyine Etkisi.**
* kontrol grubundan anlamlı olarak farklıdır. # nöropati grubundan anlamlı olarak farklıdır.

4.6. Hypericum Perforatum Ekstresinin Nükleer Faktör Kappa-B Düzeyine Etkisi

Deney sonunda alınan siyatik sinir örneğinde bakılan NFkB düzeylerinin ortalama (ng/ml) ±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 4483±0,6735 nöropati grubunda 8767±0,6333 nöropati+HP grubunda 6083±0,6112 şeklinde bulunmuştur. Siyatik sinir örneğinde NFkB düzeyinin nöropati grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlendi ($p<0.05$). Nöropati+HP grubunda ise NFkB düzeyinin nöropati grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0.05$) (Şekil 7).

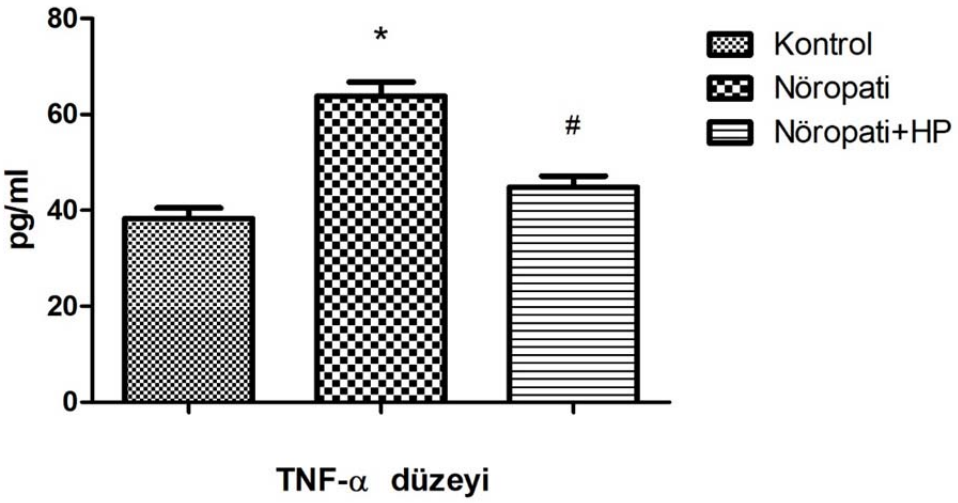


Şekil 7. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir NFkB Düzeyine Etkisi.

***** kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır. # nöropati grubuna göre anlamlı olarak farklıdır.

4.7. Hypericum Perforatum Ekstresinin Kan TNF-α Düzeyine Etkisi

Deney sonunda alınan kan örneğinde bakılan TNF-α düzeyinlerinin ortalama (pg/ml)±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 38,33±2,171 nöropati grubunda 63,83±2,937 nöropati+ HP grubunda 44,83±2,301 şeklinde bulunmuştur. Kan TNF-α düzeyinin nöropati grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlendi($p<0.05$). Nöropati+HP grubunda ise kan TNF-α düzeyinin nöropati grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0.05$) (Şekil 8).

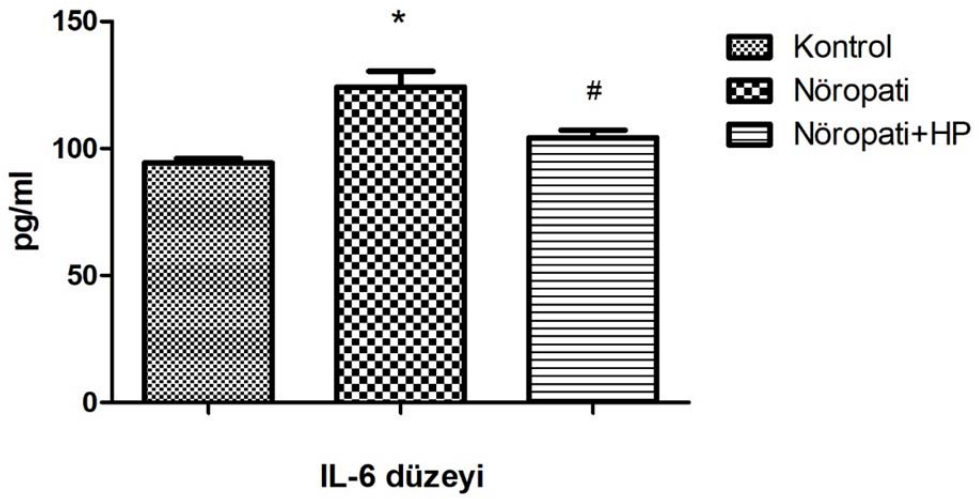


Şekil 8. **Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Kan TNF-α Düzeyine Etkisi.**

***** kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır. # nöropati grubuna göre anlamlı olarak farklıdır**.**

4.8. Hypericum Perforatum Ekstresinin Kan IL-6 Düzeyine Etkisi

Deney sonunda alınan kan örneğinde bakılan IL-6 düzeyinlerinin ortalama (pg/ml)±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 93,33±1,706 nöropati grubunda 124,2±6,215 nöropati+HP grubunda 104,2±3,027 şeklinde bulunmuştur. Kan IL-6 düzeyinin nöropati grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlendi($p<0.05$). Nöropati+HP grubunda ise kan IL-6 düzeyinin nöropati grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0.05$) (Şekil 9).



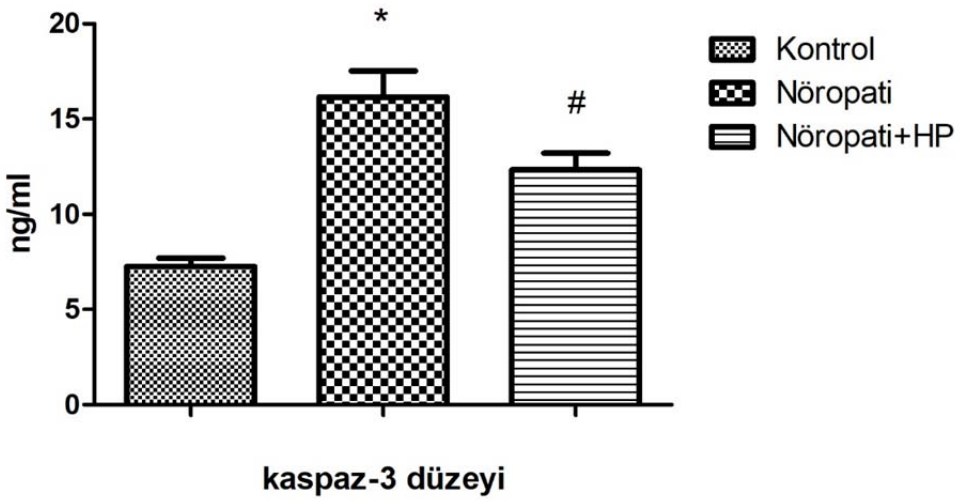
Şekil 9. **Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Kan IL-6 Düzeyine Etkisi**

* kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır. # nöropati grubuna göre anlamlı olarak farklıdır.

4.9. Hypericum Perforatum Ekstresinin Apoptozis Üzerine Etkileri

4.9.1. Hypericum Perforatum Ekstresinin Kaspaz-3 Düzeyine Etkisi

Deney sonunda alınan siyatik sinir örneğinde bakılan kaspaz-3 düzeylerinin ortalama (ng/ml)±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 7,250±0,4425 nöropati grubunda 16,17±1,352 nöropati+HP grubunda 12,33±0,8819 şeklinde bulunmuştur. Siyatik sinir örneğinde kaspaz-3 düzeyinin nöropati grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlendi ($p<0.05$). Nöropati+HP grubunda ise kaspaz-3 düzeyinin nöropati grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0.05$) (Şekil 10).

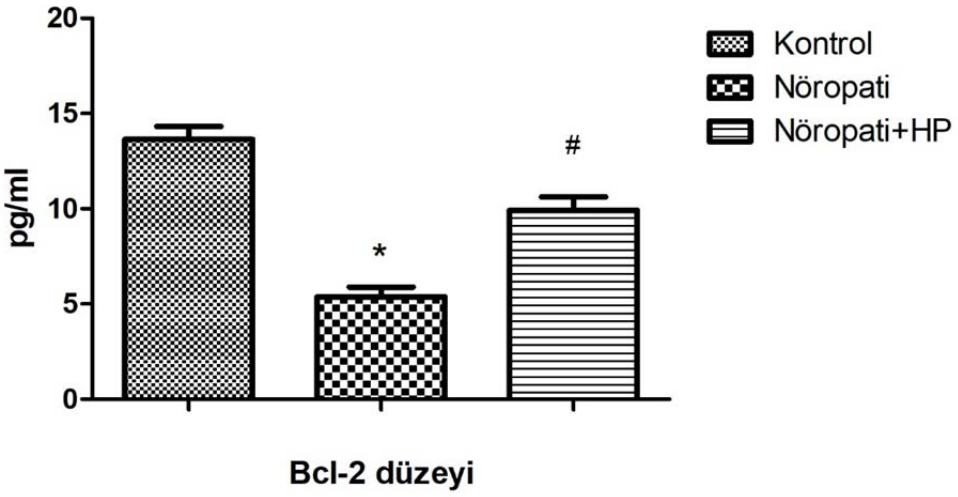


Şekil 10. **Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir kaspaz-3 Düzeyine Etkisi**

* kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır. # nöropati grubuna göre anlamlı olarak farklıdır.

4.9.2. Hypericum Perforatum Ekstresinin Bcl-2 Düzeyine Etkisi

Deney sonunda alınan siyatik sinir örneğinde bakılan Bcl-2 düzeylerinin ortalama (pg/ml) ±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 13,65±0,6752 nöropati grubunda 5,367 ±0,5302 nöropati+HP grubunda 9,917±0,7120 şeklinde bulunmuştur. Siyatik sinir örneğinde Bcl-2 düzeyinin nöropati grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlendi ($p<0.05$). Nöropati+HP grubunda ise Bcl-2 düzeyinin nöropati grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$) (Şekil 11).

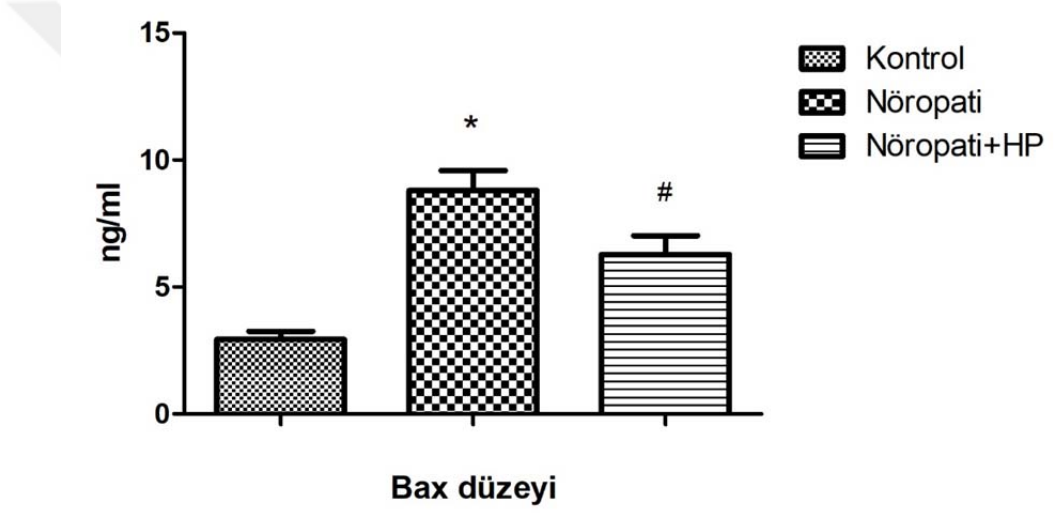


Şekil 11. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir Bcl-2 Düzeyine Etkisi

* kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır. # nöropati grubuna göre anlamlı olarak farklıdır.

4.9.3. Hypericum Perforatum Ekstresinin Bax Düzeyine Etkisi

Deney sonunda alınan siyatik sinir örneğinde bakılan Bax düzeylerinin ortalama (ng/ml)±standart hata (SE) değerleri sırasıyla kontrol grubunda 2,933±0,3169 nöropati grubunda 8,790±0,7921 nöropati+HP grubunda 6,283±0,7364 şeklinde bulunmuştur. Siyatik sinir örneğinde Bax düzeyinin nöropati grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlendi ($p<0.05$). Nöropati+HP grubunda ise Bax düzeyinin nöropati grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$**)** (Şekil 12).



Şekil 12. Hypericum Perforatum (HP) Ekstresinin Siyatik Sinir Bax Düzeyine Etkisi

***** kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır. # nöropati grubuna göre anlamlı olarak farklıdır.

5. TARTIŞMA

Klinikte sık görülen bir problem olan nöropatik ağrının prevalansı; yaşlı nüfusun artması, obezite oranının artması, diyabet prevalansının artması, kanserli hasta sayısı ve yaşam süresinin artması, kemoteropötik kullanımında artış ve artan cerrahi yaklaşımlar gibi birçok faktöre bağlı olarak artmakta olup gelecekte de bu artışın devam edeceği öngörülmektedir.[6,43] Nöropatik ağrılı hastalarda diğer kronik ağrılı durumlardan daha sık oranda uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete ve duygu durum bozuklukları eşlik etmektedir. Hastaların psikolojik sağlığı, sosyal işlevleri ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi olumsuz etkilenmekte olup toplum sağlığı açısından önemli bir problemdir.[5,6,9,10]

Nöropatik ağrı patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış kronik ağrı sendromlarının başında gelmektedir. Günümüze kadar patogenez ve tedavi seçenekleriyle ilgili hayvan deneyleri başta olmak üzere çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Özellikle son zamanlarda patofizyolojide nöroinflamasyonun ve immün sistemin etkili olduğuna dair kanıtlar doğrultusunda bu yöndeki çalışmalar artmaktadır.

Nöropatik ağrı semptomlarına sahip hastaların büyük bir yüzdesi mevcut tedavilere kısmen ya da tamamen yanıtsız kalmaktadır. Hekimler, genellikle iyi tolere edilen, ağrıyı anlamlı ölçüde gideren ve yaşam kalitesini düzelten, güvenilir ve aynı zamanda yan etki potansiyeli düşük ilaçlara gereksinim duymaktadır. Tedavide kullanılan etkinliği birçok deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmiş, mevcut rehberlerde yerlerini almış TCA, SSNRI, antikonvülzanlar ve tramadol gibi opiodlerin çoğu zaman monoterapide yetersiz kalması[11], henüz rehberlerde basamak tedavisinde yer almayan ancak klinikte sıkça kullanılmak zorunda kalınan kombinasyon tedavileriyle ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların olması, güvenilirlik ve etkinlikleri konusunda yeterli çalışmanın olmaması kullanımlarında kısıtlılığa neden olmaktadır.[3] Bundan dolayı bitkisel ajanlar başta olmak üzere destekleyici başka tedavi arayışları gündeme gelmiştir.

Geleneksel tedavide doğal ürünlerin kullanılması insanlık tarihi kadar eski olmakla birlikte günümüzde bitkisel tedavi kullanımı giderek artmaktadır. Eski çağlardan beri hem geleneksel tedavide hem de modern tıp sistemlerinde farklı hastalık ve semptomların tedavisinde Hypericum türleri yaygın olarak kullanılmaktadır. H.

Perforatum yapısındaki bileşenlerin oldukça çeşitli olması nedeniyle kendi cinsi içinde en fazla kullanılan tür olma özelliğini taşımaktadır.

Son yıllarda, nöropatik ağrı sendromları gibi birçok kronik hastalığın patogenezinde oksidatif mekanizmaların ve inflamasyonun önemli rol oynadığının gösterilmesiyle birlikte değişik çalışmalarla H. Perforatum ve yapısında bulunan biyoaktif bileşiklerin özellikle antiinflamatuvar, antinosiseptif ve antioksidan etkileri üzerinde durulmaktadır.[21]

Çalışmamızda, deneysel nöropatik ağrı oluşturmak için Seltzer ve Shir tarafından ilk olarak sıçanlarda tanımlanan parsiyel denervasyon modelleri arasında yer alan PSSL'ye bağlı nöropati modelini farelerde uyguladık.[124] Bu deneysel nöropati modeli sık kullanılan geçerli yöntemler arasında yer almaktadır. Malmberg ve Basbaum tarafından siyatik sinir kısmi hasarının, sıçan ve farelerde benzer bir allodini ve nörokimyasal plastisite ürettiği gösterilmiştir.[125] Bu nedenle spesifik gen modifikasyonu yapılabilen farelerle gerçekleştirilen nöropatik ağrı deneysel çalışmaları, moleküler mekanizmaların aydınlatılması açısından önemlidir.[125] Buradan yola çıkarak çalışmamızda, farelerde PSSL yöntemini kullanmayı tercih ettik.

Nöropatik ağrının önde gelen bulgularından olan allodini ve hiperaljezinin insanlarda oluşmasının yanı sıra deneysel nöropatik ağrı modellerinde kolaylıkla ortaya çıktığı daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir.[125,128,129] Allodiniyi hayvanlarda değerlendirmek için termal veya mekanik uyaranlar kullanılmaktadır. Çalışmamızda, deneysel ağrı modellerinde ortaya çıkan soğuk allodinin değerlendirilmesinde etkili bir test olduğu gösterilmiş olan soğuk plaka testini kullandık.[130] PSSL sonrası soğuk allodini, cerrahi girişimi takiben bir hafta içinde meydana gelmekte olup çoğunlukla altı haftaya kadar devam edebilmektedir.[131,132] Çalışmamızda, PSSL sonrası nöropati oluşturulması hedeflenen farelerde 14. gün soğuk allodiniyi göstermek için soğuk plaka testi yapıldı. Test ile farelerin soğuk plaka latansları ölçüldü. Nöropati grubunda soğuk plaka latansları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olup cerrahi girişimimizin başarılı olduğunu göstermektedir.

Deneysel hayvan modellerinde ve siyatik sinir hasarı olan insanlarda H. Perforatum'un oksidatif stress, sitokin üretimi, apoptoz üzerindeki etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. H Perforatum'un nöropati üzerine koruyucu etkinliğini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda, parsiyel siyatik sinir hasarı oluşturulan

farelerde H. Perforatum'un plazma sitokin üretimi, siyatik sinir dokusunda oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyon üzerine koruyucu ve antinosiseptif etkisinin olup olmadığı incelenmiştir.

Nöroinflamasyon, nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları arasında yer almakta olup son zamanlarda yapılan çalışmalarda önemi vurgulanmaktadır.[21] İnflamatuvar kaskadın başlamasında ve devamlılığında anahtar rol alan sitokinlerin, nöropatik ağrı oluşumunda ve nöroinflamasyonda hedefe yönelik tedavi ile hasarın önlenmesi açısından önemli rolleri bulunmaktadır.[64] Yapılan birçok çalışmada, TNF-α ve IL-6 başta olmak üzere sitokinlerin nöronal apoptozis ve inflamasyondan sorumlu oldukları, Alzheimer, demans, epilepsi, ataksi, nörodejenerasyon gibi birçok nörolojik hastalık patogenezinde rol aldıkları gösterilmiştir.[133,134,135,136]

Literatürde H. Perforatum'un inflamatuar durumlarda sitokin salınımını baskılayarak nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkisi olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.[137,138,139,140] Uslusoy ve ark.'nın, sıçanlarda siyatik sinir hasarı sonrası plazmada artan TNF-α, IL-2, IL-1β düzeylerinde H. Perforatum tedavisi ile baskılandığını gösterdikleri araştırma bu konuda literatürdeki ilk çalışmadır.[141] Bizim çalışmamızda ise siyatik sinir hasarı sonrası farelerde plazmada artan TNF-α ve IL-6 seviyesinin H. Perforatum tedavisi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır.

Hücre zarı fosfolipidlerinden araşidonik asit sentezinde görev alan fosfolipaz A_2 ile araşidonik asitten proenflamatuar eikozanoidler olan lökotrien, prostaglandin (PG), tromboksanların sentezlenmesinde rol alan 5-lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri, inflamatuvar olayların başlamasında ve devamlılığında anahtar rol oynayan enzimlerdir.[108] Yapılan bir çalışmada, H. Perforatum'un antiinflamatuvar etkinliğini lipooksijenaz ve sitosolik fosfolipaz A_2'yi inhibe ederek gösterdiği belirtilmiştir.[142] Başka bir deneysel çalışmada, H. Perforatum yapısında yer alan aktif bileşiklerden olan flavonoidlerin fosfolipaz A_2 inhibisyonunda rol aldığı gösterilmiştir.[143] Çalışmamızda, cerrahi sonrası farelerin siyatik sinir örneğinde fosfolipaz A_2 seviyesinin belirgin olarak arttığını saptadık. Ancak H. Perforatum ekstresi uygulaması sonrası fosfolipaz A_2 seviyesinde bir miktar azalma olmakla birlikte literatürden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirleyemedik.

Siklooksijenaz enziminin iki izoformu bulunmakta olup bunlardan uyarılabilir formu olan COX-2, inflamatuvar bölgede araşidonik asitten proinflamatuvar PG'lerin sentezinden sorumlu esas formdur. Yapısal olarak eksprese edilen COX-1'in ise fizyolojik koşullar altında prostanoid oluşumundan daha fazla sorumlu olduğu kabul edilirken, indüklenebilir COX-2'nin proinflamatuvar prostanoidleri üreten inflame dokularda baskın izoform olduğu gözlenmiştir.[108,144] Bununla birlikte, COX enzimlerine farmakolojik müdahalenin akut ve kronik inflamatuvar olaylarda faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Albert ve ark., H. Perforatum'un biyoaktif bileşiklerinden olan hiperforinin, araşidonik asitten proenflamatuvar eikozanoidlerin sentezinde rol oynayan iki anahtar enzim olan 5-lipoksijenaz ve COX üzerindeki baskılayıcı etkilerini araştırmışlardır. Kalsiyumla uyarılmış izole insan polimorfonükleer lökositleri üzerinde yapılan deneyde hiperforinin ekzojen araşidonik asidin varlığında ya da yokluğunda 5-lipoksijenaz ürün oluşumunu engellediği tespit edilmiştir. Hiperforinin ayrıca, trombin ya da iyonofor ile uyarılmış insan trombositlerinde COX-1 ürün oluşumunu engellediği gösterilmiş olup bu özelliğinin aspirinden 3-18 kat daha etkili olduğu saptanmıştır. Ancak, insan hücre dizilerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, hiperforinin COX-2 ürün oluşumu üzerinde etkisinin olmadığı belirlenmiştir.[108]

Nitrik oksit, birçok hücre tipi tarafından üretilen membran penetrasyonu yoluyla ortamlar arasında yüksek oranda yayılabilen serbest radikal biyolojik habercidir. NO, L-argininden NO sentaz (NOS) enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlar sonucu oluşmaktadır. NO metabolizasyonunu katalizleyen üç tanımlanmış NOS izoformu bulunmaktadır. Bunlar; yapısal olarak ifade edilen nöronal ve endotel NOS (sırasıyla nNOS ve eNOS) ve indüklenebilir veya immünolojik NOS (iNOS) izoformlarıdır. Yapısal olarak ifade edilen eNOS ve nNOS'un aksine, iNOS ekspresyonunun sitokinler ve diğer bileşikler tarafından uyarılması gereklidir. İndüklenebilir NOS, temel olarak makrofaj ve glial hücreler gibi aktifleşmiş immün hücrelerde düzenlenmektedir. Bakteriyel endotoksinler ve inflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen iNOS uyarıldığında diğer iki enzime göre daha fazla miktarda ve uzun süreli NO salınımına neden olmakta olup inflamasyon bölgesinde yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır.[145]

Oksidatif stres ve inflamasyon birbiriyle bağlantı halindedir. Enflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon enerji talebini arttırır ve hipoksik duruma katkıda bulunmaktadır. Öte yandan, enflamatuvar hastalıklarda mitokondriyal fonksiyon

bozukluğu reaktif oksijen türlerinde artışa neden olmaktadır. Oksidatif hasar daha fazla inflamasyona neden olarak kısır bir döngü oluşturmaktadır.[146] Yüksek lipid içeriğiyle sinir hücreleri, reaktif oksijen türlerine ve lipit peroksidasyonuna duyarlıdır. Bu nedenle oksidatif stres, nöroinflamasyonun yoldaşı olarak kabul edilebilir.

Lipopolisakkaridler ve inflamatuvar sitokinlerin birçok hücre tipinde iNOS ve COX-2 sentezini uyardıkları, bu iki izoenzimin birbirleriyle ilişki içinde oldukları ve endotel hücreleri, makrofaj ve kas hücrelerinde beraber eksprese edildikleri gösterilmiştir. Birçok çalışma NO'in normal ve inflame dokuda COX aktivitesini düzenlediğini göstermektedir.[1112,147,148] Nitrik oksit, inflamasyon ve oksidatif yolaklarda gösterdiği önemli etkilerinin yanısıra, nöronal yolakların birçok aşamasında rol oynayarak ağrıyı modüle etmektedir. Bu etkisi daha önce birçok çalışmada gösterilmekle birlikte, hangi mekanizmalar aracılığıyla bu durumun gerçekleştiği tam olarak aydınlatılamamıştır.[149,150,151,152]

Raso ve ark. H. Perforatum yapısında da bulunan önemli biyoaktif bileşiklerden olan flavonoidlerin, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerini araştırdıkları makrofaj hücre dizilerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, flavonoidlerin birçoğunun doz bağımlı iNOS ve COX-2 ekspresyonunu inhibe ettikleri ve bu enzimlerin ürünleri olan NO ve PGE2 sentezini azalttıklarını göstermişlerdir.[112] H. Perforatum ve Echinacea purpurea'nın *in-vivo* and *in-vitro* antiinflamatuvar etkisini araştırdığı başka bir çalışmada, farelerde karragenana bağlı pençe ödemi oluşturulmuştur. Her iki ilaç 30 ve 100 mg/kg dozunda günde iki defa oral yolla uygulanmış, sadece yüksek dozlarda (100 mg/kg) bu iki ilacın zaman bağımlı pençe ödemini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, fare peritoneal makrofaj hücre dizilerinde, lipopolisakkarid ve interferon-gamma (IFN-γ) ile uyarılan COX-2 ve iNOS ekspresyonu üzerine 100 mg/kg dozunda verilen H. Perforatum'un hem COX-2 hem de iNOS ekspresyonunu inhibe ettiği, Echinacea purpurea'nın ise sadece COX-2 ekspresyonunda down regülasyona neden olduğu Western blot analiziyle gösterilmiştir. 30 mg/kg dozunda bu etkiler gözlenmemiş. Sonuçlar bu bitkilerin antiinflamatuvar etkilerini desteklemektedir.[111]

Chu ve ark. PSSL gibi parsiyel denervasyon nöropatik ağrı modelleri arasında yer alan siyatik sinir kronik konstriksiyon zedelenmesi sonrası sıçanlarda atorvastatinin nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkisinin göstermek istedikleri çalışmada ağrı ve inflamasyon parametreleri incelenmiş ve sıçanlar sham opere edilen, siyatik sinir kronik

konstriksiyon hasarı oluşturulan ve cerrahi sonrası atorvastatin tedavisi uygulanan olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Nöropatik ağrının göstergeleri olan termal hiperaljezi ve mekanik allodini sıçanlarda değerlendirilmiş, atorvastatinin kronik konstriksiyon hasarı ile uyarılan termal hiperaljezi ve nosiseptif sensitizasyonu hafiflettiği ve nöropatik ağrı şiddetini azalttığı saptanmıştır. Atorvastatin tedavisi sonrası Western blot analizi ile siyatik sinirde TGFβ, pIkB/ IkB, NFkB, COX-2 ve iNOS gibi inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir. Ayrıca nöroprotektif faktörler olan VEGF (vascular endotelial growth factor) ve eNOS ekspresyonunda artış saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda, atorvastatinin siyatik siniri kronik konstriksiyon zedelenmesinin neden olduğu nöroinflamasyona, nosisepsiyona karşı koruyabileceği ve nöroptotektif olduğu vurgulanmıştır. Atorvastatinin, periferik nöropatik ağrının tedavisi için yeni bir ajan sınıfı olabileceği belirtilmiştir.[153] Biz de çalışmamızda, periferik nöropatik ağrı modelinde H. Perforatum'un nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkisini göstermek için Chu ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde COX-2, iNOS, NFkB düzeylerine siyatik sinirde baktık ve H. Perforatum ekstresi ile tedavi sonrası bu parametrelerin düzeylerinde anlamlı baskılanma olduğu gösterdik. Onların çalışmasında nöroprotektif etki, VEGF ve eNOS düzeylerindeki artış ile gösterilirken bizim çalışmamızda apoptotik yolaklarda rol oynayan kaspaz-3, Bcl-2, Bax düzeylerindeki değişimler ile gösterilmiştir.

İnflamasyonda anahtar rol oynayan, çeşitli sitokinlerle ekspresyonu uyarılan NFkB pleitropik transkripsiyon faktörüdür; düşük düzey reaktif oksijen türleri ile yapımı uyarılırken antioksidanlarla yapımı baskılanmaktadır.[154,155] Nükleer faktör Kappa B akut, kronik inflamasyonun ve ağrı modülasyonunun patogenezinde rol alan bu genlerin promotor bölgelerine bağlanarak, fosfatidilkolin-spesifik fosfolipaz C, protein kinaz C, protein tirozin kinazlar ve mitojen-aktifleştirilmiş protein kinazlar, iNOS gibi önemli reaksiyonları yürüten enzimlerin gen ekspresyonunu uyarmaktadır.[156,157] Biz de çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak H. Perforatum ekstresi ile tedavi sonrasında farelerin siyatik sinir örneklerinde başta inflamatuvar olayları düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörü olan NFkB ekspresyonunu ve iNOS, COX-2 gibi önemli inflamatuvar reaksiyonları yöneten enzimlerin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını gösterdik. Böylece H. Perforatum'un antiinflamatuvar ve antioksidan özelliğini doğruladık.

Genovese ve ark., deneysel spinal kord hasarı oluşturulan farelerde Hypericum Perforatum'un nöroprotektif, antiinflamatuvar ve motor, histolojik iyileşme üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, H. Perforatum ekstresi oral yolla 30 mg/kg dozunda cerrahiden bir saat önce, altı saat sonra ve 10 güne kadar günlük uygulanmış, spinal kord hasarı oluşturulan ve H. Perforatum tedavisi alan grupta cerrahi gruba göre motor fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Spinal kordun doku düzeyindeki histolojik incelemesinde HP tedavisi altındaki grupta ödem ve myelin kaybının dolayısıyla spinal kord hasarının daha az olduğu ayrıca H. Perforatum'un spinal kord dokusunda TNF-α, nitrotirosin, poliadenozin difofat-riboz (PPAR), STAT-3(Signal transducers and activators of transcription), nötrofil infiltrasyon, NFkB aktivasyonu, apoptoz gibi inflamasyon ve doku hasarı belirteçlerinin düzeyini azalttığı gösterilmiştir.[158]

Uslusoy ve ark. sıçanlarda deneysel siyatik sinir hasarı sonrası beyin, kan ve kas dokusunda ortaya çıkan oksidatif, apoptotik ve sitokin değişiklikleri üzerine HP ekstresinin etkisi göstermeyi amaçladıkları çalışmalarında, H. Perforatum ekstresi gavaj yoluyla 30 mg/kg uygulanmış. Plazmada TNF-α, IL-1β ve IL-2 sitokinleri cerrahi sonrası artarken; H. Perforatum tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Kas dokusunda H. Perforatum tedavisi sonrası apoptotik yolaklarda görevli kaspaz-3, kaspaz-9 ve PARP (poliadenozin difofat-riboz polimeraz) seviyesinde azalma; plazma glutatyon peroksidaz, glutatyon, melatonin gibi antioksidanların seviyesinde artma görülmüştür. Çalışmanın sonucunda, H. Perforatum tedavisinin siyatik sinir hasarı ile uyarılan inflamatuvar, apoptotik ve oksidatif stres yolakları üzerinde baskılayıcı rol oynadığı belirtilmiştir. Ayrıca H. Perforatum'un siyatik sinir hasarı sonrası kan, beyin ve kas dokusunda aktif hale gelen bu yolaklara bağlı dokulardaki hasarın azaltılmasında ve geciktirilmesinde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır.[159] Yukarıda bahsedilen iki çalışmadan görüleceği üzere her iki çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde H. Perforatum'un oksidatif, apoptotik ve inflamatuvar yolaklar üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Uslusoy ve ark.'ları bizim çalışmamızda olduğu gibi farelerde siyatik sinir hasarı modelini kullanırken, Genovese ve ark.'ları sıçanlarda spinal kord hasarı modelini kullanmışlardır. Genovese ve ark.'ları bizim çalışmamızdan farklı olarak H. Perforatum'un inflamasyon ve apoptotik yolaklar

üzerine olan etkilerini göstermek için histopatolojik parametrelere de (hücre canlılığı, nötrofil infiltrasyonu, doku ödemi) bakmışlardır.

Apoptozis, sinyale bağlı fizyolojik bir intihar mekanizması olup hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki hassas dengeyi koruyarak homeostazı sağlamaktadır. Çeşitli sitokinler, kemoterapötikler, infeksiyöz ajanlar gibi birçok uyarı sonucu hücre ölümünü tetiklemektedir. Bu uyaranların dışında daha önce yapılan araştırmalarda, NO ve reaktif oksijen türlerine yanıt olarak farklı hücre hattında apoptoz indüksiyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir. NO aracılı hücre ölümünün mekanizmaları arasında eksitoksik mediatör salınımı, NMDA reseptör aktivasyonu, kalsiyum aşırı yüklenmesi ve kaspaz aktivasyonunu gösterilmektedir.[160] Apoptotik yolaklarda görevli birçok molekül bulunmaktadır. Bunlar arasında apoptozu uyaran kaspazlar ve Bax; apoptozu inhibe eden Bcl-2 yer almaktadır. H. Perforatum kanserli hücrelerde, Bcl-2 ekspresyonunun baskılanması, Bax ve kaspaz ekspresyonunun uyarılması dahil olmak üzere birçok mekanizmayla apoptotik ve antiproliferatif etki göstermektedir.[161,162,163] Buna karşın, sağlıklı dokularda ve hücrelerde antiapoptotik etki göstererek doku hasarını yavaşlatmakta ve nöroprotektif etki göstermektedir**.** H. Perforatum'un lenfositlerde Bcl-2 eksresyonunu arttırarak apoptozisi baskıladığı gösterilmiştir.[164] Daha önce yapılan çalışmalarda H. Perforatum'un deneysel spinal kord ve siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda dorsal kök ganglionlarında ve siyatik sinirde kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivitesini baskıladığı ve nöroprotektif olduğu gösterilmiştir.[141,165] Biz ise çalışmamızda, PSSL yöntemi ile oluşturulan nöropati sonucu kaspaz-3 ve Bax seviyelerinin arttığını; Bcl-2 seviyesinin ise azaldığını yani nöropati sonucu apoptotik yolakların aktive olduğunu düşündüren sonuçlar elde ettik. Nöropati oluşturulup H. Perforatum ekstresi verilen grupta farelerin siyatik sinir örneklerinde kaspaz-3 ve Bax seviyesinin azaldığı; Bcl-2 seviyesinin ise arttığını yani H. Perforatum'un apoptotik yolakların aktivasyonunu azaltarak nöroprotektif etki gösterdiğini saptadık. Literatürde siyatik sinir hasarı oluşturulan farelerde hem apoptotik kaspaz-3, Bax ve hem de antiapoptotik Bcl-2 seviyeleri arasındaki ilişkiyi siyatik sinir düzeyinde inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hypericum Perforatum ve yapısındaki aktif bileşikler ağrı modülasyonunu etkileyerek antinosiseptif etki göstermektedirler. Protein kinaz C (PKC) ağrı modülasyonunda, STAT-1, NFkB ve CREB (Cyclic AMP response element binding

protein) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu üzerinden önemli rol oynamaktadır. NO, PKC ε ve γ izoformlarının ekspresyonunu ve fosforilasyonunu arttırarak PKC aktivasyonuna neden olmaktadır. Hypericin, NO ile uyarılan nosiseptif hipersensitivitesini PKC inhibisyonu yoluyla engelleyerek supraspinal düzeyde ağrı modülasyonunda görev almaktadır.[166] H. Perforatum'un, nöropatik ağrı oluşturulan hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda opioid analjezik olan morfinin analjezik etkisini özellikle PKC inhibisyonu yoluyla potansiyalize ettiği ayrıca tek başına nöropatik ağrı modellerinde belirgin antinosiseptif etki gösterdiği görülmüştür.[19,167] Ayrıca TNF-α inhibisyonu veya nötralizasyonu ile siyatik sinir hasarı oluşturulan hayvan modellerinde allodini ve hiperaljezide azalma gösterilmiştir.[168,169] Literatürde NFkB inhibitörü olan antioksidan özellikteki pirolidinditiokarnamatın intratekal olarak uygulanması sonrası siyatik sinir hasarı ile indüklenen bir nöropatik ağrı modelinde sıçanlarda allodiniyi hafiflettiği gösterilmiştir.[170] Yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi biz de, çalışmamızda H. Perforatum ekstresinin antinosiseptif etkisi olduğunu gösterdik. Bu etkinin oluşmasında belirtilen potansiyel mekanizmaların rolü olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında; nöropatinin ve kullanılan H. Perforatum'un etki ve yan etkilerinin daha detaylı değerlendirilebileceği davranışsal testlerin bakılamaması, H. Perforatum'un etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilememesi ve H. Perforatum ekstresi ile sağlanan nosisepsiyonda rol oynadığı daha önce yapılan çalışmalarla gösterilen PKC inhibisyonunun bakılmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, deneysel PSSL oluşturulan hayvan modelinde H. Perforatum tedavisinin plazma ve siyatik sinirde oksidatif, inflamatuvar, apoptotik ve sitokin değişikliklerini iyileştirdiği ve bu durumun siyatik sinir hasarının ve komplikasyonlarının ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir. Bu bulgular H. Perforatum'un nöroprotektif etkisine ışık tutmaktadır. Bu çalışma, fare modelinde siyatik sinir hasarı ile uyarılan apoptozis, oksidatif hasar, sitokin üretimi, inflamasyon ve nosisepsiyon üzerine H. Perforatum'un etkinliğini bu parametrelerin tümünü birarada inceleyerek gösteren ilk deneysel çalışmadır. Bu ve benzeri çalışmaların, ağrı ve inflamasyon tedavisinde kullanılan diğer bitkisel ajanlarda olduğu gibi, ileride yapılacak klinik çalışmalar sonucunda günlük pratikte sık rastlanılan siyatik sinir kaynaklı

nöropatik ağrı patolojilerinin tedavisinde H. Perforatum'un daha az yan etki profili ve daha fazla hasta uyumu ile kullanılabilmesinin yolunu açacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, PSSL yöntemiyle oluşturduğumuz deneysel periferik nöropati modelinde H. Perforatum ekstresinin, plazma ve siyatik sinirde oksidatif, inflamatuvar, apoptotik yolaklar üzerinden nöroprotektif ve antinosiseptif etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında;

1. Parsiyel siyatik sinir hasarı sonrası farelerin soğuk plaka latanslarında azalma ile soğuk allodini gösterildi.
2. Hypericum Perforatum ekstresi ile tedavi sonrası farelerin soğuk plaka latanslarında yükselme olduğu saptandı. Böylece H. Perforatum'un periferik nöropati modelinde antinosiseptif etki gösterdiği gözlendi.
3. Hypericum Perforatum ekstresinin, PSSL sonrası plazmada artan TNF-α ve IL-6 düzeylerini azalttığı saptandı.
4. İnflamatuvar ve oksidatif yolaklarda rol oynayan iNOS, Fosfolipaz A_2, COX-2 ve NFkB siyatik sinir düzeylerinin H. Perforatum ekstresi ile tedavi sonrası azaldığı gösterildi. Böylece H. Perforatum'un antiinflamatuvar ve antioksidatif etkisi desteklendi.
5. Siyatik sinir Fosfolipaz A_2 düzeyinde cerrahi sonrası artış saptandı. Ancak H. Perforatum ekstresi ile tedavi sonrası anlamlı düzeyde azalma gözlenmedi.
6. Parsiyel siyatik sinir hasarı ile oluşan periferik nöropatide siyatik sinir kaspaz-3 ve Bax seviyelerinde artış ile Bcl-2 seviyesinde azalma sonucunda apoptotik yolaklardaki aktivasyon gösterildi.
7. Hypericum Perforatum ekstresinin siyatik sinir kaspaz-3 ve Bax düzeylerinde azalma, Bcl-2 düzeylerinde artış sağlayarak antiapoptotik ve nöroprotektif etkisi saptandı.
8. Elde edilen sonuçlar, nöropatik ağrı mekanizmasıyla ilgili ve tedavisine yardımcı olabilecek ilaçlar hakkındaki araştırmalara katkıda bulunacaktır.
9. H. Perforatum'un daha az yan etki profili ve daha fazla hasta uyumu ile ileride yapılacak klinik çalışmalar sonucunda günlük pratikte sık rastlanılan siyatik sinir kaynaklı nöropatik ağrı patolojilerinin tedavisinde kullanılabilmesinin yolunu açacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Merskey H, Bogduk N.** Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. Merskey, Bogduk N, Eds. *Classification of Chronic Pain, IASP Task Force on Taxonomy,* Seattle: WA: IASP Press, **1994:** 209-214.

2. **Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J.** Neuropathic pain redefination anda grading system for clinical and research purposes. *Neurology* **2008;** 1630-5.

3. **Cruccu G, Truini A.** A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther* **2017;** 6(1):35-42.

4. **Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C.** Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* **2008;** 136(3):380-7.

5. **Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N.** Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* **2014;** 155(4):654-62.

6. **Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN.** Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* **2017;** 3:17002.

7. **Toth C, Lander J, Wiebe S.** The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. *Pain Med* **2009;** 10(5):918-29.

8. **Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, van Nooten FE.** Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* **2015;** 109:215-25.

9. **Hall GC.** Epidemiology and treatment of neuropathic pain. *The UK Primary Care Perspective Pain* **2006;** 122:156-62.

10. **Argoff CE.** The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain* **2007;** 23(1):15-22.

11. **Binder A, Baron R.** The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Dtsch Arztebl Int* **2016;** 113(37):616-25.

12. **Forouzanfar F, Hosseinzadeh H.** Medicinal herbs in the treatment of neuropathic pain: a review. *Iran J Basic Med Sci* **2018;** 21(4):347-358.

13. **Li JW-H, Vederas JC.** Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science* **2009;** 325:161–165.

14. **Boyd A, Bleakley C, Gill C, McDonough S, Hurley DA, Bell P, et al.** Herbal medicinal products or preparations for neuropathic pain and fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* **2013.**

15. **Garg G, Adams JD.** Treatment of neuropathic pain with plant medicines. *Chin J Integr Med* **2012;** 18:565–570.

16. **Shakya P, Marslin G, Siram K, Beerhues L, Franklin G.** Elicitation as a tool to improve the profiles of high-value secondary metabolites and pharmacological properties of Hypericum perforatum. *J Pharm Pharmacol* **2019;** 71(1):70-82.

17. **Linde K, Berner MM, Kriston L.** St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* **2008;** (4):CD000448.

18. **Galeotti N, Maidecchi A, Mattoli L, Burico M, Ghelardini C.** St. John's Wort seed and feverfew flower extracts relieve painful diabetic neuropathy in a rat model of diabetes. *Fitoterapia* **2014;** 92:23-33.

19. **Galeotti N, Farzad M, Bianchi E, Ghelardini C.** PKC-mediated potentiation of morphine analgesia by St. John's Wort in rodents and humans. *J Pharmacol Sci* **2014;** 124(4):409-17.

20. **Galeotti N.** Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *J Ethnopharmacol* **2017;** 200:136-146.

21. **Ellis A, Bennett DL.** Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth* **2013;** 111(1):26-37.

22. **Kiasalari Z, Baluchnejadmojarad T, Roghani M.** Hypericum Perforatum Hydroalcoholic Extract Mitigates Motor Dysfunction and is Neuroprotective in Intrastriatal 6-Hydroxydopamine Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol* **2016;** 36(4):521-30.

23. **Nazıroğlu M, Sahin M, Ciğ B, Aykur M, Erturan I, Ugan Y.** Hypericum perforatum modulates apoptosis and calcium mobilization through voltage-gated and TRPM2 calcium channels in neutrophil of patients with Behcet's disease. *J Membr Biol* **2014;** 247(3):253-62.

24. **Naziroglu M, Kutluhan S, Ovey IS, Aykur M, Yurekli VA.** Modulation of oxidative stress, apoptosis, and calcium entry in leukocytes of patients with multiple sclerosis by Hypericum perforatum. *Nutr Neurosci* **2014;** 17(5):214-21.

25. **Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW.** Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews* **2001;** 53:597-652.

26. **Mogil JS, Davis KD, Derbyshire SW.** The necessity of animal models in pain research. *Pain* **2010;** 151:12–17.

27. **Merskey H, Albe Fessard D, Bonica JJ, Carmon A, Dubner R, Kerr FWL, Lindblom U, Mumford JM, Nathan PW, Noordenbos W, Pagni CA, Renaer MJ, Sternbach RA, Sunderland S.** Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* **1979;** 6:249–52.

28. **Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S.** Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep* **2018;** 3(2):e634.

29. **Demir H.** FTR'de ağrı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Derg* **2011;** 2011; 4(3):1-5.

30. **Perl E.** Pain mechanisms: A commentary on concepts and issues. *Progress in Neurobiology* **2011;** 94: 20–38.

31. **William DW Jr.** The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev* **2007;** 55(2):297-313.

32. **Beaulieu P, Rice ASC.** Applied physiology of nociception. In: Rowbotham DJ, Macintyre PE, Eds. *Acute Pain*. London: Arnold, **2003:** 3-16.

33. **Das V.** An introduction to pain pathways and pain "targets". *Prog Mol Biol Transl Sci* **2015;** 131:1-30.

34. **Guindon J, Hohmann AG.** Pain: mechanisms and measurement. G.G. Berntson and J.T. Cacioppo, Eds. *Handbook of Neuroscience for the Behavioral Science.* Vol 1, United States of America: John Wiley & Sons, **2009:** 635-658.

35. **Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C.** Mechanisms of neuropathic pain. *EurNeuropsychopharmacol* **2012;** 22(2):81-91.

36. **Marchand, S.** The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am* **2008;** 34 (2):285-309.

37. **Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D.** Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* **2009;** 139 (2):267-284.

38. **Stanos SP, Tyburski MD, Harden RN.** Kronik ağrının tedavisi. In: Braddom LR, Eds. (Akalın E, Sarıdoğan M, çeviri Eds.), *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 3. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2010:951-83.

39. **Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P,Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JW, Wang SJ.** A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015; 156(6):1003-7.

40. **Baron R.** Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* **2010;** 9:807-19.

41. **Jensen TS, BaronR, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD.** A new definition of neuropathic pain. *Pain* **2011;** 152:2204–5.

42. **Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD.** EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* **2010;** 17(8):1010-8.

43. **Smith BH, Torrance N.** Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep* **2012;** 16(3):191-8.

44. **Finan PH, BuenaverLF, BoundsSC, HussainS, ParkRJ, HaqueUJ, Campbell CM, Haythornthwaite JA, Edwards RR, Smith MT.** Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis Rheum* **2013;** 65:363–72.

45. **French HP, Smart KM, Doyle F.** Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum***2017;** 47(1):1-8.

46. **Garip Y, Eser F, Kiliçarslan A, Bodur H.** Prevalence of neuropathic pain in Rheumatic disorders: association with disease a ctivity, functional status and Quality of life. *Arch Rheumatol* **2015;** 30:231–7.

47. **Treede RD.** Peripheral and Central Mechanisms of Neuropathic Pain. In: Dworkin RH, McArthur JC, Simpson DM, Eds**.** *Neuropathic Pain: Mechanisms, Diagnosis and Treatment.* New York: Oxford University Press, **2012:** 14-21.

48. **Berker E.** Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* **2005;** 51 (Özel Ek A):1-5.

49. **Baron R, Binder A, Wasner G.** Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* **2010;** 9(8):807-19.

50. **Scholz J, Woolf CJ.** The neuropathic pain triad: neurons,immune cells and glia. *Nat Neurosci* **2007;** 10:1361–68.

51. **Han HC, Lee DH, Chung JM**. Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model. *Pain* **2000;** 84(2-3):253-61.

52. **Schaible HG.** Peripheral and central mechanisms of pain generation. Stein C, Eds. *Analgesia.* Leipzig: Springer, **2006:** 3-28.

53. **Lai J, Hunter JC, Porreca F**. The role of voltage-gated sodiumchannels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol* **2003;** 13:291–97.

54. **Bahia PK, Suzuki R, Benton DC, Jowett AJ, Chen MX, Trezise DJ, Dickenson AH, Moss GW.** A functional role for small-conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes. *J Neurosci* **2005;** 25:3489–98.

55. **Raja S, Abatzis, V, Frank, SM**. Role of alpha-adrenoreceptors in neuroma pain in amputees. *Anesthesiology* **1998;** 89:1083-4.

56. **Choi B, Rowbotham MC.** Eff ect of adrenergic receptor activation onpost-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain* **1997;** 69:55–63.

57. **Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs P, Meyer RA, Campbell JN.** Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* **2000;** 88:161–68.

58. **McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M.** Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* **1993;** 363:543–46.

59. **Campbell JN, Meyer RA**. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* **2006;** 52(1):77-92.

60. **Watkins LR, Maier SF.** Neuropathic pain: The immune connection, *Pain Clinical Updates* **2004;** XII(1):1-4.

61. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial proinflamatory cytokines mediate exaggerated pain states:implications for clinical pain, *Adv Exp Med Biol* **2003;** 521:1-21.

62. **Claudia S, Schöfers M.** Mechanism of neuropathic pain the role of cytokines. *Drug Dis Today, Dis Mech* **2004;** 1(4):441-48.

63. **Leung L, Cahill CM.** TNF-alpha and neuropathic pain-a review. *J Neuroinflammation* **2010;** 7:27.

64. **Hung AL, Lim M, Doshi TL.** Targeting cytokines for treatment of neuropathic pain. *Scand J Pain* **2017;** 17:287-93.

65. **Myers RR, Campana WM, Shubayev VI.** The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today* **2006;** 11(1-2):8-20.

66. **Ultenius C, Linderoth B, Meyerson BA, Wallin J.** Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence ofneuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett* **2006;** 399: 85–90.

67. **Hains BC, Saab CY, Klein JP, Craner MJ, Waxman SG**. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neuronscontributes to pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* **2004;** 24:4832–39.

68. **Finnerup NB, Jensen TS.** Spinal cord injury pain—mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* **2004;** 11:73–82.

69. **Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E**. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cordinjury. *Brain* **2008;** 131:2387–400

70. **Jaggi AS, Singh N**. Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Brain Res* **2014;** 1381:187-201.

71. **Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ.** Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superfi cial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* **2002;** 22:6724–31.

72. **Baron R.** Mechanisms of disease: neuropathic pain-a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* **2006;** 2(2):95-106.

73. **Freynhagen R, Bennett MI.** Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* **2009;** 339:3002.

74. **Head KA.** Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev* **2006;** 11(4):294-329.

75. **Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M.** Drug-induced peripheralneuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **2014;** 115(2):185-92.

76. **Jensen TS, Finnerup NB.** Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* **2014;** 13:924–35.

77. **Jensen ST.** Classification of neuropathic pain syndromes based on symptoms and signs. In: Cervero F, Jensen TS, Eds. *Handbook of Clinical Neurology*. 81. Ed, Amsterdam: Elsevier BV, **2006:** 517-26.

78. **Beggs S, Salter MW.** Neuropathic pain: symptoms, models, and mechanisms. *Drug Develop Res* **2006;** 67(4)289–301.

79. **Meyer HP.** Neuropathic pain - current concepts. *SA Fam. Pract* **2008;** 50(3)40-49.

80. International Association for the Study of Pain Taxonomy.Erişim: (http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576) 2011.Erişim tarihi: 15.01.2014

81. **Baron R.** Peripheral neuropathic pain: From mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* **2000;** 16:12–20.

82. **Jensen TS.** The clinical picture of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology* **2001;** 429:1-11.

83. **Koc R, Erdemoglu AK.** Validity and reliability of the Turkish Self-administeredLeeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) questionnaire. *Pain Med* **2010;** 11(7):1107-14.

84. **Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G.** Turkish Version of the painDETECT Questionnaire in the Assessment of Neuropathic Pain: A Validity and Reliability Study. *Pain Med* 2013.

85. **Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M.** Results of the Leedsassessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validationstudy. *J Pain* **2004;** 5(8):427-32.

86. **Unal ÇI, Sarioglu AS, Evcik D.** A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability ofthe Turkish version of DN4. *J Pain* **2010;** 11(11):1129-35.

87. **Attal N, Bouhassira D, Baron R.** Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol* **2018;** 17(5):456-466.

88. **Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD.** NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* **2011;** 152(1):14-27.

89. **Watson JC, Dyck PJ.** Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosisand Symptom Management. *Mayo Clin Proc* **2015;** 90(7):940-51.

90. **Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN.** Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* **2017.**

91. **Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies.** EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* **2010;** 17:1113.

92. **Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Forster PK, Sessle BJ, Squire P, Stinson J, Taenzer P, Velly A, Ware MA, Weinberg EL, Williamson OD; Canadian Pain Society.** Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* **2014;** 19(6):328-35.

93. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* **2013.**

94. **Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M.** Pharmacotherapy forneuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* **2015;** 14(2):162-73.

95. **Baytop T.** Türkiye'de Bitkiler ile tedavi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınlar**, 1999.**

96. **Davis PH.** Flora of Turkey and The East Aegean Islands. Vol. 11, Edinburgh: University Press, **2000.**

97. **Di Carlo G, Borrelli F, Ernst, E, Izzo AA.** St John's wort: prozac from the plant kingdom. *Trends in Pharmacological Sciences* **2001;** 22(6):292–297.

98. **Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF.** St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability—an update. *Life Sciences* **2002;** 70(26):3077–96.

99. **Medina MA, Martínez-Poveda B, Amores-Sánchez MI, Quesada AR.** Hyperforin: more than an antidepressant bioactive compound? *Life Sci* **2006;** 79(2):105-11.

100. **Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD.** St John's wort (Hypericum perforatum L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* **2001;** 53(5):583-600.

101. **Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St.** John's wort (Hypericum perforatum): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology (Berl)* **2001;** 153(4):402-14.

102. **Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF.** St. John's wort and depression: efficacy,safety and tolerability-an update. *Life Sci* **2002 May;** 70(26):3077-96.

103. **Zirak N, Shafiee M, Soltani G, Mirzaei M, Sahebkar A.** Hypericum perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidenceand potential mechanisms of action. *J Cell Physiol* **2018.**

104. **Butterweck V, Schmidt M.** St. John's wort: role of active compounds for itsmechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr* **2007;** 157(13-14):356-61.

105. **Mennini T, Gobbi M.** The antidepressant mechanism of Hypericum perforatum. *Life Sci* **2004;** 75(9):1021-7.

106. **Zou Y, Lu Y, Wei D.** Antioxidant activity of a flavonoid-rich extract of Hypericum perforatum L. in vitro. *J Agric Food Chem* **2004;** 52(16):5032-9

107. **Oliveira AI, Pinho C, Fonte P, Sarmento B, Dias ACP.** Development, characterization, antioxidant and hepatoprotective properties of poly(Ɛ-caprolactone) nanoparticles loaded with a neuroprotective fraction of Hypericum perforatum. *Int J Biol Macromol* **2018;** 110:185-196.

108. **Albert D, Zundorf I, Dingermann T, Muller WE, Steinhilber D, Werz O.** Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxigenase-1 and 5- lipoxigenase. *Biochem pharmacol* **2002;** 64:1767-75.

109. **Koeberle A, Rossi A, Bauer J, Dehm F, Verotta L, Northoff H, Sautebin L, Werz O.** Hyperforin, an Anti-Inflammatory Constituent from St. John's Wort, Inhibits Microsomal Prostaglandin E(2) Synthase-1 and Suppresses Prostaglandin E(2) Formation in vivo. *Front Pharmacol* **2011;** 2:7.

110. **Hammer KD, Hillwig ML, Solco AK, Dixon PM, Delate K, Murphy PA, Wurtele ES, Birt DF.** Inhibition of prostaglandin E (2) production by anti-inflammatory Hypericum perforatum extracts and constituents in RAW264.7 mouse macrophage cells. *J Agric Food Chem* **2007;** 55:7323–31.

111. **Raso GM, Pacilio M, Di Carlo G, Esposito E, Pinto L, and Meli R**. In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of Echinacea purpurea and Hypericum perforatum. J *Pharm Pharmacol* **2002;** 54:1379–1383.

112. **Raso GM, Meli R, Di Carlo G, Pacilio M, and Di Carlo R**. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A. *1. Life Sci* **2001;** 68:921–31.

113. **Bork PM, Bacher S, Schmitz ML, Kaspers U, Heinrich M.** Hypericin as a non-antioxidant inhibitor of NF-kappa B. *Planta Med* **1999;** 65(4):297-300.

114. **V, Singh PN, Bhattacharya SK.** Anti-inflammatory and analgesic activityof Indian Hypericum perforatum L. *Indian J Exp Biol* **2001;** 39(4):339-43.

115. **Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A.** A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L. *J Ethnopharmacol* **2010;** 131(3):511-21.

116. **Kleemann B, Loos B, Scriba TJ, Lang D, Davids LM.** St John's Wort (Hypericum perforatum L.) photomedicine: hypericin-photodynamic therapy induces metastatic melanoma cell death. *PLoS One* **2014;** 9(7):e103762.

117. **Martinez PB, Quesada AR, Medina MA.** Hyperforin, a bioactive compound of St. John's wort, is a new inhibitor of angiogenesis targeting several key steps of the process. *International Journal of Cancer* **2005;** 117(5):775–80.

118. **Gómez del Rio MA, Sánchez-Reus MI, Iglesias I, Pozo MA, García-Arencibia M, Fernández-Ruiz J, García-García L, Delgado M, Benedí J.** Neuroprotective Properties of Standardized Extracts of Hypericum perforatum on Rotenone Model of Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **2013;** 12(5):665-79.

119. **Nayak SB, Isik K, Marshall JR.** Wound-Healing Potential of Oil of Hypercium perforatum in Excision Wounds of Male Sprague Dawley Rats. *Adv Wound Care (New Rochelle)* **2017;** 6(12):401-406.

120. **Schempp CM, Windeck T, Hezel S, Simon JC.** Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream – a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomed* **2003;** 10:31–7.

121. **Hosseinzadeh H, Karimi GR, Rakhshanizadeh M.** Anticonvulsant effect of Hypericum perforatum: role of nitric oxide. *J Ethnopharmacol* **2005;** 98(1-2):207-8.

122. **Yeşilada E, Gürbüz İ, Shibata H.** Screening of Turkish antiulcerogenic folk remedies for anti-Helicobacter pylori activity. *J Ethnopharmacol* **1999;** 66:289–93.

123. **Yeşilada E, Gürbüz İ.** Evaluation of the antiulcerogenic effect of the flowering herbs of Hypericum perforatum L. *J Fac Pharm Gazi* **1998;** 15 (2):77-83.

124. **Seltzer Z, Dubner R, Shir Y.** A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* **1990;** 43:205–18.

125. **Malmberg AB, Basbaum AI.** Partial sciatic nevre injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates. *Pain* **1998;** 76:215-22.

126. **Nahrstedt A, Butterweck V.** Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry* **1997;** 30(2)129-134.

127. **Erdelmeier CAJ.** Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of Hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry* **1998;** 31:2–6.

128. **Bennet GJ, Xie YK.** A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* **1988;** 33:87-107.

129. **Decosterd I, Woolf CJ.** Spared nevre injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* **2000;** 87:149-58.

130. **Andrew J Allchorne, Daniel C Süpürge, Clifford J Woolf**. Detection of cold pain, cold allodynia and cold hyperalgesia in freely behaving rats. *Mol Pain* **2005;** 1.

131. **Jaggi AS, Jain V, Singh N.** Animal models of neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol* **2011;** 25(1):1-28.

132. **Kumar A, Kaur H, Singh A.** Neuropathic Pain models caused by damage to central or peripheral nervous system. *Pharmacol Rep* **2018;** 70(2):206-16.

133. **Gruol DL, Nelson TE.** Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system. *Mol Neurobiol* **1997;** 15(3):307-39.

134. **Campbell IL, Abraham CR, Masliah E, Kemper P, Inglis JD, Oldstone MB, Mucke L.** Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1993;** 90(21):10061-5.

135. **Zendedel A, Gharibi Z, Anbari K, Abbaszadeh A, Khayat ZK, Khorramabadi RM, Soleymaninejad M, Gholami M.** Selenium Ameliorate Peripheral Nerve Ischemic-Reperfusion Injury via Decreased TNF-α. *Biol Trace Elem Res* **2017;** 176(2):328-37.

136. **Aggarwal BB.** Tumour necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF-kappaB. *Ann Rheum Dis* **2000;** 59(1):i6-16.

137. **Menegazzi M, Paola RD, Mazzon E, Muia C, Genovese T,Crisafulli C, Suzuki H, Cuzzocrea S.** Hypericum perforatum attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice. *Free Radic Biol Med* **2006;** 40:740 – 53.

138. **Fiebich BL, Hollig A, and Lieb K**. Inhibition of substance P-induced cytokine synthesis by St. John's wort extracts. *Pharmacopsychiatry* **2001;** 34(1):26-28.

139. **Hu ZP, Yang XX, Chan SY, Xu AL, Duan W, Zhu YZ, Sheu FS, Boelsterli UA, Chan E, Zhang Q, Wang JC, Ee PL, Koh HL, Huang M, Zhou SF.** St. John's wort attenuates irinotecan-induced diarrhea via down-regulation of intestinal pro-inflammatory cytokines and inhibition of intestinal epithelial apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* **2006;** 216:225–37.

140. **Gobbi M, Moia M, Funicello M, Riva A, Morazzoni P, Mennini T.** In vitro effects of the dicyclohexylammonium salt of hyperforin on interleukin-6 release in different experimental models. *Planta Med* **2004;** 70(7):680-2.

141. **Uslusoy F, Nazıroğlu M, Çiğ B.** Inhibition of the TRPM2 and TRPV1 Channels through Hypericum perforatum in Sciatic Nerve Injury-induced Rats Demonstrates their Key Role in Apoptosis and Mitochondrial Oxidative Stress of Sciatic Nerve and Dorsal Root Ganglion. *Front Physiol* **2017;** 8:335.

142. **Hammer KD, Hillwig ML, Neighbors JD, Sim YJ, Kohut ML, Wiemer DF, Wurtele ES, Birt DF.** Pseudohypericin is necessary for the light-activated inhibition of prostaglandin E2 pathways by a 4 component system mimicking an Hypericum perforatum fraction. *Phytochemistry* **2008;** 69(12):2354-62.

143. **Kim HR, Pham HT, Ziboh VA.** Flavonoids differentially inhibit guinea pig epidermal cytosolic phospholipase A2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* **2001;** 65(5-6):281-6.

144. **Parente L.** Pros and cons of selective inhibition of cyclooxygenase-2 versus dual lipoxygenase/cyclooxygenase inhibition: is two better than one? *J Rheumatol* **2001;** 28(11):2375-82.

145. **Kleinert H, Boissel JP, Schwarz PM, and Fo¨rstermann U**. Regulation of the expression of nitric oxide synthase isoforms, in Nitric Oxide. Ignarro LJ, Eds. *Nitric Oxide Biology and Pathobiology*. New York: Academic Press, **2000:** 105–128.

146. **McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, Fearon U.** Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med* **2018;** 125:15-24.

147. **Di Rosa M, Ialenti A, Ianaro A, Sautebin L.** Interaction between nitric oxide and cyclooxygenase pathways. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **1996;** 54:229–38.

148. **Corbett JA, Kwon G, Turk J, McDaniel ML.** Interleukin-1b induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: activation of cycloxygenase by nitric oxide. *Biochemistry* **1993;** 32:13767–70.

149. **Kawabata A, Manabe S, Manabe Y, Takagi H.** Effect of topical administration of L-arginine on formalin-induced nosiception in the Mouse: a dual role of peripherally formed NO in pain modulation. *Br J Pharmacol* **1994;** 112(2):547-50

150. **Aley KO, McCarter G, Levine JD.** Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. *J Neurosci* **1998;** 18:7008–14.

151. **Duarte ID, dos Santos IR, Lorenzetti BB, Ferreira SH.** Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. *Eur J Pharmacol* **1992;** 217:225–27.

152. **Duarte ID, Lorenzetti BB, Ferreira SH.** Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol* **1990;** 186:289–93.

153. **Chu LW, Chen JY, Yu KL, Cheng KI, Wu PC, Wu BN.** Neuroprotective and anti-inflammatory activities of atorvastatin in a rat chronic constriction injury model. *Int J Immunopathol Pharmacol* **2012;** 25(1):219-30.

154. **Schwartz MD, Moore EE, Moore FA, Shenkar R, Moine P, Haenel JB, Abraham E.** Nuclear factor-kappa B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* **1996;** 24(8):1285-92.

155. **Shih RH, Wang CY, Yang CM.** NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Front Mol Neurosci* **2018;** 8:77.

156. **Bowie A, O'Neill LA.** Oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochem Pharmacol* **2000;** 59(1):13-23.

157. **Xie QW, Kashiwabara Y, Nathan C.** Role of transcription factor NF-kappa B/Rel in induction of nitric oxide synthase. *J Biol Chem* **1994;** 269(7):4705-8.

158. **Genovese T, Mazzon E, Menegazzi M, Di Paola R, Muià C, Crisafulli C, Bramanti P, Suzuki H, Cuzzocrea S.** Neuroprotection and enhanced recovery with hypericum perforatum extract after experimental spinal cord injury in mice. *Shock* **2006;** 25(6):608-17.

159. **Uslusoy F, Nazıroğlu M, Övey İS, Sönmez TT.** Hypericum perforatum L. supplementation protects sciatic nerve injury-induced apoptotic, inflammatory and oxidative damage to muscle, blood and brain in rats. *J Pharm Pharmacol* **2019;** 71(1):83-92.

160. **Leist M, Volbracht C, Kühnle S, Fava E, Ferrando-May E, Nicotera P.** Caspase-mediated apoptosis in neuronal excitotoxicity triggered by nitric oxide. *Mol Med* **1997;** 3(11):750-64.

161. **Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, Kersten A, Kiss J, Termeer CC, Gilb B, Kaufmann T, Borner C, Sleeman JP, Simon JC.** Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* **2002;** 21(8):1242-50.

162. **Donà M, Dell'Aica I, Pezzato E, Sartor L, Calabrese F, Della Barbera M, Donella-Deana A, Appendino G, Borsarini A, Caniato R, Garbisa S.** Hyperforin inhibits cancer invasion and metastasis. *Cancer Res* **2004;** 64(17):6225-32.

163. **You MK, Kim HJ, Kook JH, Kim HA.** St. John's Wort Regulates Proliferation and Apoptosis in MCF-7 Human Breast Cancer Cells by Inhibiting AMPK/mTOR and Activating the Mitochondrial Pathway. *Int J Mol Sci* **2018;** 19(4).

164. **Di Carlo G, Nuzzo I, Capasso R, Sanges MR, Galdiero E, Capasso F, Carratelli CR.** Modulation of apoptosis in mice treated with Echinacea and St. John's wort. *Pharmacol Res* **2003;** 48(3):273-7.

165. **Özdemir ÜS, Nazıroğlu M, Şenol N, Ghazizadeh V.** Hypericum perforatum Attenuates Spinal Cord Injury-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in the Dorsal Root Ganglion of Rats: Involvement of TRPM2 and TRPV1 Channels. *Mol Neurobiol* **2016;** 53(6):3540-51.

166. **Galeotti N, Ghelardini C.** Reversal of NO-induced nociceptive hypersensitivity, by St. John's wort and hypericin: NF-κB, CREB and STAT1 as molecular targets. *Psychopharmacology (Berl)* **2013;** 227(1):149-63.

167. **Sanna MD, Ghelardini C, Galeotti N.** St. John's Wort Potentiate santi-Nociceptive Effects of Morphine in Mice Models of Neuropathic Pain. *Pain Med* **2017;** 18(7):1334-43.

168. **Sommer C, Schäfers M, Marziniak M, Toyka KV.** Etanercept reduces hyperalgesia in experimental painful neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* **2001;** 6(2):67-72.

169. **Sorkin LS, Doom CM.** Epineurial application of TNF elicits an acute mechanical hyperalgesia in the awake rat. *J Peripher Nerv Syst* **2000;** 5(2):96-100.

170. **Ledeboer A, Gamanos M, Lai W, Martin D, Maier SF, Watkins LR, Quan N.** Involvement of spinal cord nuclear factor kappaB activation in rat models of proinflammatory cytokine-mediated pain facilitation. *Eur J Neurosci* **2005;** 22(8):1977-86.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Toplantı Tarihi	Toplantı Yeri	Oturum Başkanı
6	20.06.2017	Ç.Ü.-SABİDAM	Prof. Dr. Ergin ŞİNGİRİK

KARAR NO 1– Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nda Öğretim Görevlisi Prof.Dr.Erkan KOZANOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olarak yürütmesi öngörülen, **"Hypericum Perforatum Ekstraktının Nöropati Üzerinde Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması"** başlıklı proje, araştırma etiği yönünden değerlendirildi; toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN — Prof. Dr . Ergin ŞİNGİRİK
Araştırmacı Uzman Üye
Farmakoloji A.B.D. Öğretim Üyesi

ÜYELER — Doç. Dr. Yusuf Kenan DAĞLIOĞLU
Veteriner Hekim
ÇÜTF-DETAUM Müdürü

Prof. Dr. Fatih KÖKSAL
Araştırmacı Uzman Üye
Mikrobiyoloji A.B.D. Öğretim Üyesi — Katılamadı

Prof. Dr. Mustafa EMRE
Araştırmacı Uzman Üye
Biyofizik A.B.D. Öğretim Üyesi

Prof .Dr.Gülşah SEYDAOĞLU
Araştırmacı Uzman Üye
Biyoistatistik A.B.D. Öğretim Üyesi — Katılamadı

Doç. Dr. Selim KADIOĞLU
Tıp Etiği Uzmanı Üye
Deontoloji ve Tıp Tarihi A.B.D. Öğretim Üyesi — Katılamadı

Doç. Dr. Bertan YILMAZ
Araştırmacı Uzman Üye
Tıbbi Biyoloji A.B.D. Öğretim Üyesi

Av. Hasan SOYLU
Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi
[Meslek Dışı ve Kurum Dışı Üye]

Sezgin KERTMEN
Sivil Üye
[Meslek Dışı ve Kurum Dışı Üye]

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:** Aylin SARIYILDIZ
Doğum Tarihi ve Yeri	**:** 15.01.1989/ Seyhan
Medeni Durumu	**:** Evli
Adres	**:** Gürsel Paşa Mah. 75497 sokak İlkkahraman Consept Apartmanı A Blok 9/18 Seyhan/ ADANA
Telefon	**:** 0 530 582 54 30
E-mail	**:** aylingoksen@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	**:** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mezuniyet Derecesi	**:** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 6.lığı
Görev Yerleri	**:** Tarsus Devlet Hastanesi
Dernek Üyelikleri	**:** Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği
Yabancı Dil(ler)	**:** İngilizce