

**SİNİR HASARI İLE İNDÜKLENEN NÖROPATİK  
AĞRI TEDAVİSİNDE RUTİN-PREGABALİN  
KOMBİNASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Gülsüm HELVACI**

**Eskişehir 2025**

**SİNİR HASARI İLE İNDÜKLENEN NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİNDE  
RUTİN-PREGABALİN KOMBİNASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Gölsüm HELVACI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Farmakoloji Ana Bilim Dalı**

**Tezli Yüksek Lisans Programı**

**Danışman: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ**

**TÜRKMEN**

**Anadolu**

**Üniversitesi**

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**

**Haziran, 2025**

**Eskişehir**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

**Gülsüm HELVACI'nın "Sinir Hasarı İle İndüklenen Nöropatik Ağrı Tedavisinde Rutin-Pregabalin Kombinasyonunun Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 13 Haziran 2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalı Farmakoloji Programında, Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.**

### İmza

**Üye (Danışman) :** Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ  
TÜRKMEN

**Üye :** Prof. Dr. Rana ARSLAN

**Üye :** Prof. Dr. Feride Sena SEZEN

**Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN**  
**Anadolu Üniversitesi**  
**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü**

## ÖZET

### SİNİR HASARI İLE İNDÜKLENEN NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİNDE RUTİN-PREGABALİN KOMBİNASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gülsüm HELVACI

Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Tezli Yüksek Lisans Programı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Nöropatik ağrı sinir hasarı ile ilişkili bir kronik ağrı türüdür. Nöropatik ağrının karmaşık patofizyolojisi nedeniyle, tedavide çoklu etki mekanizmasına sahip farmakolojik ajanlar veya kombine tedavi yaklaşımları tercih edilmektedir. Rutin deneysel nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiş biyoaktif bir bileşendir. Bu tez çalışması kapsamında 25-50-100 mg/kg rutin 3 mg/kg pregabalin ile kombinasyonunun, sıçanlarda kronik konstriksiyon sinir hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde, e-von Frey cihazı ve plantar test (Hargreaves metodu) yöntemleri kullanılarak olası antiallodinik ve antihiperalezik etkinliğinin 180 dk süresince değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tüm kombinasyon gruplarının antihiperalezik ve antiallodinik etkinliğinin tek başına rutin uygulaması yapılan ve 3 mg/kg pregabalin uygulanan gruplara göre belirli zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve 30 mg/kg pregabalin uygulanan grupların etkinliği ile benzer seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Kombinasyon grupları arasında en etkili sonuç ise 25 mg/kg rutin ile oluşturulan kombinasyon grubundan elde edilmiştir. Ayrıca söz konusu etkinliğin lokomotor aktiviteden bağımsız bir şekilde geliştiği görülmüştür. Rutinin, yan etki profilinin düşük olduğu ve tedavide kullanımı olan pregabalinin ise doza bağlı yan etki potansiyeli göz önünde bulundurularak, düşük doz pregabalin ile rutin kombinasyonunun oluşabilecek yan etkileri minimize ederek etkin tedavi sağlama açısından kombine tedavide kullanılabilir potansiyel bir ajan olduğu kanısına varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Rutin, Pregabalin, Nöropatik ağrı, Kronik konstriksiyon hasarı

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE RUTIN-PREGABALIN COMBINATION IN THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN INDUCED BY NERVE INJURY

Gülsüm HELVACI

Department of Pharmacology

Programme in Master's Degree

Graduate School of Anadolu University, June 2025

Supervisor: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Neuropathic pain is a type of chronic pain associated with nerve injury. Due to the complex pathophysiology of neuropathic pain, pharmacological agents with multiple mechanisms of action or combination therapy approaches are preferred in its treatment. Rutin is a bioactive compound shown to be effective in experimental neuropathic pain. This thesis aimed to evaluate the potential antiallodynic and antihyperalgesic effects of rutin at doses of 25, 50, and 100 mg/kg in combination with 3 mg/kg pregabalin in a rat model of chronic constriction nerve injury induced neuropathic pain, using the electronic von Frey device and the plantar test (Hargreaves method) over a period of 180 minutes. It was determined that all combination groups exhibited statistically significant antihyperalgesic and antiallodynic effects at certain time intervals compared to the groups treated with rutin or 3 mg/kg pregabalin alone, and that the level of efficacy was comparable to that of the group treated with 30 mg/kg pregabalin. Among the combination groups, the most effective outcome was observed in the group receiving 25 mg/kg rutin. Furthermore, this effect was found to be independent of locomotor activity. Considering that rutin has a low side effect profile and that pregabalin, although clinically used, has a dose-dependent side effect potential, it was concluded that the combination of low-dose pregabalin with rutin could be a potential candidate for combination therapy, offering effective treatment while minimizing possible side effects.

**Keywords:** Rutin, Pregabalin, Neuropathic pain, Chronic constriction injury

06/05/2025

## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmamın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Gülsüm HELVACI

06/05/2025

## **STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES**

I hereby truthfully declare that this thesis/dissertation is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “Scientific Plagiarism Detection Program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Gülsüm HELVACI

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca akademik anlamda kendimi geliştirmem için desteğini esirgemeyen, beni lisansüstü eğitimi yapmam konusunda teşvik eden, tez konumun belirlenmesi ve yazım sürecinde yönlendirmeleriyle ilerlememi sağlayan değerli danışman hocam Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN'e,

Eğitimim süresince fikirlerinden ve tecrübelerinden faydalanmama izin vererek ufkumu genişleten, her koşulda destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Rana ARSLAN'a

Deneysel çalışmalarında her daim yanımda olup, büyük bir sabırla tecrübelerini aktaran, gerek tavırla gerekse bilgisiyle kendisine hayran kaldığım ve hep örnek alacağım Ecz. Ahmed ALSHAMEERY'e,

Laboratuvar çalışmalarında gece gündüz yanımda olan Arş. Gör. Cansu BÖLÜKBAŞ ve Ecz. İenas KARAMUHAMMED'e,

Tez yazım sürecimde tüm sabrıyla bana yol gösteren ablam Dr. Öğr. Üyesi Aylin BİLGİN'e,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi arkamda duran sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

## ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ



**T. C.**  
**ANADOLU ÜNİVERSİTESİ**

**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>Toplantı No: 10</b> <b>Dosya Kayıt No:24-39</b> <b>BAŞVURU</b> <b>BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN ADI	"Sinir Hasarı İle İndüklenen Nöropatik Ağrı Tedavisinde Rutin-Pregabalin Kombinasyonunun Değerlendirilmesi"
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof.Dr.Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Gülsüm HELVACI
	Hayvan Türü ve Sayısı	S.Dawley(Dişi-120)

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	-------------------------------	-----

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Prof.Dr.Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN'in 16.10.2024 tarih ve 2024-32 karar no ile düzeltme istenen "Sinir Hasarı İle İndüklenen Nöropatik Ağrı Tedavisinde Rutin-Pregabalin Kombinasyonunun değerlendirilmesi" başlıklı etik kurul düzeltme proje başvurusu, Deneysel Hayvanları etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	<b>KARAR NO: 2024-39</b>	<b>KARAR TARİHİ: 25.12.2024</b>

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Bülent ERGUN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. A.Tansu KOPARAL ÜYE	Yunus Emre Sağlık Hiz. Meslek Yüksek Okulu	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof.Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. M.Sinan KAYNAK ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Dr.Öğr.Üy.Mustafa ESER ÜYE	Deneysel Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Av.İsmail KARADANA ÜYE	STK Üyesi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	

06/05/2025

## **ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI**

Bu tez çalışmasının hazırlanması, yürütülmesi, verilerin analizi vb. aşamalarının herhangi birinde üretken yapay zekâ programlarından yararlanmadığımı beyan ederim.

Gülsüm HELVACI

06/05/2025

**DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE**

I declare that I have not used generative artificial intelligence programs at any stage of the preparation, execution, data analysis, etc. of this study.

Gülsüm HELVACI

## İÇİNDEKİLER

SİNİR HASARI İLE İNDÜKLENEN NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİNDE RUTİN-PREGABALİN KOMBİNASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI .....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES .....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ.....	viii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI.....	ix
DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE .....	x
İÇİNDEKİLER .....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
1 GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2 ALAN YAZIN.....	4
2.1 Ağrı.....	4
2.1.1 Nosiseptörler.....	5
2.1.2 Ağrının fizyolojisi.....	6
2.1.3 Ağrının sınıflandırılması .....	8
2.1.3.1 Akut ağrı .....	9
2.1.3.2 Kronik ağrı .....	9
2.2 Nöropatik Ağrı ve Sınıflandırması .....	10

2.2.1 Santral nöropatik ağrı .....	11
2.2.2 Periferik nöropatik ağrı .....	11
2.3 Nöropatik Ağrı Epidemiyolojisi.....	11
2.4 Nöropatik Ağrı Semptomları .....	12
2.5 Nöropatik Ağrı Mekanizmaları .....	12
2.5.1 Santral mekanizmalar .....	13
2.5.1.1 Spinal mekanizmalar .....	13
2.5.1.1.1 Glutamat regülasyonu .....	13
2.5.1.1.2 Glia aktivasyonu ve sitokinlerin çoğalması .....	15
2.5.1.2 Supraspinal mekanizmalar .....	16
2.5.1.3 Disinhibisyon mekanizmaları .....	16
2.5.2 Periferik mekanizmalar .....	18
2.5.2.1 Periferik sensitizasyon .....	18
2.5.2.1.1 İyon kanallarının ekspresyonu .....	18
2.5.2.1.2 Fenotipik değişiklikler .....	20
2.5.2.2 Sempatik aktivite (Coupling olayı).....	20
2.5.3 Monoaminerjik yollar .....	21
2.5.3.1 Noradrenerjik yolak .....	21
2.5.3.2 Serotonerjik yolak.....	22
2.5.3.3 Opioiderjik yolak .....	23
2.6 Nöropatik Ağrı Modelleri.....	24
2.7 Nöropatik Ağrı Farmakolojik Tedavisi.....	25
2.7.1 Pregabalin farmakokinetik özellikleri .....	27
2.8 Flavonoidler ve Nöropatik Ağrıdaki Yeri .....	28
2.9 Rutin.....	30
2.9.1 Rutin'in farmakokinetik özellikleri .....	31

2.9.2 Rutin'in farmakolojik etkileri .....	32
2.9.3 Rutin'in klinikte kullanımı .....	35
<b>3 GEREÇLER .....</b>	<b>37</b>
3.1 Kullanılan Kimyasallar .....	37
3.2 Kullanılan Cihazlar .....	37
3.3 Deney Hayvanları .....	37
<b>4 MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>38</b>
4.1 Metot .....	38
4.1.1 Kronik konstriksiyon sinir hasarına bağlı nöropatinin oluşturulması ve deney protokolü.....	38
4.1.2 Deney gruplarının oluşturulması ve ilaç uygulamaları.....	39
4.1.3 Ağrı eşiklerinin değerlendirilmesi .....	39
4.1.3.1 Elektronik von Frey cihazı-mekanik allodini.....	39
4.1.3.2 Plantar test (hargreaves metodu)-termal hiperaljezi .....	40
4.1.3.3 Aktivite kafesi-lokomotor aktivite.....	41
4.1.4 İstatistiksel analiz.....	42
<b>5 BULGULAR VE YORUM.....</b>	<b>43</b>
5.1 Deneysel Nöropatiye Bağlı Mekanik Allodini ve Termal Hiperaleji Gelişimi .....	43
5.2 e-Von Frey Testi Sonuçları .....	44
5.3 Plantar Testi Sonuçları .....	45
5.4 Aktivite Kafesi Testi Sonuçları.....	46
<b>6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER .....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>53</b>
<b>EKLER</b>	
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 2. 1</b> Nosiseptörleri Aktive Eden İyonotropik Reseptörler .....	5
<b>Tablo 2. 2</b> Nosiseptörleri Aktive Eden Metabotropik Reseptörler .....	6
<b>Tablo 2. 3</b> IASP Ağrı Sınıflaması .....	9
<b>Tablo 2. 4</b> Nöropatik Ağrı Semptomları .....	12
<b>Tablo 4. 1</b> Deney Grupları ve Hayvan Sayısı .....	39

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2. 1 Kapı Kontrol Teorisi .....	4
Şekil 2. 2 Rexed Laminaları .....	7
Şekil 2. 3 Ağrının Sınıflandırılması.....	8
Şekil 2. 4 Nosiseptif Ağrı ve Nöropatik Ağrının Gösterimi.....	10
Şekil 2. 5 Nöropatik Ağrı Mekanizmaları .....	13
Şekil 2. 6 Glutamat Döngüsü.....	14
Şekil 2. 7 Mikroglia ve Astrosit Aktivasyonunun Zamana Bağlı Grafiği .....	15
Şekil 2. 8 Glia Aktivasyonu.....	16
Şekil 2. 9 GABA Nörotransmisyon Regülasyonu .....	17
Şekil 2. 10 İyon Kanallarının Mekanizmaları .....	18
Şekil 2. 11 Nöropatik Ağrıda Serotonerjik Mekanizmalar .....	23
Şekil 2. 12 Nöropatik Ağrı Modelleri.....	25
Şekil 2. 13 Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	25
Şekil 2. 14 Pregabalin Farmakokinetik Özellikleri .....	28
Şekil 2. 15 Flavonoidlerin Sınıflandırılması.....	29
Şekil 2. 16 Rutin .....	31
Şekil 4. 1 Kronik Konstriksiyon Sinir Hasarı Modeli .....	38
Şekil 4. 2 Elektronik Von Frey Cihazı ve Hayvanların Kafeslere Yerleştirilmesi.....	40
Şekil 4. 3 Plantar Test Cihazı (Hargreaves Metot) ve Hayvanların Kafeslere Yerleştirilmesi.....	41

<b>Şekil 4. 4</b> Aktivite Kafesi .....	42
<b>Şekil 5. 1</b> Deneysel Nöropatiye Bağlı Gelişen Mekanik Allodini (A) ve Termal Hiperaljezi (B) .....	43
<b>Şekil 5. 2</b> Rutin-Pregabalin Kombinasyonunun Elektronik Von Frey Testi Sonuçlarının Grafiksel Gösterimi.....	45
<b>Şekil 5. 3</b> Rutin-Pregabalin Kombinasyonunun Plantar Test Sonuçlarının Grafiksel Gösterimi .....	46
<b>Şekil 5. 4</b> Rutin-Pregabalin Kombinasyonunun Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay (A) ve Dikey (B) Hareketler .....	47

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin
AC	: Adenilat Siklaz
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
AIP	: Plazmanın Aterojenik İndeksi
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALP	: Alkalen Fosfataz
AMPA	: $\alpha$ -Amino-3-Hidroksi-5metilizoksazol-4-Propiyonik Asit
AMPAR	: $\alpha$ -Amino-3-Hidroksi-5metilizoksazol-4-Propiyonik Asit Reseptörü
ANOVA	: Varyans Analizi
ASİC	: Asit Algılayan İyon Kanalları
ATP	: Adenozin Trifosfat
B1	: Bradikinin 1 Reseptörü
B2	: Bradikinin 2 Reseptörü
BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BK	: Bradikinin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CaM	: Kalmodulin
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CAT	: Katalaz
Ca <sub>v</sub> s	: Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları
CB	: Kannabinoid
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Protein
CHOL	: Toplam Kolesterol

CLr	: Klerens
COX	: Siklooksijenaz
DBP	: Diyastolik Kan Basıncı
DDI	: Dideoksinozin
DM	: Diabet Mellitus
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DOR	: $\delta$ Opioid Reseptörleri
DRASIC	: Asit Algılayan İyon Kanalının Alt Tipi
DRG	: Dorsal Kök Gangliyon
EAAT	: Eksitatör Amino Asit Taşıyıcısı
EP	: Prostaglandin E2 Reseptörü
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GIRK	: G-Protein Kapılı İçeride Doğru Doğrultucu Potasyum Kanalı
GLAST	: Glutamat Aspartat Taşıyıcısı
GLT-1	: Glutamat Taşıyıcısı 1
GPCR	: G-Protein Bağlı Reseptör
GR	: Glutasyon-Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
H	: Histamin
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HCN	: Hiperpolarizasyonla Aktive Olan Siklik Nükleotid Kapılı Kanal
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HO-1	: Hem Oksijenaz-1
HOMA-IR	: İnsülin Direncinin Homeostaz Modeli Değerlendirmesi
HOMA-β	: β-Hücre Fonksiyonunun Homeostaz Modeli Değerlendirmesi
hs-CRP	: Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IL-1β	: İnterlökin 1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IMQ	: İmikimod
IP	: Prostaglandin Reseptörü
iGluR	: İyonotropik Glutamat Reseptörü
K <sub>2P</sub>	: İki Gözenekli Potasyum Kanalları
KA	: Kainik Asit
K <sub>Ca</sub>	: Ca <sup>2+</sup> İle Aktive Olan Potasyum Kanalları
KCC2	: K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> Kotransporter İzofom 2
K <sub>ir</sub>	: İçeride Doğru Doğrultucu Potasyum Kanalları
KKH	: Kronik Konstriksiyon Hasarı
K <sub>Na</sub>	: Na <sup>+</sup> İle Aktive Olan Potasyum Kanalları
KOR	: κ Opioid Reseptörü
K <sub>vS</sub>	: Voltaj Kapılı Potasyum Kanalları
LAT	: L-Amino Asit Taşıyıcısı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
L-VGCC	: L-Tipi Voltaj-Bağımlı Kalsiyum Kanalı

MAP	: Ortalama Arter Basıncı
MDA	: Malondialdehit
mGluR	: Metabotropik Glutamat Reseptörü
MOR	: $\mu$ Opioid Reseptörü
MPE	: Maksimum Olası Etki
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na <sub>v</sub> S	: Voltaj Kapılı Sodyum Kanalları
NeuPSIG	: Nöropatik Ağrı Özel İlgı Grubu
NF- $\kappa\beta$	: Nükleer Faktör Kappa Beta
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NK1	: Nörokinin-1
NKCC1	: Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> Kotransporter İzofom 1
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NMDAR	: N-Metil-D-Aspartat Reseptörü
NO	: Nitrik Oksit
Nrf2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör 2
NSAII	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
PAG	: Periakuaduktal Gri Madde
PAR	: Proteinaz İle Aktive Edilen Reseptör
PG	: Prostaglandin
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostaglandin I2
PHN	: Postherpetik Nevralji
PKA	: Protein Kinaz A
PKC	: Protein Kinaz C

PLC	: Fosfolipaz C
QOL	: Yaşam Kalitesi Parametreleri
QUICKI	: Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi
RAGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RVM	: Rostral Ventromedial Medulla
SAT	: Sistem A Taşıyıcısı
SBP	: Sistolik Kan Basıncı
SCH	: Spinal Kord Hasarı
SGOT	: Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz
SGPT	: Serum Glutamik Piruvik Transaminaz
SLC12	: Çözünen Madde Taşıyıcısı 12
SN1	: Sistem N Taşıyıcısı-1
SNARE	: Çözünür N-Etilmaleimid Duyarlı Faktör Bağlanma Protein Reseptörü
SNL	: Spinal Sinir Ligasyonu
SNRI	: Seçici Selektif Noradrenalin Reuptake İnhibitörleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
STZ	: Streptozotosin
T2DM	: Tip 2 Diyabet Mellitus
TAC	: Toplam Antioksidan Kapasite
TBARS	: Tiobarbitürik Asit Reaktif Madde
TCA	: Trisiklik Antidepresanlar
TG	: Trigliserid
TLR4	: Toll Benzeri Reseptör 4
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktör Alfa

trkB	: Tropomiyosin Reseptör Kinaz B
TRPA	: Transient Reseptör Potansiyel Ankirin
TRPM	: Transient Reseptör Potansiyel Melastatin
TRPV	: Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid
vGLUT	: Veziküler Glutamat Taşıyıcısı
vIPAG	: Ventral-Lateral Periakuaduktal Gri Cevher
XO	: Ksantin Oksidaz

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropatik ağrı somatosensoriyel sinir sisteminin primer afferent nöronlarının lezyonu veya hastalığından kaynaklanan bir kronik ağrı türüdür (Colloca vd., 2017; Shino vd., 2022). Hastalık kendisini yanma, karıncalanma, elektrik çarpması gibi veya iğnelenme şeklinde göstermektedir (Das, 2015; Woolf ve Mannion 1999). Kaynaklandığı bölgeye bağlı olarak nöropatik ağrı santral ve periferik nöropatik ağrı olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (Gangadhar vd, 2014). Periferik nöropatik ağrının mekanizmaları arasında periferik sensitizasyon ve sempatik olarak sürdürülen ağrı yer alırken santral nöropatik ağrıya neden olan mekanizmalar arasında spinal mekanizma, supraspinal mekanizma ve disinhibisyon mekanizmaları yer almaktadır (Sharma vd., 2023). Bu çok çeşitli nöropatik ağrı mekanizmaları, kullanılan ilaçların yeteri kadar etkili olamaması nedeni ile nöropatik ağrının tedavisini zorlaştırmakta ve kronik ağrı yaşayan hastalarda psikolojik ve duygusal durumların oluşmasına neden olmaktadır (Baron vd., 2010). Nöropatik ağrının farmakolojik tedavisinde birinci, ikinci, üçüncü basamak tedavi olarak antiepileptikler, antidepressanlar, lokal anestetikler ve opioidler yer almaktadır. Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri arasında; psikolojik müdahaleler, fiziksel terapi yöntemleri, girişimsel uygulamalar, omurilik uyarımı ve cerrahi girişimler bulunmaktadır. Nöropatik ağrının tedavisi zordur ve bu zorluk çoklu etki mekanizmasına sahip veya kombine ilaç tedavilerinin geliştirilmesi ile aşılmaya çalışılmaktadır (Kerstman vd., 2013). Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar hastalarda sıklıkla yan etkilere yol açmaktadır. Aynı zamanda bu rahatsızlığı olan birçok hastanın geriatrik popülasyonda yer alması, kullandığı başka ilaçların olması ve komorbid hastalıklara sahip olması nedeniyle de yan etkiler şiddetlenebilmektedir (Baron, 2009). Nöropatik ağrı tedavisinde klinikte sıklıkla kullanılan antiepileptiklerden olan pregabalin voltaj kapılı kalsiyum kanallarının ( $Ca_v$ s)  $\alpha\delta$ 1 alt birimine bağlanıp nöronal uyarımı inhibe ederek etki sağlamaktadır (Taylor, 2009; Fornasari, 2017). Fakat pregabalin kullanımına bağlı olarak baş dönmesi ve sedasyon en yaygın bildirilen yan etkiler arasında yer almakta olup, daha seyrek bildirilen yan etkiler arasında ise görme bulanıklığı, ağız kuruluğu, kilo artışı periferik ödem ve dikkat dağınıklığı yer almaktadır (Baidya vd., 2011; Gajraj, 2007). Dolayısıyla bu tolerabilite problemleri de tedaviyi zorlaştırmakta ve yeni ajanların geliştirilmesine veya kombine tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerekliliğine sebep olmaktadır (Kerstman vd., 2013). Araştırmacılar kombinasyon tedavilerinin sadece etkiyi artırmak ve yan etkiyi azaltmakla kalmayıp aynı zamanda ilaç maliyetlerini de azaltabileceği

düşüncesindedir (Karabacak vd., 2024; Mittal vd., 2018). Yan etki profilini ve maliyeti düşürmek amacıyla bitkisel kökenli ilaçlar da alternatif tedavi olarak kabul edilmekte ve ağrı, iltihap gibi çok çeşitli hastalıklarda çok az veya hiç yan etkisi olmadan antik çağlardan bu yana çeşitli durumları iyileştirmek için ilaç kaynağı olarak kullanılmaktadır. Bitkisel kökenli biyoaktif bileşenlerden son yıllarda araştırılması hız kazanan bir grup flavonoidlerdir (Hasnat vd., 2024; Havsteen, 2002). Bu bileşikler, antiinflamatuvar, antikanser, yaşlanma karşıtı, kardiyoprotektif, nöroprotektif, immünomodülatör, antidiyabetik, antibakteriyel, antiparazitik ve antiviral özellikler gibi çok çeşitli etkiler göstermektedir (Bondonno vd., 2018; Dias vd., 2021; Ren vd., 2003). P vitamini, rutosid, kuersetin-3-O-rutinosid ve sophorin olarak da bilinen rutin ise, ilk olarak *Ruta graveolens* bitkisinde tespit edilen ve yaygın olarak tüketilen bazı bitki türlerinde doğal olarak bulunan bir flavonol glikozittir (Tobar-Delgado vd., 2023). Rutin, farmakolojik potansiyeli nedeniyle bilimsel alanda geniş bir öneme sahiptir. Antiinflamatuvar, antidiyabetik, kardiyovasküler, hepatoprotektif, antikanser ve nöroprotektif aktivitesi hakkında birçok çalışma rapor edilmiştir (Jayameena vd., 2018; Rafiee vd., 2023; Ola vd., 2015; Punithavathi vd., 2010). Son yapılan çalışmalarda rutin ağrı üzerine etkilerine odaklanılmıştır. Rutin ağrı ve inflamasyonda oksidatif stres ve nöroinflamasyonun inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar ve antihiperaljezik etkilere sahiptir. Aynı zamanda çeşitli yollarla indüklenmiş nöropatik ağrı tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (Al-Enazi, 2013; Basu ve Basu, 2020; Forouzanfar vd., 2025; Tian vd., 2016). Rutin'in bu bilgilerden hareketle kombinasyon tedavisinde de etkili sonuçlar ortaya koyacağını akla getirmektedir ve henüz bu bilgiye literatürlerde rastlanmamaktadır.

Bu bilgiler doğrultusunda; söz konusu tez çalışmasında farmakolojik olarak aktif olan ancak daha önce nöropatik ağrı üzerinde kombine tedaviye sağlayabileceği avantajlar araştırılmamış olan rutin-pregabalin kombinasyonunun deneysel nöropatik ağrı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda sıçanlarda kronik konstriksiyon hasarı (KKH) yöntemi ile oluşturulmuş nöropatik ağrı modelinde; 25, 50, 100 mg/kg rutin'in hem tek başına hem de tüm rutin dozlarının 3 mg/kg pregabalin ile kombinasyonunun antiallodinik ve antihiperaljezik etkinliklerinin sırasıyla elektronik von Frey ve plantar test aparatı (hargreaves metot) kullanılarak 180 dk süresince değerlendirilmesi, olası etkinliğin lokomotor aktivite ilişkisini ortaya koymak amacıyla aktivite kafesinde hayvanların yatay ve dikey yöndeki hareketlerinin incelenmesi, elde

edilen bulguların referans ilaç olarak kullanılan 3 ve 30 mg/kg pregabalin uygulaması ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

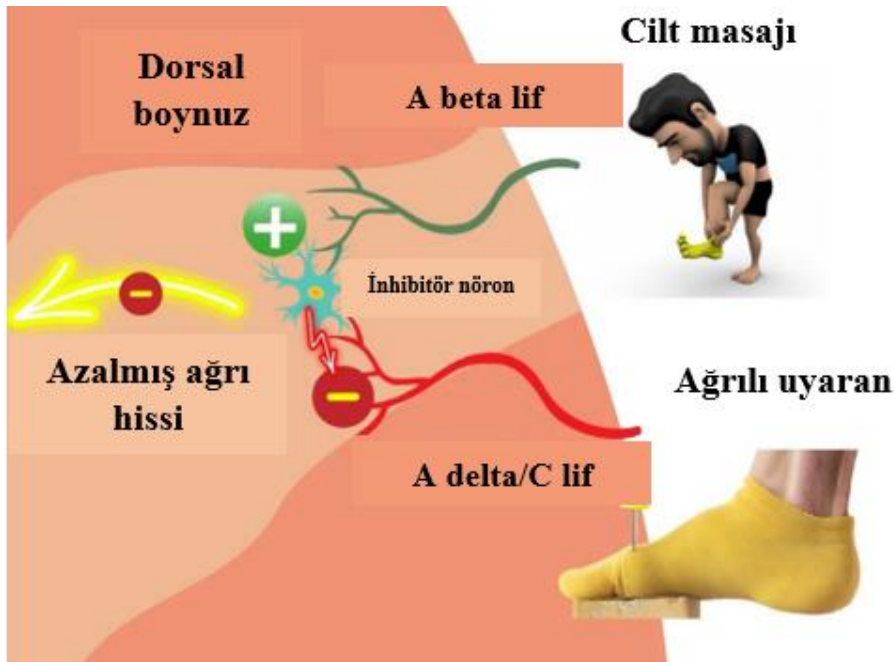
## 2 ALAN YAZIN

### 2.1 Ağrı

Ağrı, canlılar için doğal bir koruyucu mekanizmadır. Bu mekanizma, bireyi potansiyel tehlikelere karşı uyararak, zararın önlenmesine yardımcı olmaktadır (Kumar ve Elavarasi, 2016). Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), ağrıyı; mevcut ya da olası doku hasarıyla ilişkili olan ya da böyle bir hasarla tanımlanabilen, hoş olmayan duyu ve duygusal bir deneyim olarak tanımlamaktadır (http-1). Tarih boyunca, ağrının ortaya çıktığı mekanizmaları açığa çıkarmak için birçok ağrı teorisi ortaya koyulmuştur. İlk ve en popüler teorilerden biri olan Kapı Kontrol Teorisi 1965 yılında Ronald Melzack ve Patrick Wall tarafından geliştirilmiştir (Rugnath vd, 2024; Melzack ve Wall, 1965). Bu teoriye göre, omuriliğin dorsal boynuzunda yer alan substantia gelatinosa tabakasındaki inhibitör internöronlar, periferden gelen ağrı iletiminin merkezi sinir sistemine (MSS) aktarılmasında önemli bir rol oynamaktadır (Yağcı ve Saygın, 2019). Bu teori, Aδ ve C sinir lifleri aracılığıyla omuriliğin dorsal boynuzundaki hücreler arasındaki sinaps boyunca bilgi iletiminin azaltılabileceğini veya engellenebileceğini öne sürmektedir (Şekil 2.1). Sonuç olarak ağrılı uyarının ağrı olarak hissedilmesi ya azalır ya da hissedilmez (Kopf ve Patel, 2010).

Şekil 2. 1

*Kapı Kontrol Teorisi*



Kaynak: Park vd., 2023

### 2.1.1 Nosisseptörler

Nosisseptörler, beynin ağrı hissini üretmek için yorumladığı çeşitli uyarıların sinir impulslarına dönüştüren özelleşmemiş, serbest, miyelinsiz sinir uçlarıdır. Sinir hücresi gövdeleri dorsal kök gangliyonlarında (DRG) veya trigeminal sinir için trigeminal gangliyonlarda bulunmakta ve bir sinir dalını periferde, diğerini omuriliğe veya beyin sapına göndermektedir (Kopf ve Patel, 2010). Ağrıya neden olan bir uyarı oluştuğu zaman dokuda serotonin (5-HT), histamin (H), P maddesi, nitrik oksit (NO), prostaglandinler (PG) ve bradikinin (BK) gibi vazoaktif maddeler salınmaktadır. Daha sonra bu maddeler nosisseptörleri aktive ederek ağrının algılanmasına yol açmaktadır (Millan, 1999). Enfeksiyon, inflamasyon, iskemi gibi durumlarla ilişkili olan doku hasarı sonucunda hücreler bozulmakta, mast hücreleri degranüle olarak inflamasyon hücreleri tarafından salgılanmakta ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi enzimlerin indüklenmesine neden olmaktadır. Kimyasal mediyatörler ise doğrudan ligand kapılı iyon kanalları (Tablo 2.1) veya metabotropik reseptörler (Tablo 2.2) aracılığıyla nosisseptörleri aktive etmekte veya duyarlı hale getirmektedir (Macintyre vd, 2010).

**Tablo 2. 1**

*Nosisseptörleri Aktive Eden İyonotropik Reseptörler*

İyonotropik reseptörler	Alt tipleri	Ligand
TRP	TRPV <sub>1</sub> TRPV <sub>2</sub> TRPV <sub>3</sub> , TRPV <sub>4</sub>	Isı (>42 °C), kapsaisin, H <sup>+</sup> Isı (>53 °C) Ilık (>32 °C)
	TRPM <sub>8</sub>	Soğuk (Mentol)
	TRPA <sub>1</sub>	Soğuk (<17 °C)
Asit algılayan	DRASIC, ASIC	H <sup>+</sup>
Pürinerjik	P <sub>2</sub> X <sub>3</sub> , P <sub>2</sub> X <sub>4</sub> , P <sub>2</sub> Y <sub>6</sub> , P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub>	ATP
Serotonin	5HT <sub>3</sub>	5HT
NMDA	NR <sub>1</sub> , NR <sub>2A-D</sub> , NR <sub>3</sub>	Glutamat
AMPA	iGluR <sub>1</sub> /iGluR <sub>2</sub> /iGluR <sub>3</sub> / iGluR <sub>4</sub>	Glutamat
KA	iGluR <sub>5</sub>	Glutamat

*Not\**: TRPV1: Transient reseptör potansiyel vanilloid 1, TRPV2: Transient reseptör potansiyel vanilloid 2, TRPV3: Transient reseptör potansiyel vanilloid 3, TRPV4: Transient reseptör potansiyel vanilloid 4, TRPM8: Transient reseptör potansiyel melastatin 8, TRPA1: Transient reseptör potansiyel ankirin 1, ASIC: Asit algılayan iyon kanalları, DRASIC: Asit algılayan iyon kanalının alt tipi, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin, NMDA: N-metil-D-aspartat, AMPA: a-amino-3-hidroksi-5metilizoksazol-4-propiyonik asit, KA: Kainik asit, ATP: Adenozin trifosfat,; iGluR: iyonotropik glutamat reseptör

**Tablo 2. 2***Nosiseptörleri Aktive Eden Metabotropik Reseptörler*

<b>Metabotropik reseptörler</b>	<b>Alt tipleri</b>	<b>Ligand</b>
Metabotropik glutamat	mGluR <sub>1,2/3,5</sub>	Glutamat
Prostanoid	EP <sub>1-4</sub> IP	PGE <sub>2</sub> PGI <sub>2</sub>
Histamin	H <sub>1</sub>	HA
Serotonin	5HT <sub>1A</sub> , 5HT <sub>4</sub> , 5HT <sub>2A</sub>	5HT
Bradikinin	B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub>	BK
Kannabinoid	CB <sub>1</sub> , CB <sub>2</sub>	Anandamid
Taşikinin	NK <sub>1</sub>	Substans P, nörokinin A
Proteinaz	PAR <sub>1-4</sub>	Proteaz
Opioid	mu, delta, kappa	Enkefalin, dinorphin, beta-endorfin

*Not\**: mGluR: metabotropik glutamat reseptör, NK<sub>1</sub>: nörokinin-1, PAR: proteinaz ile aktive edilen reseptör, PGE<sub>2</sub>: prostaglandin E<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>: prostasiklin, BK: bradikinin, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin, H: histamin, CB: kannabinoid reseptörü, EP: prostaglandin E<sub>2</sub> reseptörü, IP: prostasiklin reseptörü

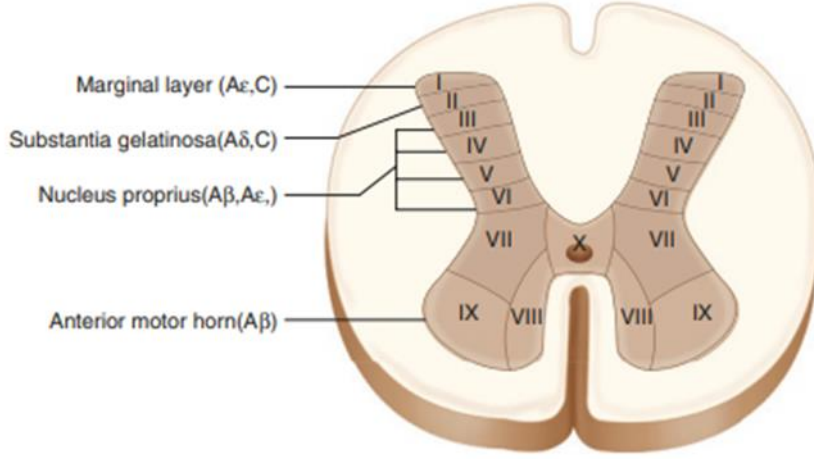
### 2.1.2 Ağrının fizyolojisi

Ağrı, zararlı bir uyarana karşı vücutta gerçekleşen karmaşık elektriksel ve kimyasal tepkilerin sonucunda, MSS tarafından işlenerek algılanan bir duyuudur. Bu sürece nosisepsiyon denmektedir ve bu, zararlı uyarıların ağrı şeklinde hissedilmesini sağlayan fizyolojik mekanizmaların doğal işleyişini kapsamaktadır. Nosiseptif süreç; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olmak üzere dört temel aşamadan oluşmaktadır (Pasero ve McCaffery, 2010). Sürecin ilk aşaması olan transdüksiyon, zararlı uyarıların elektrofizyolojik sinyallere dönüştürüldüğü evredir (Bridgestock ve Rae, 2013). Ağrı sinyali, birinci, ikinci ve üçüncü dereceden nöronlar aracılığıyla iletilmektedir (Cuthbert, 2023). Bu süreç, nosiseptörlerin zararlı bir uyarana tepki vererek aktive olmasıyla başlamaktadır. İletim, A $\delta$  ve C lifleri olarak adlandırılan iki ana nosiseptör tipi üzerinden gerçekleşen elektriksel sinyallerle sağlanmaktadır (Ellison, 2017). A $\delta$  lifler, miyelinli ve büyük yapıları sayesinde hızlı iletim gerçekleştirmektedir; bu lifler genellikle keskin ve ani başlayan ağrılardan sorumludur (Vinayak ve Singh, 2019). Öte yandan, C lifleri daha ince, miyelinsiz yapıya sahiptir ve daha yavaş iletilen, yerini belirlemesi güç olan donuk, yamııcı veya sızlayıcı ağrı hislerini iletmektedir (Rosenbaum vd., 2022; Ellison, 2017). Transmisyon olarak adlandırılan ikinci aşamada, bu sinyaller omurilik aracılığıyla beyin sapına ve talamusa yönlendirilmektedir (Bridgestock ve Rae, 2013). Primer afferent nöronlar, sinyalleri omuriliğin dorsal boynuzuna taşıdıklarında burada yer alan ikinci sıra nöronlarla sinaps

yapmakta ve uyarıcı sinyaller iletmektedirler. Bu ikinci nöronlar, dorsal boynuzun farklı yapılar içeren lamina tabakalarında yer almaktadırlar. Rexed, bu yapıları işlevlerine göre sınıflandırarak on laminalı bir model geliştirmiştir (Şekil 2.2) (Dinakar ve Stillman, 2016; Watson, 1981).

## Şekil 2. 2

### *Rexed Laminaları*



*Kaynak:* McDowel, 2019

Lamina I'den IV'e kadar olan katmanlar, eksteroseptif duyularla ilişkilidir ve omuriliğin dorsal boynuzunu oluşturmaktadır. Bu bölgeler, ağrı algısının işlendiği temel yapılardır. Lamina I, özellikle nosiseptif ve ısıya bağlı uyarılara duyarlıdır ve buradaki nöronların aksonları karşı taraftaki spinoalamik traktusa katılmaktadır. Lamina I, anatomik olarak nükleus posteromarginalise karşılık gelmektedir. Lamina II, substantia gelatinosa olarak bilinir ve zararlı uyarılara karşı önemli bir yanıt merkezidir (Ellison, 2017). Bu katmanda yüksek düzeyde P maddesi ve opioid reseptörleri bulunmaktadır. Lamina II, duyuşal DRG nöronlarından ve inen dorsolateral fasikül liflerinden bilgi almaktadır. Daha sonra bu bilgileri lamina III ve IV'e aktarmaktadır. Lamina V ve VI ise çoğunlukla proprioseptif bilgilerin işlenmesinde görev almaktadır. Lamina V içerisindeki nöronlar, visseral organlardan gelen nosiseptif uyarıları taşıyan Aβ, Aδ ve C tipi liflerden sinyaller almaktadır. Bu katmandaki hücrelerin çoğu, bilgileri hem kontralateral hem de ipsilateral spinoalamik yollar aracılığıyla beyin sapı ve talamusa iletmektedir (Dinakar ve Stillman, 2016; Khalid ve Tubbs, 2017). Aδ ve C lifleri ilk olarak Lamina I ve II'yi uyarır; bu sinyaller daha sonra Lamina IV, V ve VI'ya aktarılır. Bu bölgelerden çıkan aksonlar orta hattı geçerek omuriliğin ön ve yan kısımlarındaki yollar üzerinden MSS'ye ulaşmaktadır

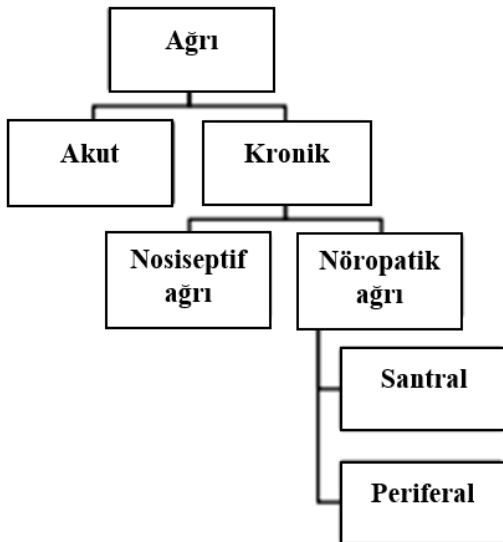
(Gupta, 2014). Lamina VII, kas içcikleri ile beyin sapı ve beyincik arasında bağlantı kuran ara bir bölge olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda visseral motor nöronların bulunduğu bu lamina, otonom sinir sistemine ait ganglionlardaki nöronları uyarmaktadır. Lamina VIII ve IX, omuriliğin ventral boynuzunu oluşturmaktadır. Bu bölgelerde bulunan  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  motor nöronların aksonları, iskelet kaslarını innerve etmektedir. Lamina X ise omurilik merkezi kanalı çevresinde yer almakta ve yoğun olarak nöroglia hücrelerini içermektedir (Dinakar ve Stillman, 2016). Son aşamada, omurilikten talamusa ve ardından daha üst beyin bölgelerine iletilen bilgiler, algının oluştuğu modülasyon sürecine dahil olmaktadır (Bridgestock ve Rae, 2013). Bu süreçte sinyallerin işlenmesiyle kişi uyarıyı tanımlar, anlamlandırır ve uygun bir yanıt verir; bu bilişsel sürece persepsiyon adı verilmektedir (Cuthbert S, 2023; Dinakar ve Stillman, 2016).

### 2.1.3 Ağrının sınıflandırılması

Geçmişten günümüze kadar birçok ağrı sınıflandırılması yapılmıştır. Araştırmacılar ağrıyı şiddetine, tiplerine, lokalize olduğu yere, süresine göre çeşitli sınıflara ayırmışlardır. Gangadhar ve arkadaşları (2014) ağrıyı şiddetine göre, akut ağrı ve kronik ağrı şeklinde sınıflandırmıştır (Şekil 2.3).

Şekil 2. 3

*Ağrının Sınıflandırılması*



*Kaynak:* Gangadhar vd, 2014

Kronik ağrıyı ise kendi içinde nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrı olarak sınıflandırmışlardır. Sinir ağrısı olarak da adlandırılan nöropatik ağrıyı ise bölgeye bağlı olarak santral ve

periferik nöropatik ağrı olarak ikiye ayırmışlardır (Gangadhar vd, 2014). IASP ise ağrıyı beş eksenli bir sistem olarak sınıflamaktadır (Tablo 2.3) (Kreitler, 2007).

**Tablo 2. 3**

*IASP Ağrı Sınıflaması*

Eksen I	Bölge
Eksen II	Sistem
Eksen III	Zamansal özellikler
Eksen IV	Hastanın beyanı
Eksen V	Etiyoloji

### **2.1.3.1 Akut ağrı**

Akut ağrı, aniden başlaması ve sınırlı bir süreye sahip olması ile karakterize edilen bir ağrı çeşitidir (Gangadhar vd., 2014). Burada ağrı, doku ve organların daha fazla zarar görmesini engelleyen koruyucu bir refleks görevi görmektedir. Akut ağrının ilk tepkisi son derece rahatsız edici olsa da opioidler veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII'ler) gibi oral analjezikler ile kolayca engellenebilmektedir. Akut ağrının iyileşmesi genellikle birkaç gün veya birkaç hafta sürmektedir. Bu yüzden eğer kişinin yaşadığı ağrı aylarca veya yıllarca devam ediyorsa bu akut ağrı değildir. Ancak aynı bölgede kalıcı yaralanma, nosiseptörlerin tekrar tekrar aktivasyonuna neden olarak akut ağrının kronik ağrıya dönüşmesine yol açabilmektedir (Mifflin ve Kerr, 2014; Song vd., 2024).

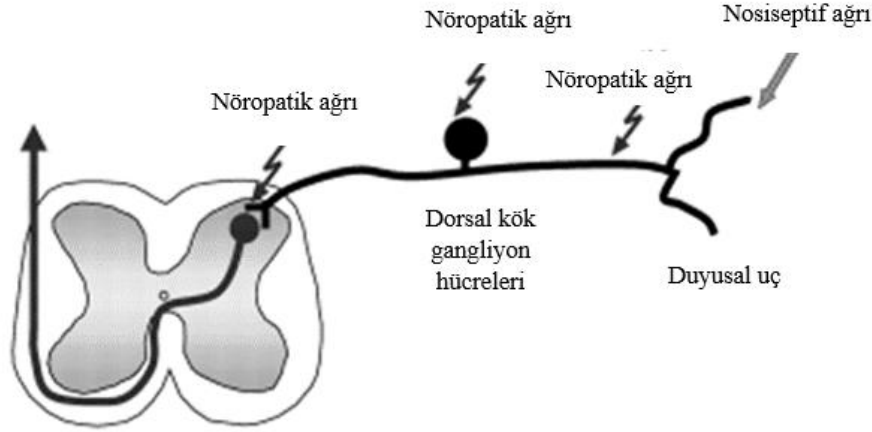
### **2.1.3.2 Kronik ağrı**

Kronik ağrı, akut ağrıdan daha uzun süren ve genellikle uzun süreli hastalıkla ilişkili bir hastalıktır (Gangadhar vd, 2014). Dünyada bireyleri ve toplumu etkileyen önemli bir sağlık yüküdür ve nüfusun yaklaşık %20'si bu durumdan etkilenmektedir (Goldberg ve McGee, 2011; Karunarathna vd., 2024). Kronik ağrı genellikle altı aydan uzun süren ağrı olarak tanımlanmaktadır. Kronik ağrının tedavisi, iki temel nedenden dolayı akut ağrının tedavisine kıyasla daha zorludur. Birincisi tanım gereği ağrı kalıcıdır ve muhtemelen kendiliğinden geçmemiş ya da önceki tedavilere yanıt vermemiştir. İkinci olarak ise, kronik ağrı bireyin yaşamını sürekli olarak etkilemekte ve zamanla davranışsal değişikliklere neden olabilmektedir (Russo vd., 1998). Kronik ağrı kendi içinde nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrı olarak ikiye ayrılmaktadır (Gangadhar vd, 2014). Nosiseptif ağrı,

nöral olmayan dokudaki bir hasardan kaynaklanan primer nosiseptif sinir uçlarının uyarılması sonucu oluşan somatosensoryel sinir sistemine bağlı ağrı olarak tanımlanmaktadır (https-1; Trouvin ve Perrot, 2019). Zararlı bir uyaran tarafından omuriliğin dorsal boynuzundaki aksonun duyuşal ucundan uyarılması nosiseptif ağrıya neden olmaktadır. Akson, DRG ya da MSS'de yer alan nöronların anormal biçimde uyarılması, nöropatik ağrının ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Şekil 2.4) (Schaible ve Richter, 2004).

#### Şekil 2. 4

*Nosiseptif Ağrı ve Nöropatik Ağrının Gösterimi*



*Kaynak: Schaible ve Richter, 2004*

## 2.2 Nöropatik Ağrı ve Sınıflandırması

IASP Nöropatik Ağrı Özel İlgi Grubu (NeuPSIG), nöropatik ağrıyı somatosensoryel sinir sisteminin primer afferent nöronlarının bir lezyonu veya hastalığından kaynaklanan ağrı olarak tanımlamaktadır. Bu tanım periferik nöropati, postherpetik nevralji (PHN), trigeminal nevralji, sinir kökü ağrısı ve fantom uzuv ağrısını içermektedir (https-2; Shynu vd., 2022). Nöropatik ağrı, hastalar tarafından yanma, karıncalanma, elektrik çarpması gibi veya iğnelenme şeklinde kendini gösteren ağrı olarak tanımlanmaktadır. Ağrısız uyarıya yanıt olarak allodini veya ağrılı uyarıya yanıt olarak hiperaljezi gibi anormal duyuşal belirtilerin ortaya çıkması ile karakterizedir (Das, 2015; Woolf ve Mannion, 1999). Tipik olarak, spontan ve provoke ağrı olarak kategorize edilen farklı ağrı niteliklerinin değişken bir kombinasyonu olarak ortaya çıkan nöropatik ağrı santral veya periferik nöropatik ağrı olarak karşımıza çıkmaktadır. (De Stefano ve Truini, 2024; Truini vd., 2013).

### **2.2.1 Santral nöropatik ağrı**

Santral nöropatik ağrı, merkezi somatosensoriyel sinir sistemindeki bir hastalık veya lezyondan dolayı oluşan ağrı olarak tanımlanmaktadır (https-1; Rosner vd., 2023). Omurilik yaralanması, syringomiyeli, multipl skleroz, inme, travmatik ağrı gibi MSS yaralanması veya hastalığından kaynaklanan heterojen bir kronik nöropatik ağrı grubudur (Finnerup, 2008). Ayrıca, kronik kas-iskelet sistemi ve romatolojik sendromlara bağlı periferik ağrılar da zaman içinde santral ağrıya dönüşebilmektedir (Sheldon vd., 2022). Santral nöropatik ağrının altında yatan önemli bir patofizyolojik mekanizma, MSS yaralanmasında görülen sinir ve doku hasarını takiben hayatta kalan spinotalamik nöronların denervasyon aşırı duyarlılığını içermektedir. Bu durum MSS'de nöronal hipereksitabiliteye yol açmaktadır (Gwak ve Hulsebosch, 2011). Bu da aksiyon potansiyeli üretimi ve yayılımı için eşiklerin azalmasına ve ayrıca zararlı ve zararlı olmayan uyaranlara karşı spontan ve deşarj sonrası tepkilerin artmasına neden olmaktadır (Garcia vd., 2016).

### **2.2.2 Periferik nöropatik ağrı**

Periferik nöropatik ağrı, sinir hasarının bir sonucu olarak çeşitli patolojilerden oluşmaktadır. Bu patolojileri birleştiren olay ağrının birincil duyu nöronundaki yaralanma, lezyon, hasar veya metabolik bozulmadır. Söz konusu bu durum, nöronun herhangi bir parçasında ve periferik uçlardan merkezi uçlara kadar olan herhangi bir bölgesinde oluşabilmektedir (Beggs ve Salter, 2006). Periferik nöropatik ağrıda rol oynayan 3 önemli patolojik süreç vardır. Bunlar aksonal dejenerasyon, segmental demiyelinizasyon ve nöronopatidir (McLeod, 1995). Akson dejenerasyonu, aksonların yıkımından oluşan bir olaydır (Deckwerth ve Johnson Jr, 1994; Salvadores vd., 2017). Segmental demiyelinizasyon akson yıkımı olmadan miyelin kılıfın birincil yıkımıdır. Ancak bazı demiyelinizan nöropatilerde aksonal dejenerasyon da eşlik edebilmekte ve bu durumda ikincil olarak segmental demiyelinizasyon gelişebilmektedir. Nöronopatiler ise aksonların hücre gövdelerinin ön boynuz hücreleri veya DRG'lerin birincil olarak zarar gördüğü durumlardır (McLeod, 1995).

### **2.3 Nöropatik Ağrı Epidemiyolojisi**

Nöropatik ağrıyı içeren kronik ağrı prevalansı %17 ile %47 arasında değişmektedir. Bu geniş aralık, anket türlerinin çeşitliliği, örnekleme stratejilerindeki farklılıklar, incelenen popülasyonun özellikleri ve kronik ağrıya dair tanım ve ölçütlerdeki değişkenlik gibi

çeşitli metodolojik unsurlardan kaynaklanabilmektedir (Elliot vd., 1999; Toth vd., 2009). İngiltere'de nöropatik ağrı prevalansı %9,2 (Baskozos vd., 2023), Avrupa'da %6,9-10 ve Kuzey Amerika'da %8,8 olarak rapor edilmiştir. Kanser hastalarında görülen ağrıların ise yaklaşık %20'sinin nöropatik kökenli olduğu rapor edilmiştir (Bennett vd., 2012). Türkiye'de yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada on bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunda daha önce nöropatik ağrı tanısı almış veya nöropatik ağrı semptomları olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Türkiye'de yapılmış bu çalışmada nöropatik ağrı prevalansı %2,7 olarak bulunmuş ve nöropatik ağrının en yaygın nedeninin ise diyabetik nöropati olduğu görülmüştür (Bekircan-Kurt vd., 2021).

#### 2.4 Nöropatik Ağrı Semptomları

Nöropatik ağrının semptomları kendi içinde pozitif ve negatif semptomlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Pozitif semptomlar, allodini ve hiperaljezi olmak üzere nosiseptörlerdeki hiperaktivite ve artmış duyarlılıktır. Pozitif semptomlar arasında parestezi, elektrik çarpması benzeri hisler, spontan devam eden ağrı yer alırken, negatif semptomlar arasında hipoaljezi, hipoestezi, güçsüzlük ve refleks değişiklikleri yer almaktadır (Tablo 2.4) (Shinu vd., 2022).

**Tablo 2. 4**

*Nöropatik Ağrı Semptomları*

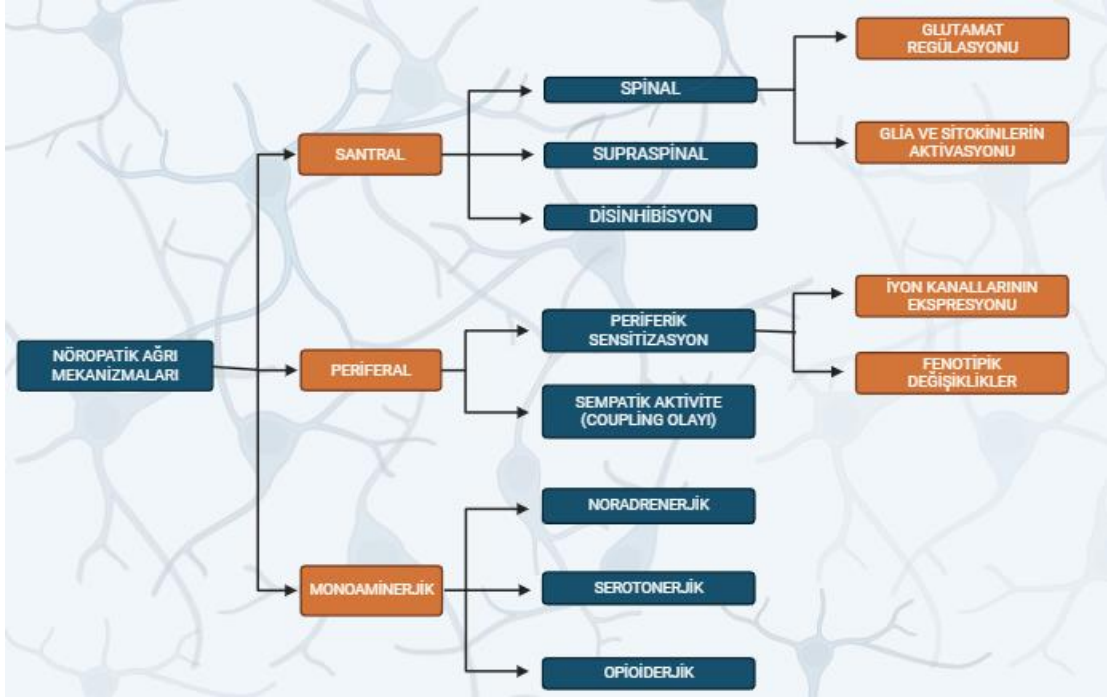
POZİTİF SEMPTOMLAR	NEGATİF SEMPTOMLAR
Allodini	Hipoestezi
Hiperaleji	Hipoaljezi
Parestezi	Güçsüzlük
Elektrik çarpması benzeri his	Refleks değişiklikleri
Spontan ağrı	

#### 2.5 Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Nöropatik ağrıda rol oynayan moleküler mekanizmalar periferik mekanizmaları ve santral mekanizmaları içermektedir. Periferik mekanizmalar, periferik sensitizasyon ve sempatik olarak sürdürülen ağrı olarak ayrılmaktadır. Santral mekanizmalar ise spinal mekanizma, supraspinal mekanizma ve disinhibisyon olarak ayrılmaktadır. Nöropatik ağrıda yer alan diğer bir mekanizma ise monoaminerjik mekanizmadır (Şekil 2.5) (Sharma vd., 2023).

## Şekil 2. 5

### Nöropatik Ağrı Mekanizmaları



Kaynak: BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır

### 2.5.1 Santral mekanizmalar

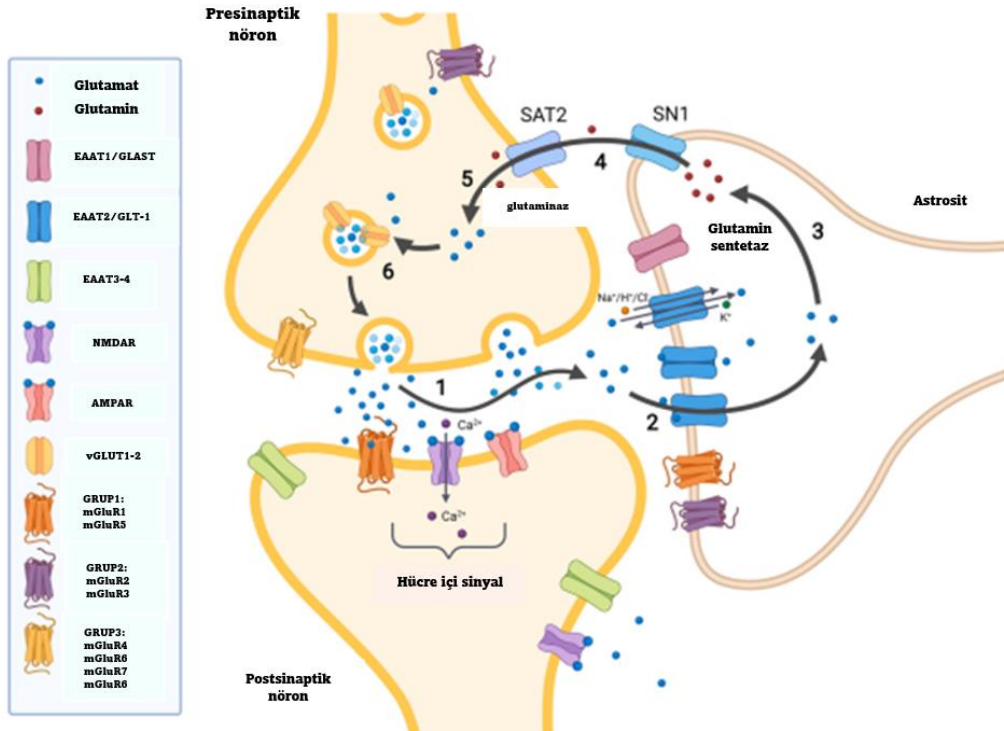
#### 2.5.1.1 Spinal mekanizmalar

##### 2.5.1.1.1 Glutamat regülasyonu

Glutamat, MSS'de başlıca uyarıcı nörotransmitterdir (Nicosia vd., 2024). Bir sinir hasarlandığı zaman glutamat reseptörlerini aktive ederek omurilikte nöronal uyarılabilirliğin artmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda sinaptik aralıkta glutamatın geri alım mekanizmasından sorumlu olan glutamat taşıyıcısının üretimini de azaltmaktadır. Bu da glutamatın sinapta daha uzun süre kalmasına neden olarak glutamat reseptörlerini aktive etmesine neden olmaktadır (Şekil 2.6) (Sharma vd., 2023; Sung vd., 2003).

## Şekil 2. 6

### Glutamat Döngüsü



Kaynak: Temmermand vd., 2022

Not\*: EAAT1: Eksitator amino asit taşıyıcısı 1, EAAT2: Eksitator amino asit taşıyıcısı 2, GLAST: Glutamat aspartat taşıyıcısı, GLT-1: Glutamat taşıyıcısı 1, EAAT3-4: Eksitator amino asit taşıyıcısı 3-4, NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü, AMPAR: a-amino-3-hidroksi-5metilizoksazol-4-propiyonik asit reseptörü, vGLUT 1-2: Veziküler glutamat taşıyıcıları 1-2, mGluR: Metabotropik glutamat reseptörleri, SAT2: sistem A taşıyıcısı 2, SN1: Sistem N taşıyıcısı 1, Ca<sup>2+</sup>: Kalsiyum

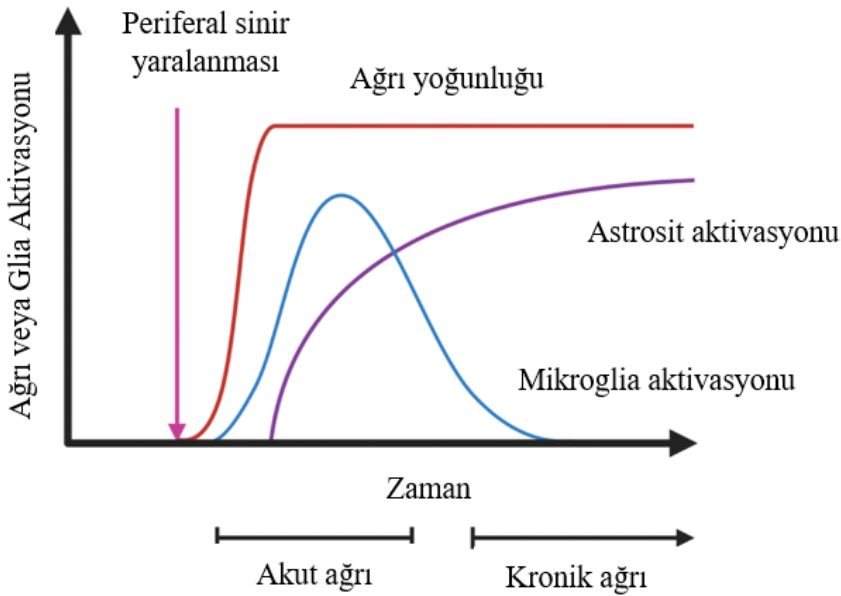
Glutamat'ın etkilerine ligand kapılı iyonotropik glutamat reseptörleri (iGluR) ve G-protein bağlı metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) aracılık etmektedir (Kawachi, 2024). iGluR'ler N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, a-amino-3-hidroksi-5metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) reseptörleri ve kainik asit (KA) reseptörleridir. Glutamat ayrıca mGluR'lerin aktivasyonu yoluyla daha yavaş modülatör nörotransmisyona aracılık etmektedir. Sekiz mGluR alt tipi tanımlanmıştır. mGlu1 ve mGlu5 G<sub>q</sub> proteinlerine bağlanarak fosfolipaz C'yi (PLC) aktive etmektedir. mGlu2, mGlu3, mGlu4, mGlu6, mGlu7 ve mGlu8 G<sub>i</sub> proteinlerine bağlanarak adenilat siklaz (AC) enzimini inhibe etmektedir (Chiechio ve Nicoletti, 2012). Omurilikteki bu glutamat aktivitesi hücre içi sinyalizasyon kaskadını başlatır ve protein kinaz C (PKC)'yi aktive ederek omurilikte kalıcı nöroplastik değişikliklere yol açabilmektedir (Conn ve Pin, 1997; Schoepp vd., 1999; Sharma vd., 2023).

### 2.5.1.1.2 Glia aktivasyonu ve sitokinlerin çoğalması

MSS mikroglia ve makroglia olmak üzere iki tip glial hücre içermektedir. MSS’de en çok bulunan makroglia hücresi astrositlerdir. Astrositler çevredeki iyonlar, proteinler ve nörotransmitterlerin hücre dışındaki düzeylerini dengeleyerek homeostazın korunmasına katkı sağlamaktadır (Mika vd., 2013). Periferik sinir yaralanmasını takiben, astrosit aktivasyonunun mikroglia aktivasyonundan sonra meydana geldiği düşünülmektedir. Mikroglia aktivasyonu kendini sınırlayarak daha sonraki aşamalarda düşük seviyelerde devam ederken, astrosit aktivasyonu yaralanma süresi boyunca devam etmektedir (Şekil 2.7). Mekanistik olarak, sinir hasarı duyuşal afferent liflerin hızlı aktivasyonunu ortaya çıkararak mikrogliaları aktive etmektedir. Aktive olan mikroglialar, yakındaki nosiseptif nöronları ve astrositleri hassaslaştıran ve astrogliazisi aktive eden pro-inflamatuar mediatörler salgılamaktadır. Bu hücrelerin aktivasyon kinetiği göz önünde bulundurulduğunda, mikrogliaların öncelikle akut ağrının gelişiminde, astrositlerin ise kronik ağrının sürdürülmesinde rolleri vardır (Donnelly vd., 2020; Vallejo vd., 2010).

Şekil 2. 7

*Mikroglia ve Astrosit Aktivasyonunun Zamana Bağlı Grafiği*



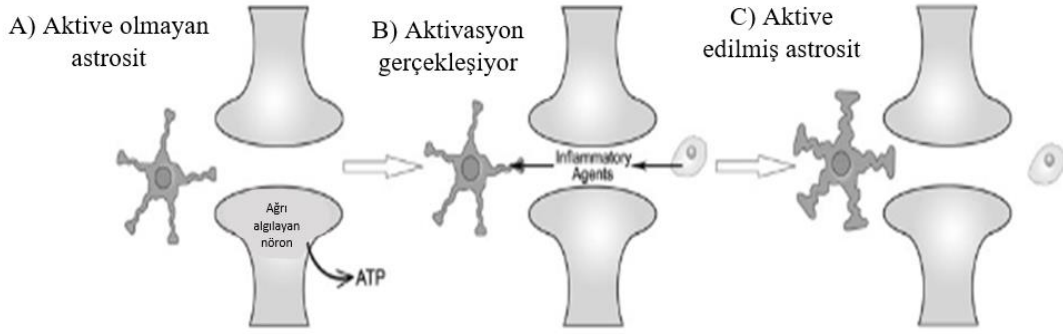
*Kaynak: Donnelly vd., 2020*

Aynı zamanda ağrıyı algılayan nöron adenosin trifosfat (ATP) salgılamakta ve bu da mikroglial aktivasyonu indüklemektedir. Aktive olan mikroglial hücreler, nöronları hassaslaştıran ve astrositleri aktive eden çeşitli inflamatuvar ajanlar salgılamaya başlamaktadır (Şekil 2.8). Bu inflamatuvar ajanlar, afferent nöronların polarizasyon

özelliklerini değiştirerek merkezi duyarlılığın ve hiperaljezinin gelişmesinde ve sürdürülmesinde kritik bir rol oynamakta ve böylece ağrılı uyaranların MSS'ye iletimi modüle edilmektedir (Vallejo vd., 2010).

## Şekil 2. 8

### *Glia Aktivasyonu*



Kaynak: Vallejo vd., 2010

### **2.5.1.2 Supraspinal mekanizmalar**

Nöropatik ağrı için spinal mekanizmalara ek olarak, son kanıtlar supraspinalden gelen önemli bir katkının nöropatik hiperaljezinin gelişimini ve sürdürülmesini etkilediğini göstermektedir. Supraspinal bölge beyin sapı ve orta beyin gibi beyin üst kısımlarını içermektedir. Opioid analjezinin kilit bölgeleri, traktus solitarius ve periakuaduktal gri (PAG) çekirdeklerindeki yüksek reseptör konsantrasyonları nedeniyle beyin sapı ve orta beyin bölgeleridir (Bannister ve Dickenson, 2020). Spinal ağrı iletim sistemi supraspinal bölgelerden, özellikle de beyin sapı rostral ventromedial medulladan (RVM) hem inhibitör hem de eksitatör kontrol altındadır. Azalan inhibitör kontrol derecesi nöropatik hayvanlarda önemli ölçüde azalır. Çelişkili bir rapor, RVM'den spinal dorsal boynuz nöronal iletimi üzerindeki azalan kolaylaştırma etkisinin periferik sinir hasarını takiben arttığını öne sürdüğü için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Ueda, 2006).

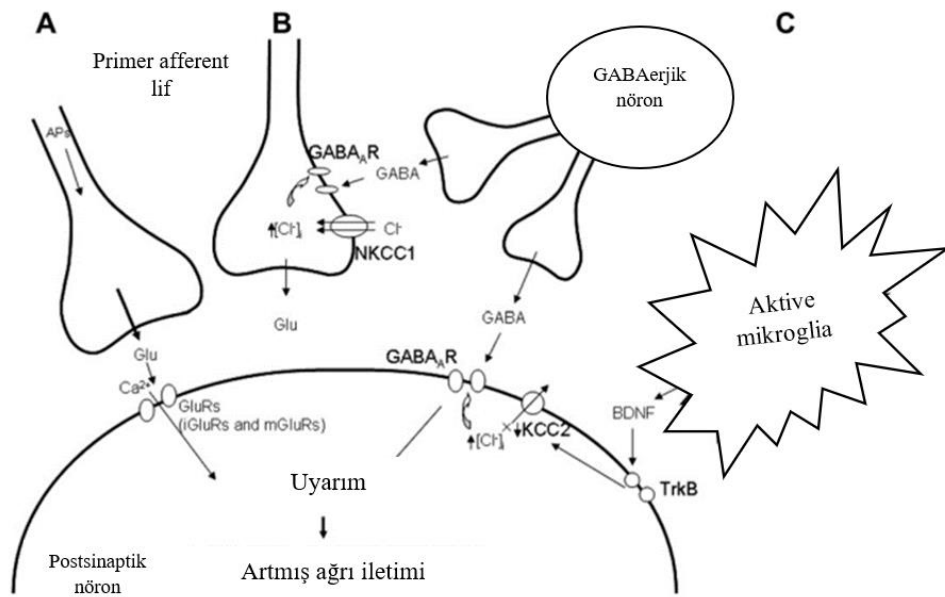
### **2.5.1.3 Disinhibisyon mekanizmaları**

Disinhibisyon, gama aminobütirik asit (GABA) veya glisinerjik kontrolde azalma ile birlikte inhibitör internöronların işlev bozukluğu anlamına gelmektedir. Bu internöronların bozulmuş aktivitesi ağrının artmasına neden olmaktadır (Alves ve Lin, 2018). GABA nörotransmisyonu çözünen madde taşıyıcısı 12 (SLC12) ailesindeki iki katyon/klorür kotransporterı tarafından hücre içi klorür seviyesinin hassas bir şekilde düzenlenmesiyle sağlanmaktadır. Bunlar içe doğru yönlendirilmiş  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$

kotransporter izoform 1 (NKCC1) ve dışa doğru yönlendirilmiş  $K^+-Cl^-$  kotransporter izoform 2 (KCC2)'dir (Hasbargen vd., 2010). GABAerjik uyarım aynı zamanda nöropatik ağrı durumunda spinal dorsal boynuz nöronlarında ağrı iletimini kolaylaştırabilmektedir. Bu durum esasen şu şekilde olmaktadır. Nöropatik ağrı sonrası yukarı doğru düzenlenmiş NKCC1 hücre içine  $Cl^-$  akışını indüklemekte ve bu da hücre içi  $Cl^-$ 'nin artmasına neden olmaktadır. GABAA reseptörünün aktivasyonu  $Cl^-$  akışını kolaylaştırmaktadır. Ancak hücre içi  $Cl^-$  gradyanı nedeniyle,  $Cl^-$ 'nin son akımı, membran depolarizasyonu üreten ve glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını arttıran dışa akış olmaktadır (Prescott, 2015; Kahle vd., 2008). Nöropatik ağrı sonrası beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), aktive mikrogliya tarafından salgılanmaktadır. Bu da tropomiyosin reseptör kinaz B (trkB)'yi aktive etmekte ve KCC2'nin aşağı regülasyonuna neden olmaktadır. Hücre dışına  $Cl^-$  akışının engellenmesi sonucunda hücre içi  $Cl^-$  konsantrasyonları artmaktadır. Bununla birlikte, GABAA reseptörünün aktivasyonu hücre içi  $Cl^-$  konsantrasyonu nedeniyle dışarıya doğru  $Cl^-$  akışını sağlamaktadır. Bunun sonucunda  $Na^+$  ve  $Ca^{+2}$  kanalları gibi voltaja bağlı katyon kanallarının aktivasyonu ile sonuçlanan membran depolarizasyonu üretmektedir. Bu depolarizasyon durumu da nöronal hipereksitabiliteye ve nöropatik ağrıya yol açmaktadır (Şekil 2.9) (Gwak ve Hulsebosch, 2011).

### Şekil 2. 9

#### GABA Nörotransmisyon Regülasyonu



Kaynak: Gwak ve Hulsebosch, 2011

## 2.5.2 Periferik mekanizmalar

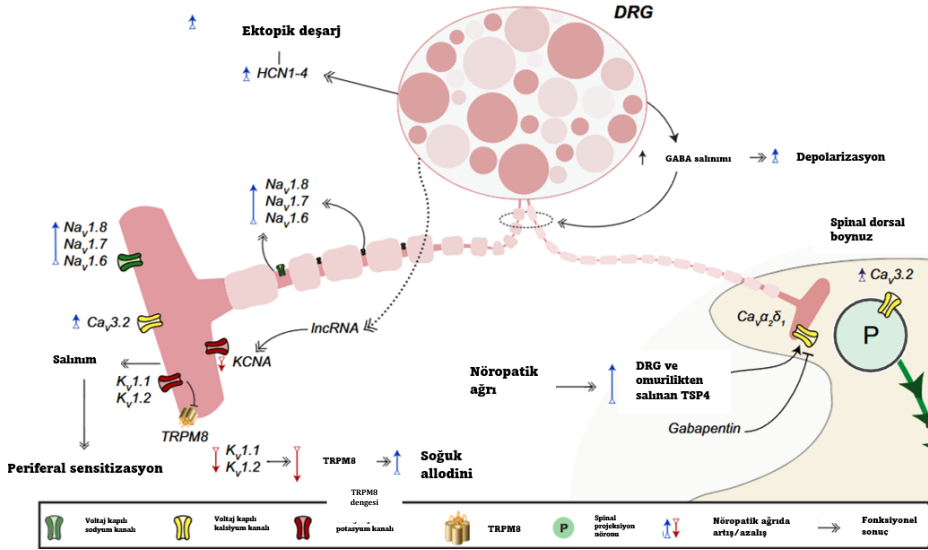
### 2.5.2.1 Periferik sensitizasyon

#### 2.5.2.1.1 İyon kanallarının ekspresyonu

Nöropatik ağrı durumunda belirli kanalların ifadesinin değiştiği ve bu değişikliklerin hipereksitabilite yaratarak ağrı oluşturduğu bilinmektedir (Rogers vd., 2006). Voltaj kapılı sodyum kanalları ( $Na_v$ s),  $Ca_v$ s, voltaj kapılı potasyum kanalları ( $K_v$ s) ve hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotid kapılı kanallar (HCNs) dahil olmak üzere iyon kanallarının up-regülasyonu/down-regülasyonu periferik duyuusal nöronların nörotransmitter salınımını, uyarılabilirliğini ve ektojik deşarjını arttırmaktadır (Şekil 2.10) (Finnerup vd., 2020).

Şekil 2. 10

İyon Kanallarının Mekanizmaları



Kaynak: Finnerup vd., 2020

Sodyum kanallarının nosiseptif ve nöropatik ağrı mesajlarının iletilmesindeki rolü iyi bilinmektedir (Rogers vd., 2006). Bir yetişkinin duyu nöronunda farklı tipte sodyum kanalları bulunmaktadır. Sinir yaralanması, yaralanma bölgesinde sodyum kanallarının ekspresyonunu arttırmakta ve DRG'de, nöronun ektojik deşarjının ana katkıcısı olarak işlev görmektedir (Devor vd., 1989; Sharma vd., 2023).

Periferik ve spinal HCN kanalları, nöronal uyarılabilirliği düzenleyerek nöropatik ağrıya anahtar bir rol oynamaktadır. Bu kanallar, sodyum ya da potasyum kanallarından farklı olarak, hücre zarının hiperpolarize olduğu durumlarda aktive olurlar (He vd., 2019). HCN

kanalları, ağrı modülasyonu için önemli bir bölge olan ventral-lateral periaquaduktal gri (vlPAG) cevherde ifade edilmektedir (Du vd., 2013; Notomi ve Shigemoto, 2004). Diyabetik nöropatik ağrı oluşturulan ratlara seçici HCN kanal inhibitörü ZD7288'in vlPAG'ye mikroenjeksiyonunun nöropatik ağrı davranışı üzerinde doza bağlı analjezik etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Du vd., 2013). Yapılan çalışmalarda HCN kanallarının bu etkisine siklik adenosin monofosfat/protein kinaz A (cAMP/PKA) sinyal yolunun eşlik ettiği gösterilmiştir. HCN kanallarının, cAMP ve PKA'nın bir dizi farmakolojik inhibitörünün kullanılmasıyla, diyabetik nöropati ile ilişkili olarak, HCN kanallarının cAMP/PKA eksenini yoluyla aktive edildiği ve daha sonra antinöroseptif yolları inhibe ederken pronöroseptif etkiyi artırdığı ortaya çıkarılmıştır (Ma vd., 2021).

Ca<sub>v</sub>'nin fizyolojik işlevi kalsiyum akışına aracılık etmek ve membran depolarizasyonuna yanıt vermektir. Sinir lifindeki lezyonu takiben, DRG'de kalsiyum kanalı  $\alpha 2\delta 1$  ekspresyonu artmakta ve bu da nöronal uyarılabilirliğin artmasına neden olmaktadır (Luo vd., 2001; Sharma vd., 2023). Gabapentin Ca<sub>v</sub>'yi doğrudan inhibe ederek DRG nöronlarında ve sinaptozomlarda Ca<sup>2+</sup> akımlarını azaltmakta ve uyarıcı amino asitlerin salınımını inhibe etmektedir (Altier ve Zamponi, 2004; Gee vd., 1996). Ca<sub>v</sub>'ler yüksek veya düşük voltajla aktive olan kanallar olarak sınıflandırılır. Ca<sub>v</sub>'ler, kanal oluşturan  $\alpha 1$ -alt biriminin yapısal benzerliklerine (Ca<sub>v</sub>1, Ca<sub>v</sub>2, Ca<sub>v</sub>3) veya farmakolojik ajanlar tarafından bloke edilmeye karşı hassasiyetlerine (L, N, P/Q, R ve T-tipi) göre daha da alt bölümlere ayrılmaktadır. Toplu olarak, yüksek-Ca<sub>v</sub>'ler L, P/Q, N ve R tipi kanalları içerirken, düşük-Ca<sub>v</sub>'ler T-tipi kanalları içermektedir (Park ve Luo, 2010; Tsien ve Wheeler, 1999). Yüksek voltajla aktive olan N-tipi kalsiyum kanallarının, omurilik dorsal boynuzunun özellikle lamina I ve II bölgelerinde, presinaptik uçlarda yoğunlaştığı bilinmektedir. DRG'den gelen sinir impulsları, bu presinaptik bölgelerde yer alan N-tipi kanalların açılmasına neden olur. Bunun sonucunda glutamat ve P maddesi gibi ağrı iletiminde görevli nörotransmitterler salınarak, spinal internöronlara ve projeksiyon nöronlarına iletilir. Öte yandan, düşük voltajla aktive olan T-tipi kalsiyum kanalları, ağrı iletim yolunun daha üst seviyelerinde yer almakta olup, hem serbest sinir uçları çevresinde duyuusal sinyallerin başlatılmasında hem de DRG'deki hücre gövdelerinde aksiyon potansiyelinin oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir (Zamponi vd., 2009). K<sub>v</sub>'ler dinlenme membran potansiyelini, aksiyon potansiyeli eşliğini, ateşleme frekansını ve adaptasyonunu ve nörotransmitter salınımını düzenlemektedir. Nosiseptörler

potasyum kanallarının farklı alt türlerini ifade etmektedir. Bunlar arasında çeşitli  $K_{vs}$ 'ler, 2 gözenekli potasyum kanalları ( $K_{2P}$ ),  $Ca^{2+}$  ile aktive olan potasyum kanalları ( $K_{Ca}$ ),  $Na^+$  ile aktive olan potasyum kanalları ( $K_{Na}$ ) ve daha az oranda içe doğru doğrultucu potasyum kanalları ( $K_{ir}$ ) bulunmaktadır. Bu kanalların aktive olması ise nosiseptörlerin uyarılabilirliğini azaltmaktadır. (Benarroch, 2015; Du ve Gamper, 2013).

#### *2.5.2.1.2 Fenotipik değişiklikler*

Sinir hasarı, hücrede pek çok geni etkileyerek bu genlerin ifadesinde up regülasyon ya da down regülasyon meydana getirebilmektedir. Bu durum, hücrenin genetik düzeninde değişikliklere yol açarak hücresel işlevlerin, özellikle sinyal iletimi ve transdüksiyon gibi temel süreçlerin bozulmasına neden olabilmektedir. Bu genetik değişiklikler sonucunda, normalde yalnızca C tipi sinir liflerinde bulunan bazı nöromodülatörler farklı hücresel bölgelerde de ifade edilmeye başlayabilir. Böylece hücre, fenotipik bir dönüşüm geçirir. Nöropatik ağrıyla ilişkili olarak, Nav1.8 sodyum kanallarının ve opioid reseptörlerinin ifadesinde azalma bu fenotipik değişim sürecinin önemli bir parçasıdır. Bununla birlikte, BK reseptörlerindeki düzenlenmeler ve nöropeptitlerin görevindeki farklılaşmalar da bu dönüşümde rol oynayan diğer önemli etkenlerdir (Sharma vd., 2023). Periferik duyuşal liflerin hasar görmesinden sonra, miyelinli nöronlarda  $Ca_v\alpha2\delta1$  kanal alt biriminin, Nav1.3 sodyum kanalının ve bradikinin reseptörü 1 (B1) ve kapsaisin TRPV1 reseptörlerinin artan ekspresyonu hiperalejiye katkıda bulunurken; miyelinsiz nöronlarda Nav1.8 sodyum kanalının, bradikinin reseptörü 2 (B2) reseptörünün, P maddesinin ve hatta  $\alpha$ -opioid reseptörlerinin aşağı regülasyonu ağrı iletimindeki fenotipik değişimden sorumludur (Ueda, 2006).

#### *2.5.2.2 Sempatik aktivite (Coupling olayı)*

Sempatik düzenleme nöropatik ağrının tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Sempatik sinir, sinir büyüme faktörü (NGF), interlökin-8 (IL-8), BK, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) ve P maddesi gibi ağrıyla ilişkili mediatörlerin üretimi ve salınımında rol oynamaktadır (Xu vd., 2024). Sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı durumlarda, dokularda salınan BK, 5-HT, H ve kapsaisin gibi nosiseptif maddelere karşı duyuşal nöronların hassasiyeti artmaktadır. Bu artan duyarlılık, nosiseptif sinyallerin daha güçlü algılanmasına ve ağrı eşliğinin düşmesine neden olabilmektedir. Sempatik sistemin bu etkisi yalnızca doğrudan sinirsel yollarla sınırlı kalmaz; aynı zamanda hipofiz-adrenokortikal aksın aktivasyonu, bağışıklık sistemiyle olan etkileşimler,

nöropeptitlerin düzenlenmesi, kronik inflamatuvar süreçler ve psikosomatik olarak gelişen zihinsel ve duygusal yanıtlar da bu duyarlılığı artıran faktörler arasında yer almaktadır. Bu çok yönlü etkiler, ağrı algısının karmaşık nörofizyolojik ve psikobiyojik temellerini oluşturmaktadır (Ro ve Chang, 2005). Sempatik sinir hasarının ardından, bazı durumlarda sinir lifleri aracılığıyla MSS'ye giden ağrı sinyallerinin iletimi baskılanabilmektedir. Bu analjezik etki,  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerin aktive edilmesiyle ortaya çıkar. Bu reseptörlerin uyarılması, sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak spinal düzeyde mikrogial hücrelerin aktivasyonunu engeller ve aynı zamanda inflamatuvar mediatörlerin salınımını da sınırlandırır. Sonuç olarak, ağrı iletiminde görevli yolların baskılanmasıyla birlikte ağrı algısı da azalır (Xu vd., 2024). Sinir hasarının ardından, hem DRG'de hem de periferik sinirlerdeki hasarlı nöronlarda  $\alpha$ -adrenoreseptörlerin ekspresyonu artmaktadır. Bu reseptörler, sempatik sinir uçlarından salınan noradrenaline karşı daha duyarlı hale gelir. Hasar görmüş nöronların dolaşımdaki adrenalin ve noradrenaline karşı duyarlılığının artması, sempatik efferent sinirler ile duyuşal afferent sinirler arasında doğrudan bir etkileşim oluşmasına, yani "sempatik-afferent bağlantı" gelişmesine neden olmaktadır. Bu patolojik bağlantı, nöronların spontan ya da abartılı şekilde depolarize olmasına yol açarak ağrıya zemin hazırlamaktadır (Berker, 2005).

### **2.5.3 Monoaminerjik yollar**

#### **2.5.3.1 Noradrenerjik yolak**

Katekolaminlerin ağrı üzerindeki etkisi hem merkezi hem de periferik sinir sistemi düzeyinde oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Periferde bu maddelerin temel kaynakları, postganglionik sempatik sinir uçları ile adrenal medulladır. Postganglionik sinir uçları genellikle noradrenalin salgılamakta, adrenal medulladan çoğunlukla adrenalin salgılanmaktadır. Merkezi sistemde ise omurilikteki noradrenalin salınımının ana kaynağı, beyin sapında yer alan A5, A6 ve A7 bölgelerinden kaynaklanan pontospinal noradrenerjik sistemdir (Howorth vd., 2009). Noradrenalinin fizyolojik etkileri,  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir.  $\alpha_1$  ve  $\beta$  tipi reseptörler uyarıcı etki gösterirken,  $\alpha_2$  tipi reseptörler inhibe edici özellik taşımaktadır (Hein, 2006). Bu inhibe edici reseptörler, özellikle kronik ağrı durumlarında analjezik etki sağlayabildikleri için tedavi açısından önemli hedefler arasında yer almaktadır (Pertovaara, 2013; Bahari ve Meftahi, 2019). Bu bağlamda,  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör agonistlerinden biri olan klonidin'in omurilik düzeyinde uygulanması ile ağrının azaltılabildiği saptanmıştır (Hassenbusch

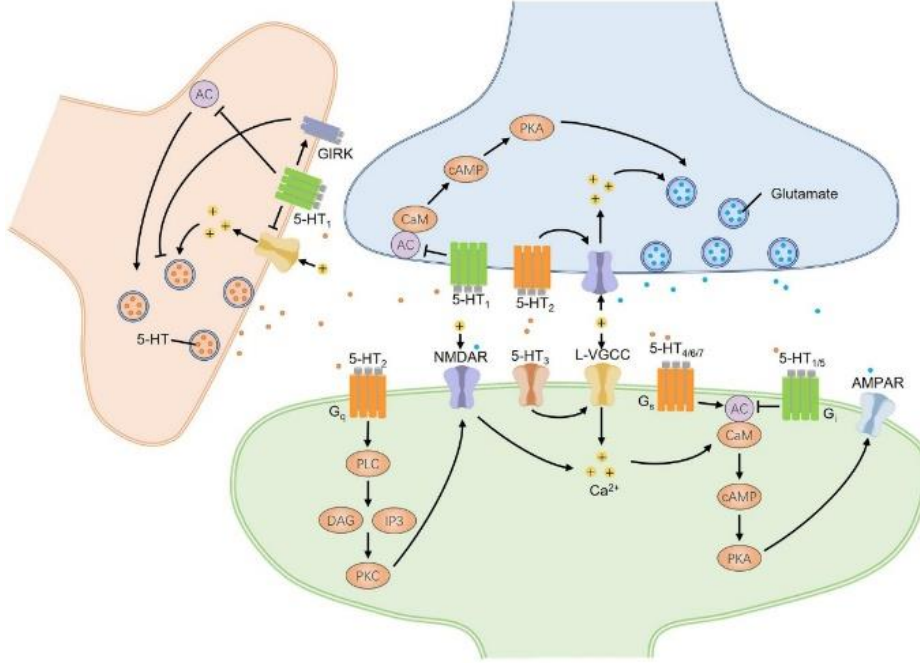
vd., 2002). Ayrıca klonidin, opioidlerle birlikte kullanıldığında analjezik etkisinin arttığı, yani sinerjik bir etki sağladığı da gösterilmiştir (Ackerman vd., 2003; Siddall vd., 2000; Rudich vd., 2004). Bu bulgular,  $\alpha_2$  reseptörlerinin tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanımının ağrı kontrolünde etkili olabileceğini göstermektedir.

### **2.5.3.2 Serotonerjik yolak**

Memelilerde şimdiye kadar yedi farklı 5-HT reseptör ailesi tanımlanmış olup, bu aileler toplamda 14 alt tipe sahiptir (5-HT1 ila 5-HT7 arası). Bu reseptörler içinde yalnızca 5-HT3 tipi iyon kanalı özelliği taşıyan iyonotropik yapıdayken, geri kalanlar G proteinine bağlı reseptörler (GPCR) sınıfına dahildir (Hao vd., 2023; Pourhamzeh vd., 2022). Yaralanma sonrası oluşan nöroplastisiteyle ilişkili 5-HT1/2/3/7 reseptörlerinin ön singulat korteks, prefrontal korteks, amigdala ve omuriliğin dorsal boynuzu gibi ağrıya ilişkili bölgelerde yoğun biçimde ifade edildiği gösterilmiştir (Hao vd., 2023). Bu reseptörlerin bazıları sinaptik uyarımı artırırken bazıları baskılayıcı etki göstermektedir; bu nedenle 5-HT sisteminin ağrı modülasyonu üzerinde çift yönlü etkileri bulunmaktadır (Heijmans vd., 2021). Gs/Gq/Gi-protein bağlı 5-HT reseptörleri, esas olarak hücre içi kanonik kaskadlara aracılık etmektedir. Gi-proteinine bağlı 5-HT1/5 reseptörleri sinaptik uyarılabilirliği azaltırken, Gs-proteinine bağlı 5-HT4/6/7 reseptörleri AC ve PKA sinyal yolunun aktivitesini etkileyerek sinaptik uyarılabilirliği arttırmaktadır (McCorvy ve Roth, 2015). Hem AC hem de PKA, glutamat salınımının presinaptik artışı ve AMPA reseptörlerinin postsinaptik güçlenmesi için kritik öneme sahiptir (Hao vd., 2023). Gq proteinine bağlı 5-HT2 reseptörleri,  $Ca^{2+}$  girişleri üreterek NMDA reseptörlerinin fosforilasyonunu ve nöral hipereksitasyonu destekleyen PKC sinyal yolunu tetiklemektedir (Millan vd., 2008). İyonotropik özellikteki 5-HT3 reseptörleri ise doğrudan nöronlarda depolarizasyonu başlatabilmektedir. Bu reseptörler, hücre içi kalsiyum seviyelerini artırmak amacıyla L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını (L-VGCC) aktive etmektedir. Bu kalsiyum girişleri kalmodulin (CaM) yoluyla AC'nin aktivasyonunu desteklemektedir. Ayrıca, 5-HT1 otoreseptörleri AC aktivitesini doğrudan baskılayabilmekte, kalsiyum kanallarını kapatabilmekte veya G-protein bağlı içe doğru doğrultucu potasyum (GIRK) kanallarını açarak presinaptik 5-HT salınımını azaltabilmektedir (Şekil 2.11) (Hao vd., 2023).

## Şekil 2. 11

### Nöropatik Ağrıda Serotonerjik Mekanizmalar



Kaynak: Hao vd., 2023

Not\*: 5-HT: serotonin, NMDAR: N-Metil-D-aspartat reseptörü, AMPAR:  $\alpha$ -Amino-3-hidroksi-5metilizoksazol-4-propiyonik asit reseptörü, PLC: fosfolipaz C, DAG: diaçilgliserol, IP3: inositol trifosfat, PKC: protein kinaz C, CaM: kalmodulin, cAMP: siklik adenozin monofosfat, PKA: protein kinaz A, AC: adenilat siklaz, GIRK: G-protein kapılı içe doğru doğrultucu potasyum kanalı, L-VGCC: L-tipi voltaj-bağımlı kalsiyum kanalı

### 2.5.3.3 Opioiderjik yolak

Orta beyin bölgesi PAG, opioid reseptörleri ve endojen opioidler açısından zengindir ve MSS'de analjezik etkinin ana hedefidir (Lau ve Vaughan, 2014). Endojen opioid sistemi, opioid reseptörleri ve birden fazla üye peptit içeren üç ana nöropeptit ailesinden oluşan bir peptit nörotransmitter sistemidir; tipik olarak  $\beta$  endorfinler, enkefalinler ve dinorfinlerden oluşmaktadır. Opioid sisteminin bir diğer önemli bileşeni olarak, vücudun çeşitli fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarında önemli roller oynayan opioid reseptörleridir. Bunlar  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  opioid reseptörleri (sırasıyla MOR, DOR ve KOR) olarak üçe ayrılmaktadır (Li vd., 2023). Yapılan çalışmalarda ekzojen MOR agonisti morfin veya endojen kısmi MOR agonisti enkefalinin vPAG'a enjeksiyonunun hayvan modellerinde güçlü antinosiseptif etkilere neden olduğu görülmüştür (Depaulis vd., 1987; Mehalick vd., 2013). Opioid reseptörler hem presinaptik hem de post-sinaptik olarak lokalizedir. Presinaptik lokalizasyonda bu reseptörlerin aktive olması  $Ca_v$ 'yi inhibe edip glutamat salıverilmesini azaltarak A $\delta$  ve C liflerden gelen nosiseptif uyarının iletimini inhibe etmektedir. Post-sinaptik olarak aktive olduklarında, potasyum kanallarının

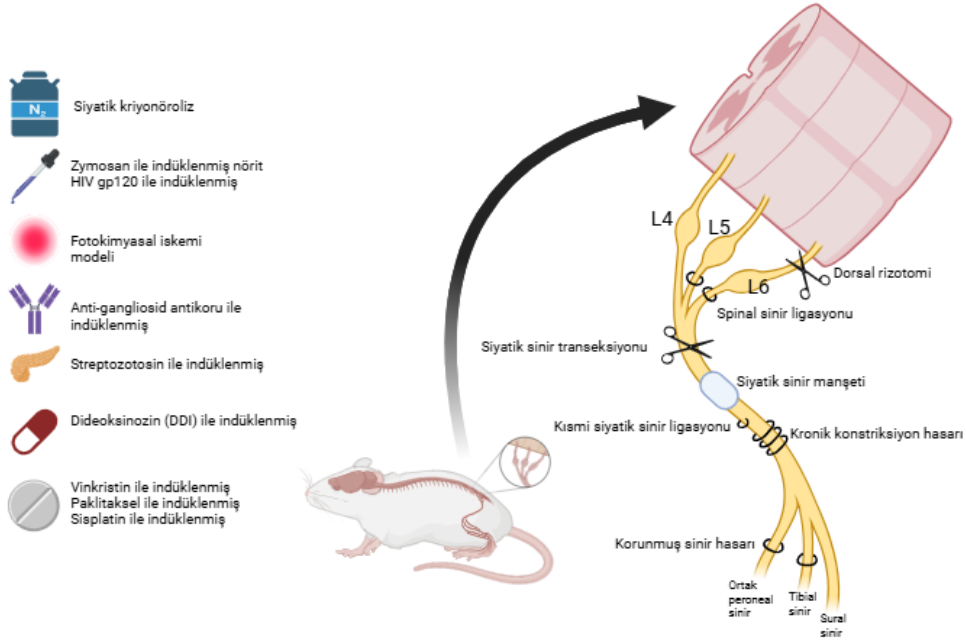
açılmasını sağlayarak post-sinaptik membranda hiperpolarizasyon oluşturmaktadır (Coutens ve Ingram, 2023). Opioidler post-sinaptik  $\mu$ -opiooid reseptörleri aracılığıyla GABAerjik internöronları doğrudan inhibe etmektedir. Aynı zamanda presinaptik  $\mu$ -opiooid reseptörleri aracılığıyla GABAerjik sinir terminallerinden nörotransmitter salınımını inhibe etmektedir (Lau ve Vaughan, 2014). Sonuç olarak, opioidlerin  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  reseptörleri aracılığıyla ağrı uyaranlarının iletimini inhibe ettiği ve bazı supraspinal bölgelerin ağrının bilişsel olarak da işlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. (Pinto vd., 2008).

## **2.6 Nöropatik Ağrı Modelleri**

Nöropatik ağrıyı incelemek için çeşitli hayvan modelleri kullanılmaktadır (Stemkowski ve Smith, 2013). Periferik nöropatik ağrı modellerinde dorsal rizotomi (Lombard vd., 1979), siyatik sinirin KKH modeli (Bennett ve Xie, 1988), kısmi siyatik sinir ligasyonu (Seltzer vd., 1990), L5 ve L6 spinal sinir ligasyonu (SNL) (Kim ve Chung, 1992), siyatik sinir transeksiyonu (Wall vd., 1979), korunmuş sinir hasarı (Decosterd ve Woolf, 2000), siyatik sinir manşeti (Mosconi ve Kruger, 1996), siyatik kriyonektozi (DeLeo vd., 1994), zymosan ile indüklenmiş nörit (Chacur vd., 2001), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gp120 ile indüklenmiş (Herzberg ve Sagen, 2001), fotokimyasal iskemi modeli (Hao vd., 2000), anti-gangliosid antikoru ile indüklenmiş (Slart vd., 1997), streptozotosin (STZ) ile indüklenmiş (Fox vd., 1999), dideoksinozin (DDI) ile indüklenmiş (Joseph vd. 2004), vinkristin (Aley vd., 1996), paklitaksel (Cavaletti vd., 1995) ve sisplatin (Authier vd., 2000) türevleri ile indüklenmiş model olarak çeşitli prosedürler yer almaktadır. Santral nöropatik ağrı modellerinde ise spinal kord hasarı (SCH) (Brown vd., 2021) yer almaktadır (Şekil 2.12).

**Şekil 2. 12**

*Nöropatik Ağrı Modelleri*



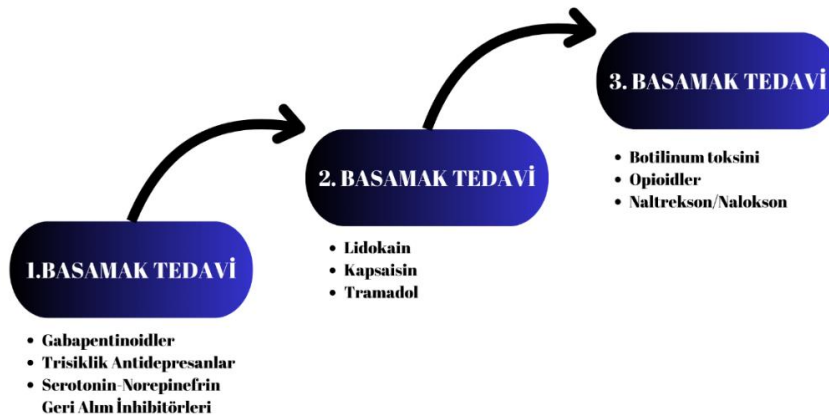
*Kaynak:* BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır

## 2.7 Nöropatik Ağrı Farmakolojik Tedavisi

Nöropatik ağrının tedavisi, birçok hastanın yeterli ağrı rahatlaması yaşamaması nedeniyle zor bir durumdur. Bu zorluk, çok çeşitli nöropatik ağrı mekanizmalarının olması ve bu yüzden ilaçların yeteri kadar etkili olmaması ve kronik ağrının sıklıkla bir arada bulunan psikolojik ve duygusal yönlerinin bir sonucu olabilmektedir (Baron vd., 2010). Nöropatik ağrı tedavisi günümüzde birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedavi olarak ayrılmaktadır (Şekil 2.13) (Rugnath vd, 2024).

**Şekil 2. 13**

*Nöropatik Ağrı Tedavisi*



*Kaynak:* BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır

Pregabalin ve gabapentin GABA'dan türetilmiştir, ancak GABAerjik sistem üzerinde etkileri yoktur. Etki mekanizmaları,  $Ca_v2\delta1$  alt birimine bağlanarak analjezik, anksiyolitik ve antikonvülsan etkiler ortaya çıkarmaktır (Taylor, 2009).  $Ca_v2$ , presinaptik uçlarda konumlanarak nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu kanallar, membran potansiyelindeki değişimlere duyarlıdır ve periferden gelen aksiyon potansiyellerine yanıt olarak aktif hale gelmektedir. Kanal açılmasıyla birlikte hücre içine giren kalsiyum iyonları, sinaptik veziküllerin plazma zarına taşınmasını tetikler ve böylece nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımı sağlanır (Fornasari, 2017). Nöropatik ağrı tedavisinde desipramin, amitriptilin, nortriptilin ve imipramin gibi trisiklik antidepresanlar (TCA) kullanılmaktadır (Finnerup vd., 2015; Fornasari, 2017). TCA'ların kullanımlarını sınırlayan birçok advers ilaç reaksiyonu vardır. Bunlar arasında antikolinergik etkiler, kardiyotoksisite, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon, kabızlık ve idrar retansiyonunu yer alır (Behnia, 2025). Bu sorunların üstesinden gelmek için, nöropatik ağrı tedavisinde seçici selektif noradrenalin reuptake inhibitörleri (SNRI), özellikle de duloksetin kullanılmaya başlanmıştır (Mika vd., 2013; Robinson vd., 2022). SNRI'ların ağrılı polinöropati, PHN, ağrılı diyabetik nöropati ve bel ağrısı gibi çeşitli nöropatik durumlarda etkili olduğu kanıtlanmıştır (Fornasari, 2017). Topikal lidokain,  $Na^+$  kanallarını antagonize ederek ve hücre içine  $Na^+$  girişini engelleyerek lokal olarak etki sağlarlar. Lidokain patch, PHN'nin tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Farklı periferik nöropatik ağrı türlerinde de antiallodinik etkili olduğu gösterilmiştir (Butterworth ve Strichartz, 1990; Meier vd., 2003). Kapsaisin, acı biberin karakteristik yakıcı tadından sorumlu olan biyoaktif bir bileşiktir. Bu molekül, deri üzerinde bulunan nosiseptif sinir uçlarına bağlanarak öncelikle nöronal uyarılmayı tetiklemekte ve bu etkileşim sonucunda geçici olarak ağrı eşiğinde düşüş ve duyarlılıkta artış meydana gelmektedir (Mason vd., 2004). Kapsaisin TRPV1 reseptörlerinin duyarsızlaştırılması nedeniyle ciltte ağrılı uyarılara yanıt veren sinir liflerinin miktarını azaltarak etki etmektedir (Hall vd., 2020). Morfin, oksikodon ve hidromorfon gibi güçlü opioidler ile tramadol gibi daha zayıf etkiye sahip opioidler nöropatik ağrının tedavisinde etkinliği gösterilmiş farmakolojik ajanlardır. Ancak, bu ilaçların advers etkileri ile birlikte kötüye kullanım, bağımlılık ve yasa dışı yönlendirme potansiyelleri nedeniyle, klinik kılavuzlarda genellikle ikinci veya üçüncü basamak tedavi seçenekleri olarak önerilmektedir. (Fornasari, 2017). Botulinum toksin A'nın subkutan uygulamasının bazı nöropatik ağrı türlerinde terapötik potansiyele sahip

olduğuna dair sınırlı düzeyde klinik kanıt mevcuttur (Egeo vd., 2020). Bu ajanın etki mekanizmaları çok yönlüdür. P maddesi, glutamat ve CGRP gibi nöropeptidlerin DRG ve sinir uçlarından salınımını inhibe etmesi, periferal sinir uçları çevresindeki lokal inflamasyonu azaltması ve Na<sub>v</sub>s'yi bloke etmesi bu mekanizmalar arasında yer almaktadır (Park ve Park, 2017). Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da, çözünür N-etilmaleimid duyarlı faktör bağlanma protein reseptörü (SNARE) kompleksleri üzerinden sinaptobrevin aracılığıyla nörotransmitter salınımını engelleyerek spontan nöral deşarjları azaltabileceği düşünölmektedir (Humeau vd., 2000). Opioid antagonisti olarak sınıflandırılan naltrekson ve nalokson, düşük dozlarda uygulandığında yalnızca opioid etkisini antagonize etmekle kalmayıp, aynı zamanda glial inflamasyonu da baskılayarak analjezik etkiyi güçlendirdikleri gösterilmiştir. Bu etkilerin, toll-benzeri reseptör 4'ün (TLR4) inhibisyonu aracılığıyla glial hücrelerin inflamatuvar yanıtının baskılanmasına bağlı olduğu öne sürölmektedir (Rugnath vd., 2024).

Nöropatik ağrının tedavisi karmaşık ve çoğu zaman zordur; bu nedenle farmakolojik ajanların kombinasyonlarının kullanımı klinik pratikte yaygındır (Hanna vd., 2008; Kerstman vd., 2013; Siddal vd., 2000). Ancak bu tedaviler, yan etkiler açısından dikkatle değerlendirilmelidir. İlaçlara bağlı advers etkilerin yalnızca farmasötik özelliklerden değil, aynı zamanda nöropatik ağrıya sahip bireylerin sıklıkla ileri yaşıta olmaları, polifarmasiye maruz kalmaları ve çok sayıda komorbid durum taşımalarından da kaynaklandığı bilinmektedir (Baron, 2009). Psikoaktif ilaçların yaygın reçetelenmesi de önemli ölçüde istenmeyen etkilerle ilişkilidir. Bu nedenlerle, tüm dünyada araştırmacılar daha güvenli ve etkili alternatif tedavi yöntemlerine yönelmektedir. Bitkisel kaynaklı tedavi ajanları bu bağlamda ön plana çıkmaktadır; çünkü analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra, çoğunlukla daha az advers etki profiline sahip oldukları bildirilmektedir (Farsi vd., 2013; Villas-Boas vd., 2021). Bitkiler, tarih boyunca çeşitli hastalıkların tedavisinde temel bir rol oynamış ve modern farmasötik bileşiklerin geliştirilmesinde de önemli bir kaynak olmuştur.

### **2.7.1 Pregabalin farmakokinetik özellikleri**

Pregabalin hidrofilik bir madde olup membran bariyerlerini pasif olarak geçemez. Fenilalanin, lösin, izölösün ve valini taşıyan L-amino asit taşıyıcıları (LAT) kullanılarak aktif olarak membranları geçmektedir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C<sub>max</sub>) oral alımdan yaklaşık 1 saat sonra elde edilirken, beyin omurilik sıvısı (BOS)

konsantrasyonları 8 saatlik bir gecikmeyle maksimuma ulaşmaktadır (Schulze-Bonhage, 2013). Sağlıklı gönüllülerde pregabalinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) ortalama 6,3 saattir (Şekil 2.14) (Bockbrader vd., 2010). İlaç alımından 24-48 saat sonra kararlı plazma konsantrasyonuna ulaşır (Schulze-Bonhage, 2013). Besinler ilacın absorpsiyonunu yavaşlatmaktadır (Bockbrader vd., 2010). Pregabalin böbrekler tarafından (%90) neredeyse hiç değişmeden atılmaktadır. Pregabalin hepatik metabolizmaya uğramamaktadır bu sebeple sitokrom P450 sistemi gibi karaciğer enzimlerini indüklememekte veya inhibe etmemektedir (Ben-Menachem, 2004; Schulze-Bonhage, 2013). Pregabalin'nin klerensi (CLr) glomerüler filtrasyon hızından daha düşük olduğundan ve pregabalin plazma proteinlerine bağlanmadığından, renal eliminasyon tübüler reabsorpsiyondur. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu pregabalin eliminasyonunun önemli bir belirleyicisidir ve tıbbi açıdan önemli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir (Bockbrader vd., 2010). Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pregabalin'in  $t_{1/2}$ 'sinin arttığı, CLr'sinin azaldığı gösterilmiştir (Randinitis vd., 2003).

## Şekil 2. 14

### Pregabalin Farmakokinetik Özellikleri

Biyoyarlanım	Hızlı emilim Yüksek derecede emilim Terapötik doz aralığında doygunluk yok Gıda T <sub>max</sub> değerini etkiler ancak EAA değerini etkilemez	> 90%
Dağılım	T <sub>max</sub> C <sub>max</sub> AUC Kinetik Plazma protein bağlanma Kararlı durum konsantrasyonu	0.6 – 3.2 h 2.59 – 3.78 µg/mL 25.4 – 26.7 µg*h/mL Doğrusal (> 900 mg/gün'e kadar dozajlarla orantılı) Yok 24 - 48 saat sonra
Metabolizma	Minimal Hepatik CYP450 sistemi üzerine etkisi yok Oto-indüksiyon yok	< 2%
Eliminasyon	Renal (%98 değişmemiş) $t_{1/2}$	6.3 h

Kaynak: Schulze-Bonhage, 2013

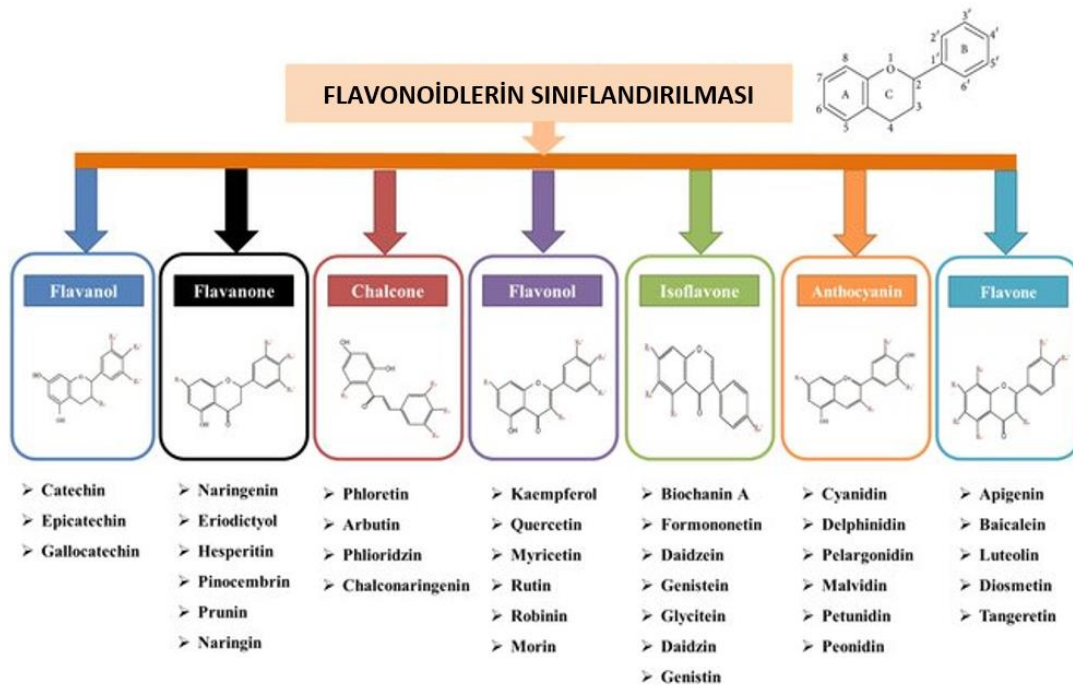
## 2.8 Flavonoidler ve Nöropatik Ağrıdaki Yeri

Flavonoidler özellikle meyve, sebze ve bazı içeceklerde bulunan polifenolik bileşikler olarak tanımlanan bir sekonder metabolittir (Panche vd., 2016). Flavonoidler, Albert Szent-Gyorgyi'nin portakal üzerine yaptığı bir araştırma sırasında, portakaldan izole edilen yeni bir kimyasal bileşik sayesinde keşfedilmiştir. İlk başta bir P vitamini olarak sınıflandırılmış fakat daha sonra bunun bir flavonoid olduğu sonucuna varmışlardır (Jucá vd., 2020). Flavonoidlerin sağlık üzerine geniş bir kullanım alanı vardır. Nutrasötik, farmasötik, tıbbi ve kozmetik alanlarda sıklıkla kullanılan bir bileşen olarak öne çıkar.

Bunun başlıca nedeni antioksidan, antiinflamatuvar, antimutajenik ve antikanserojen özelliklerinin yanı sıra hücresel düzeyde temel enzimatik işlevleri düzenleme yetenekleridir. Ayrıca COX, fosfoinozitid 3-kinaz, ksantin oksidaz (XO) ve lipoksijenaz gibi çeşitli enzimleri inhibe etme kapasiteleri olduğu bilinmektedir (Panche vd., 2016; Karak, 2019). Flavanoidler fenolik hidroksil halkası içeren iki benzen halkasını ifade eden üç merkezi karbon zinciri ile bağlanır ve temel karbon iskeleti olarak C6-C3-C6 içeren moleküle sahiptir. Üç karbon bağının (C3) oksidasyon seviyesine ve B-halkası bağlantı bölgelerinin farklılığına göre flavanoidler flavanoller, flavonoller flavononlar, kalkonlar, izoflavonlar, antosiyaninler, flavonlar olarak ayrılabilir (Şekil 2.15) (Kumar vd., 2024).

Şekil 2. 15

Flavanoidlerin Sınıflandırılması



Kaynak: Kumar vd., 2024

Bir flavon olan krisin'in KKH oluşturulmuş ratlarda doza bağlı olarak standart ilaç olan gabapentin ile ölçülebilir düzeyde iyileştirici etkisi görülmüştür. Tiobarbitürik asit reaktif madde (TBARS) seviyesi krisin ile azalırken, glutatyon (GSH) ve toplam protein seviyeleri kontrole göre artmış ve standart ilaçla ölçülebilir düzeyde aynı olmuştur (Skindar vd., 2022). Bir flavonoid olan kateşin'in gavaj uygulamasının sıçanlarda KKH ile indüklenen nöropatik ağrı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Kateşin'in nöropatik ağrılı sıçan modelinde nükleer faktör kappa beta (NF-κβ) aktivasyonunu bloke edip NF-

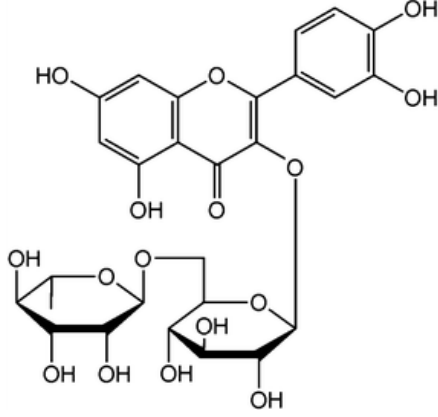
$\kappa\beta$  ile düzenlenen tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) seviyelerini de azalttığı gösterilmiştir (Foudah vd., 2022). Apigenin flavanoidi ile yapılmış bir çalışmada sıçanlara SCH oluşturulmuş ve altta yatan mekanizmalarına bakılmıştır. Apigenin, SCH'in neden olduğu spinal korddaki süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesindeki azalmayı ve malondialdehit (MDA) seviyesindeki artışı tersine çevirerek antioksidan etkinlik göstermiştir. Ayrıca, SCH sonrası serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) salınımını azaltarak apigenin'in antiinflamatuvar etkisini ortaya koymuştur. Apigenin bu antioksidatif, antiinflamatuvar etkisiyle sıçanlarda nöronal fonksiyonunun iyileşmesini önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (Zhang vd., 2014). Naringin'in kitosan yüklü nanopartikülleri KKH sonrası sıçanlarda antinöropatik etkinlik göstermiştir. Aynı zamanda bu nanopartiküller yüksek nitrit seviyelerini önemli ölçüde azaltmış ve KKH ile indüklenmiş sıçanların serumundaki GSH seviyesini arttırmış ve histopatolojik analizlerde miyelin dejenerasyonunu azaltarak siyatik sinir hasarının rejenerasyonunu göstermiştir (Safari vd., 2024). Çeşitli kombinasyon çalışmalarında ise flavonoidlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar kombinasyon tedavilerinin sadece etkiyi artırmakla kalmadığının aynı zamanda yan etkileri ve ilaç maliyetlerini de azaltabileceği düşüncesine varmışlardır (Karabacak vd., 2024; Mittal vd., 2018). Yapılan bir kombinasyon çalışmasında KKH modeli oluşturulan ratlarda kersetin ve fisetin'in hem tek başına hemde gabapentin ve pregabaline kombine çalışmasının etkisine bakılmıştır. Gabapentinoidler ve flavonoidlerin kombine kullanımının etkinlik açısından yüksek doz monoterapiden daha faydalı olabileceği gösterilmiştir (Karabacak vd., 2024). Yapılan başka bir kombinasyon çalışmasında rutin-nimesulid kombinasyon tedavisinin sıçanlarda diyabetik nöropatik ağrı modelinde etkisine bakılmıştır. Rutin-nimesulid kombinasyonlarının tek başına verildikleri etkilerine kıyasla davranış testlerinde anlamlı olarak iyileştirici etki gösterdiği ortaya koyulmuştur (Mittal vd., 2018).

## **2.9 Rutin**

Rutin, ilk kez Ruszinak ve Scent-Györgi tarafından 1936 yılında turunçgillerin incelenmesi sırasında izole edilmiştir (Şekil 2.16) (Hooresfand vd., 2015). Rutin (3,30,40,5,7-pentahidroksiflavon-3-rhamnoglukozid) çarkıfelek, karabuğday, çay ve elma gibi bitkilerde bol miktarda bulunan bir flavonoldür. Rutosid, kersetin-3-rutinosid

ve sophorin olarak da adlandırılan rutin'in ismi *Ruta graveolens* bitkisinden gelmektedir (Ganeshpurkar ve Saluja, 2017; Kreft vd., 1999).

**Şekil 2. 16** *Rutin*



*Kaynak:* Mauludin ve Müller, 2013

### 2.9.1 Rutin'in farmakokinetik özellikleri

Rutin'in sudaki çözünürlüğü, hedef dokularda birikimi ve biyoyararlanımı düşüktür. Rutin bağırsaklarda nispeten az emilir (Carbonaro ve Grant, 2005; Yang vd., 2005). Alt bağırsağın mikroflorası rutini aglikonuna, kersetine ve şeker kalıntısına hidrolize eder ve bunlar daha sonra ince bağırsak duvarı tarafından absorbe edilir (Andlauer vd., 2001). Rutin'in hem izole bağırsak segmentlerinde hem de ince bağırsaktaki kanda emilimini değerlendirmek için oral uygulamasının kullanıldığı bir farmakokinetik çalışmada rutin'in farenin ince bağırsağı tarafından zayıf bir şekilde emildiği gösterilmiştir, bu durum maddenin çekal bakteriler tarafından parçalanmasına bağlanmıştır (Manach vd., 1997). Rutin'in düşük biyoyararlanımının nedeni, suda çözünürlüğünün zayıf olmasından kaynaklanmaktadır. Biyoyararlanımının düşük olmasının bir diğer potansiyel nedeni de rutin'in ancak emilebilir kersetine hidrolize edildikten sonra tüketilebilmesidir (Gullon vd., 2017). Rutin'in düşük biyoyararlanımını artırmanın yolları; biyolojik olarak aktif rutin metabolitlerinin üretimini katalize eden hidrolize edici enzim rutinosisidaz içeren bitkilerin yetiştirilmesi, rutin'in kimyasal analoglarının sentezi, hibrit kompozitlerinin oluşturulması, rutin taşıyıcılarının sentezi, lipozomlar veya nanokristaller gibi formülasyonların yapılması, rutin'in doğrudan kana karışmasını sağlayabilen ve rutin'in hedef organlar tarafından alımını artırabilen rutin transdermal ve intranazal uygulaması, kan-beyin bariyerinin kolayca geçilmesini ve rutin'in beyin bozukluklarının tedavisi için uygulanmasını sağlar (Sirotkin, 2024). Rutin oral olarak uygulandığında, plazmada kersetin glukuronidleri ve sülfatları dozlamadan 5 dakika sonra ortaya çıkmıştır ve ana

metabolitler kersetin sülfatlar ve glukuronidler olurken, rutin dolaşımından kaybolmuştur. Bu da bu konjuge metabolitlerin enterohepatik dolaşımını ifade etmektedir (Yang vd., 2005). Yapılan bir çalışmada, iyot-131 ile işaretlenmiş rutin'in plazma proteinlerine bağlanma oranı  $66,00 \pm 2,56$  olarak belirlenmiştir (Sriyani vd., 2021). Bu oran, rutin'in orta düzeyde plazma proteinlerine bağlandığını göstermektedir. Rutinin intramüsküler uygulamasını takiben yapıldığı bir farmakokinetik çalışmasında  $t_{max}$   $1,83 \pm 0,17$  saat, dağılım yarı ömrü ( $t_{1/2\alpha}$ ) ve eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2\beta}$ ) sırasıyla  $1,58 \pm 0,11$  saat ve  $9,11 \pm 1,50$  saat bulunmuştur (Modi vd., 2019). Başka bir çalışmada rutin'in 300 mg/kg intraduodenal uygulamasından sonra her 30 dakikada bir hayvanlardan plazma örnekleri alınmıştır. Yapılan analiz sonucunda rutin plazmadaki  $C_{max}$  değerine ( $1,35 + 0,37 \mu\text{g/mL}$ ) 60 dakikada ulaşmıştır (Chen vd., 2010). Rutinin yaklaşık %10'u idrarla atılırken, geri kalanı ise dışkıya karışmaktadır (Choudhury vd., 1999). Rutin'in yapılan bir farmakokinetik çalışmasında rutin içeren domates suyu tüketimini takiben plazma ve idrarda toplam 15 metabolit tespit edilmiştir. Plazma ve idrardaki metabolit profillerinden, rutin'in yoğun bir şekilde metabolize edildiği ve biyolojik olarak kullanılabilir hale getirildiği anlaşılmaktadır (Jaganath vd., 2006).

### **2.9.2 Rutin'in farmakolojik etkileri**

Rutin, STZ ile oluşturulmuş diyabetik nöropatik ağrı modelinde, STZ'den 3 hafta sonra hayvanlar kontrol grubu, düşük doz rutin grubu (5 mg/kg), orta doz rutin grubu (25 mg/kg), yüksek doz rutin grubu (50 mg/kg), insülin replasman grubu, BG-12 (dimetilfumarat) grubu olarak 6 gruba ayrılmıştır. Tüm ilaçlar 2 hafta boyunca günlük olarak intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Rutin sıçanlarda mekanik hiperaljezi, termal hiperaljezi ve soğuk allodinide anlamlı bir inhibisyonun yanı sıra sinir iletim hızlarında kısmi restorasyon sağlamıştır. Aynı zamanda, rutin siyatik sinirlerde  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPaz aktivitelerini önemli ölçüde arttırmış ve DRG'de kaspaz-3 ekspresyonunu azaltmıştır. Rutin uygulaması DRG nöronlarında nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve hem oksijenaz-1 (HO-1) ekspresyonu önemli ölçüde arttırmış ve ayrıca NF-Kb, I $\kappa$ B $\alpha$  ve p-I $\kappa$ B $\alpha$  seviyeleri azaltmıştır. Bu da rutin'in diyabetik sıçanlarda hem Nrf-2/HO-1 yolağını aktive ederek antioksidan mekanizmasıyla hem de NF-Kb yolağını inhibe ederek antiinflamatuvar mekanizmasıyla nöropatik ağrıyı azaltabildiğini göstermektedir (Tian vd., 2016). Rutin'in diyabetik nöropatik ağrı çalışmasında, STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlar diyabetik kontrol, rutin (50-100 mg/kg/gün, gavaj) olarak

gruplara ayrılmıştır. Taşıyıcı ve ilaç tedavisine diyabet indüksiyonundan üç hafta sonra başlanmış ve altı hafta boyunca devam edilmiştir. Diyabetik ve normal sıçanlara, rutin tedavilerinden önce ve sonra ağrı ile ilişkili davranış testleri yapılmıştır. Serumda açlık glukozu, insülin, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  düzeyleri ve siyatik sinirde TBARS, GSH, SOD, katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon-redüktaz (GR) ve GSH-Px seviyeleri ölçülmüştür. Diyabetik sıçanlarda, tail-flick ve pençe çekme sürelerinde azalma ve Rota-Rod koşu bandındaki performansta düşüş ile belirgin nöropati gelişmiştir. Rutin tedavileri hiperaljezi ve analjeziyi iyileştirmiş ve motor koordinasyonu geliştirmiştir. STZ siyatik sinirde TBARS'ı önemli ölçüde arttırmış ve GSH seviyelerini azaltmıştır; rutin tedavisi ise bu değişiklikleri önemli ölçüde tersine çevirmiştir. Diyabetik sıçanlarda SOD, CAT, GST, GSH-Px ve GR aktiviteleri önemli ölçüde inhibe edilmiştir. Rutin tedavisi antioksidan savunmadaki bu azalmayı önemli ölçüde arttırmıştır (Al-Enazi, 2013). Rutin'in nimesulid ile kombinasyon tedavisinin sıçanlarda tek bir STZ verilmesiyle oluşturulmuş diyabetik nöropatik ağrı modelinde çeşitli davranış testleri ve siyatik sinirde moleküler incelemeler yapılmıştır. Diyabetik hayvanlar kontrol, rutin (100-200 mg/kg), nimesulid (5-10 mg/kg) ve kombinasyon olarak ise rutin (100 mg/kg)+nimesulid (5 mg/kg) ve rutin (200 mg/kg)+nimesulid (10 mg/kg) ile 8 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Rutin-nimesulid ile kombinasyonları, tek başına verildikleri etkilerine kıyasla davranış testlerinde anlamlı olarak iyileştirici etkisi görülmüştür. Diyabetik hayvanların siyatik sinirlerinde artmış MDA, azalmış SOD, CAT ve GSH seviyeleri, mitokondriyal reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini arttırmış, ardından inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonu artmış ve siyatik sinirde Nrf-2/HO-1 ekspresyonu azalmıştır. Rutin ve nimesulid ile kombinasyon tedavisi, diyabetik kontrol sıçanlarına göre bu değişiklikleri önemli ölçüde tersine çevirmiştir. Ayrıca rutin ve nimesulid kombinasyonu, STZ ile tedavi edilen sıçanlarda tek başına etkilerine kıyasla koruyucu etkilerini önemli ölçüde güçlendirmiştir (Mittal vd., 2018). Başka bir çalışmada rutin'in antiinflamatuvar mekanizmasının araştırılması için in vitro yöntem kullanılmıştır. Bunun için fare peritoneal mast hücreleri izole edilmiştir. Rutin'in fare peritoneal mast hücrelerinde konsantrasyona bağlı bir şekilde 5 mM ATP veya 30  $\mu$ M BZATP tarafından indüklenen Ca<sup>2+</sup> yükselmesini inhibe edebildiği gösterilmiştir. Bu çalışma rutin'in mast hücrelerinde P2X7 reseptörünün aktivitesini inhibe ederek inflamatuvar ağrıyı hafiflettiğini göstermiştir (Ye vd., 2023). Rutin'in in vitro alzheimer hastalığı modelinde, SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde A $\beta$ 42 fibrilizasyonunu doza bağlı olarak inhibe

edebildiğini ve Aβ42 kaynaklı sitotoksisteyi hafifletmiştir (Wang vd., 2012). Rutin'in hem in vivo hem de in vitro izole sıçan pankreatik adacıklarında hücre içi yolakların Ca<sup>2+</sup> alımı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucu rutin'in in vivo tedavide glukoz kaynaklı insülin salgısını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Ayrıca, rutin'in izole pankreatik adacıklarında kontrol grubuna kıyasla 10 dakikalık inkübasyondan sonra Ca<sup>2+</sup> alımını uyardığı gösterilmiştir. Rutin'in bu etkisine L-VGCC katılımı nifedipin kullanılarak kanıtlanırken, ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının dahil olmadığı glibenklamid ve diazoksit kullanımı ile kanıtlanmıştır (Kappel vd., 2013). Selenit ile indüklenen katarakt modelinde dokuz günlük sıçan yavruları kullanılmıştır. Her yavrunun her iki gözü de 16. günden doğum sonrası 30. güne kadar incelenmiştir. Sakrifikasyondan sonra, çıkarılan yavru lensleri ortalama CAT, SOD, GSH-Px, GST ve GR aktiviteleri açısından analiz edilmiştir. Ayrıca, lens ve hemolizat örneklerinde GSH ve MDA konsantrasyonları analiz edilmiştir. Model grubunda yoğun lentiküler opasifikasyon, lentiküler antioksidan enzimlerin ortalama aktivitelerinin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Aynı zamanda hemolizat ve lens örneklerinde, düşük GSH konsantrasyonları ve yüksek MDA konsantrasyonları oluşmuştur. Tedavi grubunda ise bu etkiler anlamlı olarak iyileşmiştir. Dolayısıyla rutin antioksidan enzimlerin ve GSH'nin tükenmesini önleyerek ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederek sıçan yavrularında deneysel selenit ile indüklenen kataraktogenezi önlemektedir (Isai, vd., 2009). Rutin'in IMQ (imikimod) ile indüklenen psöriazis modelinde ileri glikasyon son ürünleri (AGE)/ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) sinyalleme üzerine antiinflamatuvar mekanizmalarını araştırmak için bir çalışması yapılmıştır. Rutin'in in vitro olarak AGE ekspresyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için RT-qPCR kullanılmış ve AGER mRNA seviyesinin HaCaT hücrelerinde rutin müdahalesinden sonra azaldığı gösterilmiştir. İn vivo olarak ise RAGE ekspresyon seviyelerini tespit etmek için hem western blot hem de RT-qPCR kullanılmış ve RAGE ekspresyonu, IMQ indüksiyonundan sonra önemli ölçüde artmış ve rutin tedavisinden sonra azalmıştır (Wang vd., 2023). Rutin'in diyabetin neden olduğu cinsel davranış, spermatogenez ve oksidatif testis hasarı üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada diyabet, sıçanlara tek bir STZ enjeksiyonu ile indüklenmiştir. İki hafta sonra, normal ve diyabetik sıçanlara 5 hafta boyunca rutin uygulanmıştır. Hayvanların cinsel davranışları uyarıcı dişiler alınarak gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonunda sperm sayısı, hareketliliği ve canlılığı kaydedilmiştir. Serum glikoz, inflamatuvar belirteçler ve testosteron seviyeleri de

hesaplanmıştır. Penis dokusunda siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyeleri ölçülürken, lipid peroksidasyonu ve antioksidan moleküller ve enzim aktiviteleri belirlenmiştir. Erkek cinsel davranışında ve sperm sayısında, hareketliliğinde ve canlılığında diyabetin neden olduğu değişiklikler, diyabetik hayvanlara 5 haftalık rutin tedavisinin ardından belirgin şekilde düzeltilmiştir. Rutin, serum testosteron ve penil cGMP içeriğindeki inhibisyonu azaltırken, diyabetle ilişkili enflamasyonu ve testiküler lipid peroksidasyonunu ve oksidatif stresi iyileştirmiştir. Histopatolojik incelemede ise diyabetik sıçanlarda rutin tedavisi diyabetik kaynaklı testis hasarına karşı koruma sağlamıştır (Al-Roujeaie vd., 2017).

### **2.9.3 Rutin'in klinikte kullanımı**

Günümüzde de rutin takviye edici gıda olarak kapsül, tablet, nanokapsül formülasyonlarında kullanılmaktadır. Rutin'in farmakolojik aktivitelerini açıklamak için çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır (Sharma vd., 2013). Rutin'in çift kör ve kontrollü tasarıma sahip, tip 2 diyabet mellitus (T2DM) hastası üzerinde yapılmış bir klinik çalışmasında, hastalar rastgele müdahale ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Müdahale grubu üç ay boyunca 1 g rutin takviyesi, kontrol grubu ise plasebo almıştır. Müdahalenin başlangıcında ve sonunda ortalama arter basıncı (MAP), kalp hızı, nabız basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncı (SBP ve DBP), CAT, GSH-Px ve SOD gibi antioksidan enzimlerin serum düzeyleri ve yaşam kalitesi parametreleri (QOL) değerlendirilmiştir. Rutin tüketimi SBP, DBP, nabız basıncı, MAP ve kalp hızında önemli bir azalma, SOD, CAT ve GSH-Px'te ve bazı QOL parametrelerinde başlangıç seviyesine göre önemli bir artışa neden olmuştur (Bazyar vd., 2023). Yapılan başka bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında T2DM hastaları tedavi ve kontrol grubuna randomize edilmiş ve 3 ay boyunca günde 500 mg rutin veya plasebo almıştır. Çalışmanın başında ve sonunda açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, glikozlanmış hemoglobin (HbA1c), insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR), kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI),  $\beta$ -hücre fonksiyonunun homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA- $\beta$ ), trigliserid (TG), toplam kolesterol (CHOL), yüksek yoğunluklu ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL ve LDL) ve plazmanın aterojenik indeksi (AIP) gibi metabolik parametreler, IL-6, toplam antioksidan kapasite (TAC) ve MDA ve BDNF gibi inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda rutin AKŞ, insülin, HbA1c, HOMA-IR, LDL-c, TG, VLDL, CHOL, LDL-k/HDL-k oranı, AIP,

IL-6 ve MDA'da başlangıç değerine kıyasla önemli bir azalma ve HDL-c, QUICKI indeksi, BDNF ve TAC'de önemli bir artış göstermiştir. Rutinin T2DM hastalarında metabolik parametreleri, BDNF'yi, inflamatuvar ve oksidatif stres faktörlerini iyileştirmede yararlı etkileri olabileceği görülmektedir (Bazyar vd., 2023). Rutin'in dental implant sonrası kemik yoğunluğu ve yara iyileşmesi üzerine yapılmış bir randomize klinik çalışmada dental implant yerleştirilecek 20 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Müdahale grubu için hastalara 3 ay boyunca günde bir kez Rutin C® 100 mg (Pharco pharma A.R.E) + C Retard® 500 mg (Hikma pharma) verilmiştir. Kontrol grubu ise herhangi bir ilaç almamıştır. Rutin + C Vitamini uygulaması kemik iyileşmesini önemli ölçüde arttırmış, kemik yoğunluğunu iyileştirmiş ve yumuşak doku iyileşmesini desteklemiştir (Al Adl vd., 2023). Hemodiyaliz hastalarının katıldığı prospektif, randomize, açık etiketli, kontrollü bir klinik çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Hastalar 4 ay boyunca bir grup rutin/C vitamini kombinasyonu (Ruta C® 60 tablet, günde 2 kez), bir grup C vitamini (C-Retard 500mg ®, günde 2 kez) diğer grupta hiçbir tedavi almamıştır. Hastaların hem başlangıç hem de tedavi sonundaki serum MDA, GSH-Px, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP), TNF- $\alpha$ , lipid profil düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçülmüştür. Hem C vitamininin tek başına hem de rutin/vitamin C kombinasyonunun lipid peroksidasyonuna karşı koruyuculuğu MDA seviyelerinin azalmasıyla gösterilmiştir. Aynı zamanda rutin, TG, TNF- $\alpha$  ve hs-CRP seviyelerini azaltmada ve HDL-C seviyesini arttırmada C vitamini ile kullanıldığında anlamlı bir sinerjistik etki ortaya çıkarmıştır (Omar vd., 2022). Yapılan başka bir klinik çalışmada son 5 yıldır diabet mellitus (DM) hastası 30 hastaya günde bir kez alınmak üzere 60 gün boyunca 500 mg'lık rutin takviye tabletleri verilmiştir. AKŞ seviyeleri, vücut kitle indeksi, kan basınçları, lipid profilleri, serum üre ve serum kreatinin, elektrolitler, serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT) ve alkalın fosfataz (ALP) gibi tüm parametreler hem başlangıçta hem de rutin takviyesi ile 60. güne kadar her 30 günde bir ve rutin takviyesinin kesilmesinden sonra 120. güne kadar kaydedilmiştir. Rutin takviyesi AKŞ seviyesini, vücut kitle indeksini, hem SBP hem de DBP'yi, LDL seviyesini, serum üre ve serum kreatinin düzeylerini, sodyum ve potasyum seviyelerini, SGOT, SGPT ve ALP seviyelerini önemli ölçüde düşürmüş ve geri çekilmesi seviyeleri patolojik seviyelere geri döndürmüştür. Rutin takviyesi TGL, HDL ve klorür seviyesini önemli ölçüde arttırmış ve geri çekilmesi seviyeleri patolojik seviyelere geri döndürmüştür (Sattanathan vd., 2011).

### 3 GEREÇLER

#### 3.1 Kullanılan Kimyasallar

Sarf madde	Firma adı
Rutin hidrat	SİGMA Life Science
Keta-Control® (Ketamin HCl)	Arion İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Doğalazin® (Ksilazin HCl)	Arion İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Pregabalin	Lyrice 150 mg kapsül (Pfizer)
Etil alkol	Merko Kimya Gıda San. Tic. Ltd. Şti
Dimetilsülfoksit (DMSO)	VWR Prolabo, ABD
%0,9 NaCl	Biofleks

#### 3.2 Kullanılan Cihazlar

##### Makine-Teçhizat

##### Firma-Model

Elektronik von Frey Cihazı	Ugo Basile 38450=004, İtalya
Plantar test-Hargreaves Aparatı	Ugo Basil 37370, İtalya
Ultrasonik su banyosu	Heto, Allerod, Danimarka
Hassas terazi	Ohaus E12140, İsviçre
Aktivite kafesi	Ugo Basile 47420, İtalya
Vorteks	Velp Scienticia, Çin

#### 3.3 Deney Hayvanları

Deneyisel çalışmalarda, Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilen 200-250 g ağırlığındaki dişi Sprague Dawley sıçanları kullanıldı. Hayvanlar, 12 saat/12 saat aydınlık/ karanlık döngüde olan, havalandırma sistemine sahip olan ve 22 ±1 °C'deki laboratuvar koşullarında barındırıldı. Deneyler öncesinde, hayvanlar birkaç gün boyunca deney ortamına alışmaları amacıyla deney yapılacak odaya alındı. Beslenmeleri için standart yem pelletleri ve taze içme suyu sağlandı. Hayvan deneylerinin etik onayı, Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Komitesi (Karar No: 2024-39) tarafından alındı.

## 4 MATERYAL VE METOT

### 4.1 Metot

#### 4.1.1 Kronik konstriksiyon sinir hasarına bağlı nöropatinin oluşturulması ve deney protokolü

Bennett vd. tarafından 1988 yılında geliştirilen KKH, sıklıkla kullanılan bir nöropatik ağrı hayvan modelidir (Bennett e Xie, 1998). Sıçanlar intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan 90 mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin ile anestezi altına alındıktan sonra sağ arka bacaklarının üst kısmı tıraşlanıp cerrahi işleme hazır hale getirildi (Pathak vd., 2013). Anestezi uygulamasını takiben spontan hareketlerini kaybeden sıçanların arka bacakları femurları ile 90°'lik açı oluşturulacak şekilde sabitlendi. Kalça distalinden başlayarak, femurun yaklaşık 3-4 mm altına uzunlamasına ekseni boyunca 1cm'lik kesi atıldı. Cerrahi makas ile kas tabakası dikkatlice ayrıldı ve açığa çıkarılan siyatik sinir çevre dokulardan izole edildi. Siyatik sinire, 4/0 ipek katkı (Doğsan, Trabzon, Türkiye) kullanılarak yaklaşık 1mm aralıklarla dört yerden unilaterale şekilde gevşek düğümler ve ardından her düğüm üzerine düğümlerin uygun pozisyonda kalması amacıyla ikinci bir düğüm daha atıldı (Austin vd., 2012; Shi vd., 2011). Siyatik sinir serum fizyolojik ile nemlendirildikten sonra kesi alanı katkı ile kapatılarak dikiş alanı iyot çözeltilisiyle sterilize edildi (Şekil 4.1). Cerrahi müdahalenin ardından sıçanlar ayrı kafeslerde tek başına barındırıldı ve anesteziden çıkana kadar takip edildi. Test prosedürlerine başlamadan önce, sıçanlar nöropati gelişimi için 1 hafta boyunca bekletildi.

#### Şekil 4. 1

##### *Kronik Konstriksiyon Sinir Hasarı Modeli*



*Not\**: a. Sıçanın sağ femur bölgesinin tıraşlanması, b. Sıçanın derisine kesi atılıp siyatik sinirin açığa çıkartılması, c. Siyatik sinire 4 tane gevşek düğüm atılması ve serum fizyolojik ile ıslatılması, d. Kesinin kapatılması ve sterilize edilmesi

#### 4.1.2 Deney gruplarının oluşturulması ve ilaç uygulamaları

KKH modeliyle indüklenen nöropati gelişimini gösterebilmek için tüm sıçanların termal (Plantar test) ve mekanik (Elektronik von Frey filament test) ağrı eşikleri cerrahi işlem yapılmadan önce ölçüldü ve baseline değer olarak kaydedildi. Sinir hasarı oluşturulduktan ve SHAM operasyonu yapıldıktan 7 gün sonra, aynı test prosedürleri ile sıçanların termal ve mekanik eşikleri tekrar ölçüldü ve tüm sıçanlarda nöropati durumu gelişti. Daha sonra oral gavaj yoluyla test maddesi uygulamaları yapıp 30-180 dk aralığında her 30 dk da bir test prosedürleri ile sıçanların ağrı eşikleri ölçüldü. %5 DMSO (dimetil sülfoksit) rutin çözücüsü, %0.9 NaCl pregabalin çözücüsü olarak kullanıldı. Deney gruplarının ağrı eşiklerinden hareketle antiallodinik ve antihiperalezik etkisini değerlendirmek için sıçanlar 10 gruba (n=8) ayrıldı (Tablo 4.1).

**Tablo 4. 1**

*Deney Grupları ve Hayvan Sayısı*

Deney Grupları	Hayvan Sayısı (n)
1) SHAM Grubu	8
2) Nöropatik grup-Kontrol (%5DMSO)	8
3) Nöropatik grup-25 mg/kg rutin	8
4) Nöropatik grup-50 mg/kg rutin	8
5) Nöropatik grup-100 mg/kg rutin	8
6) Nöropatik grup- Pregabalin 3 mg/kg	8
7) Nöropatik grup- Pregabalin 30 mg/kg	8
8) Nöropatik grup-25 mg/kg rutin+ Pregabalin 3 mg/kg	8
9) Nöropatik grup-50 mg/kg rutin+ Pregabalin 3 mg/kg	8
10) Nöropatik grup-100 mg/kg rutin+ Pregabalin 3 mg/kg	8

Farmakolojik etki analizinden sonra 5 ayrı deney grubu (11-15.grup) oluşturuldu ve deneysel nöropati modeli geliştirildi. Ayrı ayrı çözücü, 25 mg/kg rutin, 3 ve 30 mg/kg pregabalin, 25 mg/kg rutin+3 mg/kg pregabalin kombinasyonu uygulanan (p.o.) hayvanların aktivite kafesi test cihazında lokomotor aktiviteleri ölçüldü.

#### 4.1.3 Ağrı eşiklerinin değerlendirilmesi

##### 4.1.3.1 Elektronik von Frey cihazı-mekanik allodini

Mekanik uyarana karşı ağrı eşikleri, elektronik von Frey cihazı (Ugo Basile, No: 38450, Varese, İtalya) ile ölçüldü (Şekil 4.2). Elektronik von Frey cihazı sensorü tüm kuvvet kapasitesi (1=1000gf) boyunca metal filament uç kullanarak sürekli bir kuvvet uygulaması sağlamakta ve hayvan tepkisini otomatik olarak kaydetmektedir.

## Şekil 4. 2

### *Elektronik Von Frey Cihazı ve Hayvanların Kafeslere Yerleştirilmesi*



Mekanik allodini değerlendirilmesi, mekanik uyarın karşısında sıçanın pençesini geri çekme tepkisinin kaydedilmesi ile gerçekleştirildi. Her bir sıçan cihazın tel örgülü platformu üzerine yerleştirilen özel plastik kafeslere ayrı ayrı yerleştirildi ve ölçüm öncesi ortama alışmaları amacıyla 15-30 dk süreyle keşfetme davranışı sona erene kadar bekletildi (Bordet vd., 2008). Mekanik uyarı, çapı 0.5 mm olan paslanmaz çelik bir filament aracılığıyla sıçanın arka ayak pençesinin orta plantar yüzeyine dik açıyla giderek artan bir kuvvetle uygulandı (Huang vd., 2004; Thangamani vd., 2013). Pençe çekmenin gerçekleştiği güç (gram=gf) cihaz tarafından otomatik olarak kaydedildi. 3'er dk aralıklarla 3-4 ardışık ölçüm yapıldı ve her bir sıçan için geri çekme eşiği bu değerlerin ortalaması alınarak hesaplandı. Pençe dokusunun hasar görmemesi için kuvvet kesme noktası (cut-off) 50 gf olarak belirlendi (Huang vd., 2004; Bordet vd., 2008).

#### ***4.1.3.2 Plantar test (hargreaves metodu)-termal hiperaljezi***

Radyant ısı ile oluşturulan termal uyarıya verilen tepki süresinin ölçümü plantar test-Hargreaves aparatı (Model no: 37370; Ugo-Basile, 7280, İtalya) ile gerçekleştirildi (Şekil 4.3). Termal hiperaljezi, termal uyarının uygulanmasının ardından sıçanın arka pençesini çekme süresinin ölçülmesi üzerinden değerlendirildi. Her bir sıçan cihazın özel cam platformu üzerine yerleştirilen özel plastik kafeslere ayrı ayrı yerleştirildi ve ölçüm öncesi ortama alışmaları amacıyla 15-30 dk süreyle keşfetme davranışı sona erene kadar bekletildi. Yüksek yoğunluklu hareket edebilir radyant ısı kaynağı, sıçanın arka ayak pençesinin orta plantar yüzeyine cam platform altından uygulandı. Refleks yanıt süresi ısı uygulamasının başlangıcından pençe geri çekme davranışı gerçekleşinceye kadar geçen süre olacak şekilde cihaz tarafından ölçülerek kaydedildi (Hori vd., 2010). Refleks

yanıt süresi 3 dk'lık aralıklarla yapılan 3-4 ardışık ölçümün ortalaması alınarak belirlendi. Radyant ısıdan kaynaklanan sıcaklık nedeniyle pençe dokusunda hasar oluşumunu önleyebilmek amacıyla deneyin bitirilme zamanı (cut-off) 30 sn olarak belirlendi (Di vd., 2014; Zhang vd., 2024).

#### Şekil 4. 3

*Plantar Test Cihazı (Hargreaves Metot) ve Hayvanların Kafeslere Yerleştirilmesi*



Elektronik von Frey ve Plantar testlerinden elde edilen eşiklerden hareketle maksimum olası etkinin yüzdesi (%MPE) aşağıdaki formülden hareketle hesaplandı (Kondo vd., 2009).

$$\%MPE = [(ilaç \text{ sonrası ölçülen eşik} - ilaç \text{ öncesi ölçülen eşik}) / (\text{cut off değeri} - ilaç \text{ öncesi ölçülen eşik})] \times 100$$

%MPE verisindeki yükselme sırasıyla antiallodinik ve antihiperaljezik aktivite olarak değerlendirildi.

#### **4.1.3.3 Aktivite kafesi-lokomotor aktivite**

Spontan lokomotor aktiviteyi değerlendirmek için, pleksiglas kafes şeklindeki aktivite kafesi cihazı (Ugo Basile 47420) kullanıldı (Şekil 4.4). Cihazın iki dikey tarafına yerleştirilen belirli bileşenler, hayvanın yatay ve dikey düzlemler boyunca hareketleri tarafından kesilen kızılötesi ışınları üretir. Bu kesintiler bir fotosel tarafından yakalanır ve daha sonra cihazın elektronik mekanizması tarafından önceden belirlenmiş aralıklarla kaydedilir (Mikołajczak vd., 2015). Aktivite kafesi deneyleri için kontrol grubu, en etkili kombinasyon grubu, en etkili kombinasyon grubundaki rutin dozu, en etkili kombinasyon grubundaki pregabalın dozu ve yüksek pregabalın dozu uygulanacak şekilde 5 ayrı grup oluşturuldu. İlaç uygulamasından 75 dk sonra aktivite kafesine yerleştirildi ve lokomotor aktiviteleri 15 dakika süresince ölçüldü.

#### Şekil 4. 4

*Aktivite Kafesi*



#### 4.1.4 İstatistiksel analiz

Hayvanlarda nöropatik ağrı gelişiminin istatistiksel değerlendirilmesi Paired Student's *t* testi uygulandı. Farmakolojik etki analizi için çift-yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni metodu uygulandı. Lokomotor aktivite değerlendirmesi için tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey's çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Tüm istatistiksel hesaplamalar Graphpad Prism ver. 5.0 paket program kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm hesaplama sonuçları  $\pm$ standart hata (S.H.) olarak ifade edildi ve istatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak  $P < 0.05$  kabul edildi.

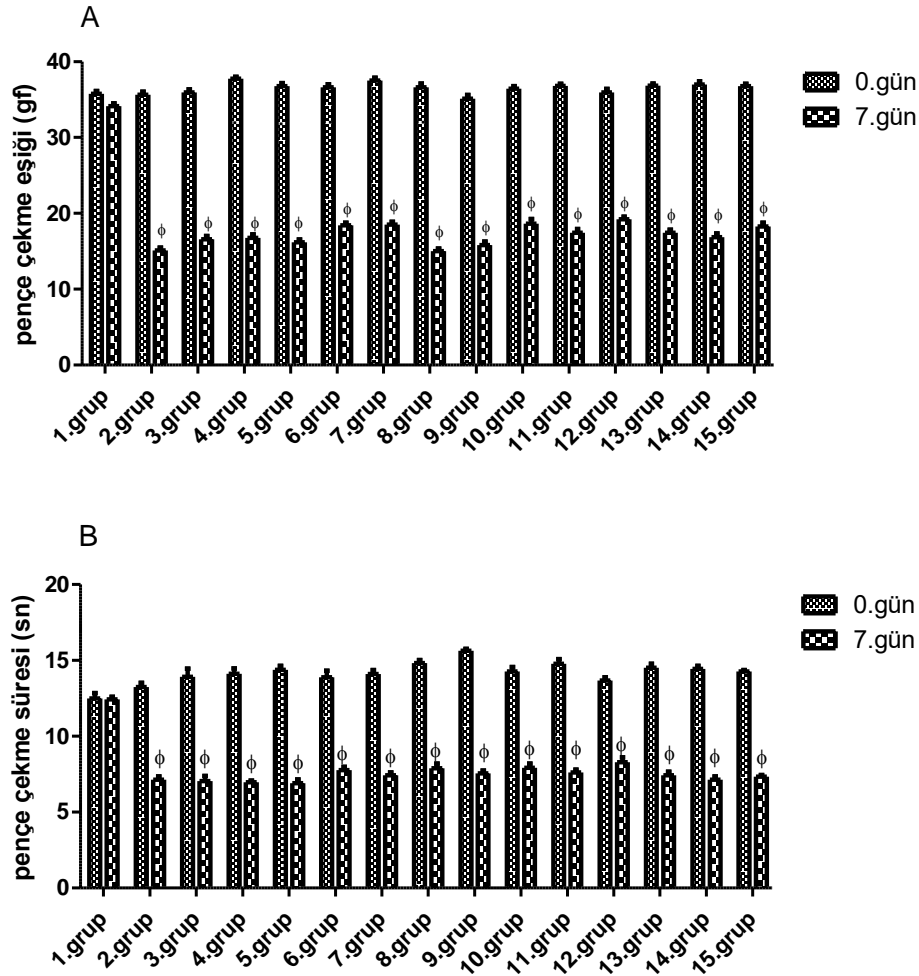
## 5 BULGULAR VE YORUM

### 5.1 Deneysel Nöropatiye Bağlı Mekanik Allodini ve Termal Hiperalezi Gelişimi

Şekil 5.1 A (mekanik allodini) ve B (termal hiperalezi)'de SHAM operasyonu uygulanan ve KKH modeli oluşturulan 15 deney grubunun cerrahi operasyon öncesi alınan baseline ağrı eşiği değerleri (0. gün) ve operasyondan 7 gün sonra (7.gün) alınan ağrı eşiği değerleri görülmektedir. SHAM operasyonu uygulanan 1. grubun mekanik (A) ve termal (B) uyarana karşı ağrı eşiklerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Ligasyon yapılan diğer 14 grubun ise mekanik (A) ve termal (B) uyarana karşı ölçülen ağrı eşiklerinde anlamlı ( $\phi P < 0.001$ ) düşüşler gözlemlendi.

Şekil 5. 1

Deneysel Nöropatiye Bağlı Gelişen Mekanik Allodini (A) ve Termal Hiperalezi (B)



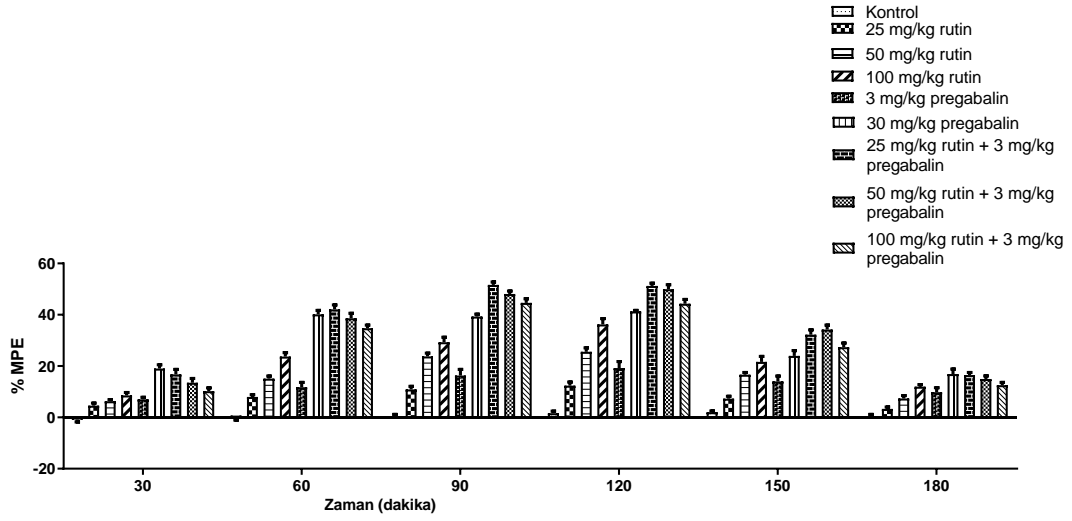
Not\*: Paired Student's t testi uygulandı.  $\phi P < 0.001$ ; her grubun kendine ait 0. ve 7.günleri arası anlamlı fark. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata (S.H.) olarak verildi. (n=8).

## 5.2 e-Von Frey Testi Sonuçları

Şekil 5.2’de 25, 50 ve 100 mg/kg rutin (p.o.), 3 ve 30 mg/kg pregabalin (p.o.) ve 3 mg/kg pregabalinin 25, 50 ve 100 mg/kg rutin ile kombinasyonunun (p.o.) uygulandığı nöropatik ağrılı grupların elektronik von Frey testi ile ölçülen mekanik ağrı eşiklerinden hareketle hesaplanan % MPE değerlerinin 30-180 dk aralığında değişimi görülmektedir. İstatistiksel olarak hesaplanan farklılıklar anlaşılabilirliği sağlamak adına Ek-1’de verilmiştir. Kontrol grubuna göre kıyaslandığında: 25mg/kg rutinin 60-120 dk aralığında anlamlı olarak % MPE değerini yükselttiği, 50 ve 100 mg/kg rutinin, 3 ve 30 mg/kg pregabalinin ve tüm kombinasyon gruplarının 30-180 dk aralığında anlamlı olarak % MPE değerini yükselttiği görüldü. 50 mg/kg rutin uygulanan grubun 60-150 dk aralığında, 100 mg/kg rutinin 60-180 dk aralığında 25 mg/kg rutin uygulanan gruba göre, 100 mg/kg rutinin ise 50 mg/kg rutine göre 60-120 dk aralığında % MPE’yi doza bağlı olarak anlamlı olarak yükselttiği görüldü. 3 mg/kg pregabalin 25 mg/kg rutin uygulanan gruba göre yalnızca 120-180 dk aralığında anlamlı bir yükselme sağlarken, 30 mg/kg pregabalin 30-180 dk aralığında anlamlı yükseliş sağladı. 30 mg/kg pregabalin ayrıca 50 mg/kg rutine göre 30-180 dk aralığında 100 mg/kg rutine göre ise 30-90 dk aralığında anlamlı yükselme sağladı. 3 mg/kg pregabalinin ayrı ayrı 25, 50 ve 100 mg/kg rutin ile kombine edildiği grupların % MPE’si kontrol grubuna göre 30-180 dk aralığında anlamlı yükseliş gösterdi. 25 mg/kg rutin + 3 mg/pregabalin grubunun % MPE değeri 25 ve 50 mg/kg rutin grubuna ve 3 mg/kg pregabalin grubuna göre 30-180 dk aralığında, 30 mg/kg pregabalin grubuna göre 90-150 dk, 100 mg/kg rutin grubuna göre 30-150 dk aralığında, 100 mg rutin+ 3 mg/kg pregabalin grubuna göre 30-120 dk aralığında anlamlı yükseliş gösterdi. 50 mg/kg rutin + 3 mg/kg pregabalin grubu 25 ve 50 mg/kg rutin grubuna göre 30-180 dk aralığında, 100 mg/kg rutin grubuna göre 60-150 dk aralığında ve 3 mg/kg pregabalin grubuna göre 30-150 dk aralığında ve 30 mg/kg pregabalinine göre 90-150 dk aralığında yükseliş gösterdi. 100 mg rutin+ 3 mg/kg pregabalin grubuna göre ise 120-150 dk aralığında anlamlı yükseliş gösterdi.

## Şekil 5. 2

### Rutin-Pregabalin Kombinasyonunun Elektronik Von Frey Testi Sonuçlarının Grafikselsel Gösterimi



Not\*: Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata (S.H.) olarak verildi. (n=8)

### 5.3 Plantar Testi Sonuçları

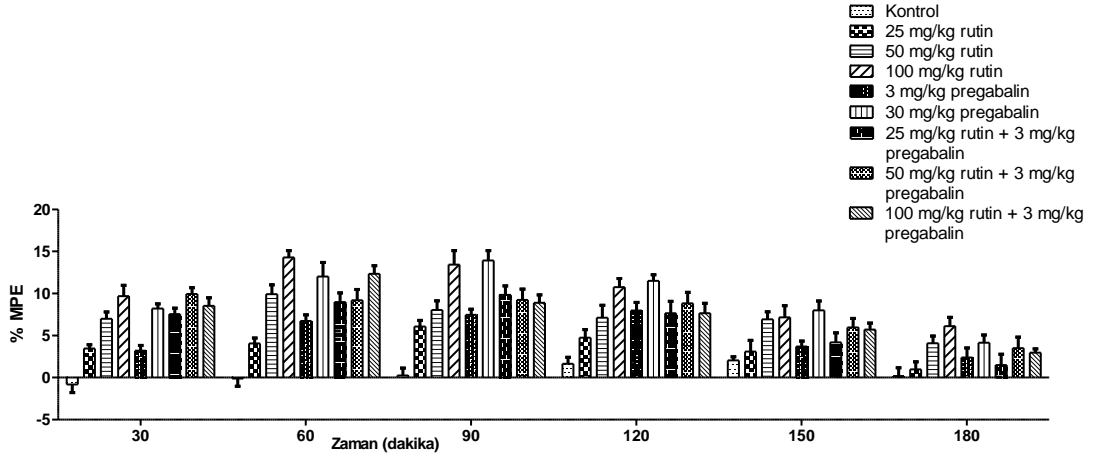
Şekil 5.3’de 25, 50 ve 100 mg/kg rutin (p.o.), 3 ve 30 mg/kg pregabalin (p.o.) ve 3 mg/kg pregabalinin 25, 50 ve 100 mg/kg rutin ile kombinasyonunun (p.o.) uygulandığı nöropatik ağrılı grupların plantar test ile ölçülen mekanik ağrı eşiklerinden hareketle hesaplanan % MPE değerlerinin 30-180 dk aralığında değişimi görülmektedir. İstatistiksel olarak hesaplanan farklılıklar anlaşılabilirliği sağlamak adına Ek-2’de verilmiştir. Kontrol grubuna göre kıyaslandığında: tüm uygulamaların 30-180 dk aralığında anlamlı olarak % MPE değerini yükselttiği görüldü. 50 mg/kg rutin uygulanan grubun 60. dk’ da, 100 mg/kg rutinin 30-180 dk aralığında 25 mg/kg rutin uygulanan gruba göre, 100 mg/kg rutinin ise 50 mg/kg rutine göre 60-90 dk aralığında % MPE’yi anlamlı olarak yükselttiği görüldü. 3 mg/kg pregabalin 25 mg/kg rutin uygulanan gruba göre anlamlı bir yükselme sağlamaz iken, 30 mg/kg pregabalin 30-150 dk aralığında anlamlı yükseliş sağladığı belirlendi. 30 mg/kg pregabalin ayrıca 50 mg/kg rutine göre 90-120 dk aralığında anlamlı yükselme sağladı.

3 mg/kg pregabalinin ayrı ayrı 25, 50 ve 100 mg/kg rutin ile kombine edildiği grupların % MPE’si kontrol grubuna göre 30-180 dk aralığında anlamlı yükseliş gösterdi. 25 mg/kg rutin + 3 mg/kg pregabalin grubunun % MPE değeri 25 ve 50 mg/kg rutin grubuna ve 3 mg/kg pregabalin grubuna göre 30-180 dk aralığında, 30 mg/kg pregabalin grubuna göre 90-150 dk, 100 mg/kg rutin grubuna göre 30-150 dk aralığında, 100 mg rutin+ 3 mg/kg pregabalin grubuna göre 30-120 dk aralığında anlamlı yükseliş gösterdi. 50 mg/kg rutin

+ 3 mg/kg pregabalin grubu 25 ve 50 mg/kg rutin grubuna göre 30-180 dk aralığında, 100 mg/kg rutin grubuna göre 60-150 dk aralığında ve 3 mg/kg pregabalin grubuna göre 30-150 dk aralığında ve 30 mg/kg pregabalin grubuna göre 90-150 dk aralığında yükseliş gösterdi. 100 mg rutin+ 3 mg/kg pregabalin grubuna göre ise 120-150 dk aralığında anlamlı yükseliş gösterdi.

### Şekil 5. 3

Rutin-Pregabalin Kombinasyonunun Plantar Test Sonuçlarının Grafıksel Gösterimi



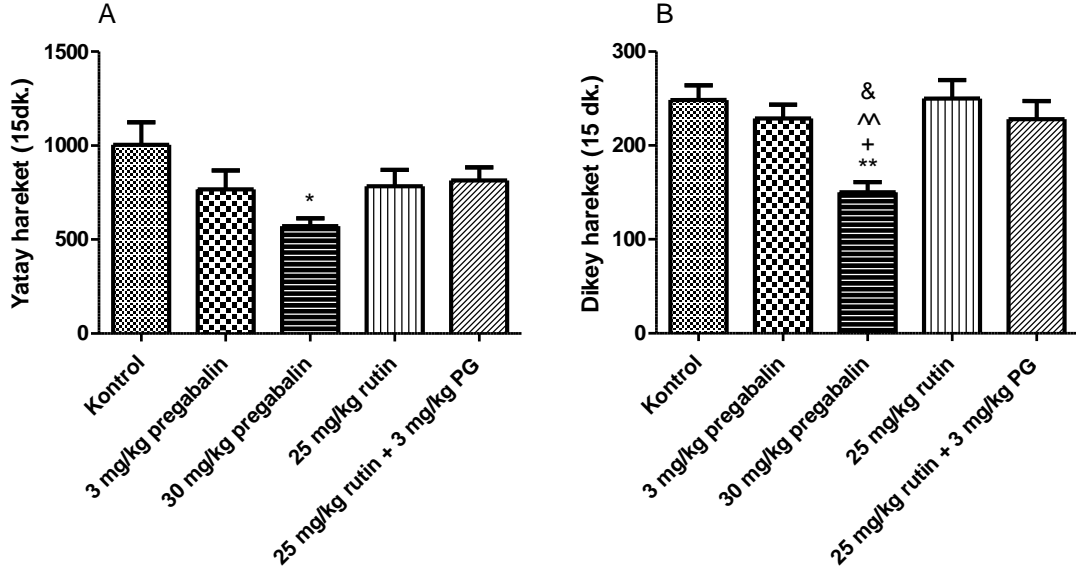
Not\*: Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata (S.H.) olarak verildi (n=8).

### 5.4 Aktivite Kafesi Testi Sonuçları

Şekil 5.4.'te 3 ve 30 mg/kg pregabalin, 25 mg/kg rutin ve 25 mg/kg rutin ile 3 mg/kg pregabalin kombinasyonunun aktivite kafesi deneyinde lokomotor aktiviteyi işaret eden yatay (A) ve dikey (B) hareketler üzerine etkisi görülmektedir. 30 mg/kg pregabalin uygulamasının kontrol grubuna göre yatay hareketleri anlamlı ölçüde ( $*P<0.05$ ) düşürdüğü görülmektedir. Dikey hareketleri ise diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede ( $**P<0.01$ ; Kontrol grubuna göre,  $+P<0.05$ ; 3 mg/kg pregabalin grubuna göre,  $^{\wedge}P<0.01$ ; 25 mg/kg rutin grubuna göre,  $^{\&}P<0.05$ ; 25 mg/kg rutin ile 3 mg/kg pregabalin kombinasyonuna göre) düşürdüğü görülmektedir.

#### Şekil 5. 4

Rutin-Pregabalin Kombinasyonunun Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay (A) ve Dikey (B) Hareketler



Not\*: Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey's çoklu karşılaştırma testi uygulandı. \*P<0.05, \*\*P<0.01; Kontrol grubuna göre anlamlılık, +P<0.05; 3 mg/kg pregabalin grubuna göre anlamlılık, ^P<0.01; 25mg/kg rutin grubuna göre anlamlılık, &P<0.05; 25 mg/kg rutin+3mg/kg PG'ye göre anlamlılık. PG: pregabalin. Ortalama ± standart hata (S.H.) değerleri kullanıldı (n=8).

## 6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Tez çalışmasında nöropatik ağrı tedavisinde rutin isimli bitkisel kökenli etken maddenin klinikte kullanılan pregabalin ile kombinasyonunun antiallodinik ve antihiperaljezik etkinlik ve yan etki profili açısından sağlayabileceği avantajlar değerlendirilmiş ve umut vaat edici sonuçlara ulaşılmıştır. Minimum etkin dozlarda kombine edilen rutin ve pregabalin, sedatif etkiden bağımsız olarak eş zamanlı sedatif etki gösteren optimum etkin dozdaki pregabalin etkisiyle benzer hatta daha yüksek antiallodinik etki sergilemiştir.

Deneysel çalışmaların yürütülebilmesi için siyatik sinirin tek taraflı gevşek ligasyonuna dayanan ve kronik nöropatik ağrının insanlardaki patofizyolojik özelliklerinin birçoğunu gösteren KKH modeli seçilmiştir (Bennett ve Xie, 1988; Chen vd., 2022). Kemirgenlerin davranışsal tepkilerinin değerlendirildiği bu model nöropatik ağrı tedavisi için ilaç geliştirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılan modellerden biridir. Ayrıca, mekanik ve termal uyarılara karşı tepki süresi ve allodini ile hiperaljezi gelişimi derecesi açısından diğer nöropatik ağrı modelleriyle de nispeten yüksek derecede benzerlik göstermektedir (De Vry vd., 2004). Tez çalışmasında invaziv işlemlerin model gelişimine katkısının olmadığını göstermek adına SHAM grubu oluşturulmuştur. Ayrıca deneysel nöropati modeline bağlı nöropatik ağrı geliştiğini belirlemek için cerrahi işlemler öncesinde ve bir hafta sonrasında mekanik ve termal uyarana karşı ağrı eşikleri ölçülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde SHAM grubu haricindeki gruplarda mekanik uyarana karşı verilen tepki sürelerinin kısalmasından hareketle mekanik allodini geliştiği ve termal uyarana karşı tepki sürelerinin kısalmasından hareketle de termal hiperaljezi geliştiği belirlenmiştir. Literatürlerde model oluşturulduktan yaklaşık bir hafta sonra mekanik allodini benzeri davranışsal değişimlerin ortaya çıktığı ve bu davranışların bir aydan daha uzun süre boyunca devam ettiği (Bennett ve Xie, 1988), termal hiperaljezinin ise model oluşturulduktan 2-3 gün sonra başladığı ve 5-7. günde pik yaptığı bildirilmektedir (Backonja vd., 1995). Tez çalışmasının bu bulguları literatürü destekler niteliktedir.

Tüm deney gruplarımızda nöropatik ağrı geliştikten sonra etki analizi çalışmalarına geçilmiştir. Tez çalışmasında pregabalin ile kombine tedavinin sağlayabileceği faydaların ortaya koyulabilmesi için son yıllarda farmakolojik yönden dikkat çeken rutin isimli madde test maddesi olarak seçilmiştir. Rutin çarkıfelek, karabuğday, çay ve elma gibi bitkilerde bol miktarda bulunan bir flavonoldür. Rutinin antioksidan, antiinflamatuvar,

antiallodinik, antihiperaljezik, nöroprotektif etkileri deneysel modellerde gösterildiği gibi klinikte de antioksidan, antiinflamatuvar, antiaging özelliklerinden dolayı diyabet, osteoartrit, yara iyileşmesi, kolesterol, hipertansiyon gibi hastalıklarda takviye olarak kullanımı mevcuttur (Al Adl vd., 2023; Bazıyar vd., 2023; Omar vd., 2022). Yapılan klinik çalışmalarda, günlük 40 ila 120 mg rutin alımının, hastalarda herhangi bir toksisite belirtisi oluşturmadığı gösterilmiştir (Wilson vd., 1947). Rutin'in tek ve tekrarlanan doz toksisite çalışması da 5000 mg/kg'a kadar toksik olmadığını ortaya koymuştur (Suzuki vd., 2015). Toksisitesinin düşük olması ve sahip olduğu biyolojik aktiviteler potansiyel bir ilaç adayı olmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalardan hareketle tez çalışmasında öncelikle rutinin 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda kronik konstiriksiyon sinir hasarı modeli üzerinde antiallodinik ve antihiperaljezik etkinliği 3 ve 30 mg/kg pregabalin etkisi ile karşılaştırılmalı olarak araştırılmıştır (Al-Enazi 2003; Azevedo vd., 2013). 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda oral gavaj yoluyla rutin uygulaması mekanik ve termal uyaranlara karşı verilen tepki sürelerini uzatarak doza bağlı olarak artan şekilde antiallodinik ve antihiperaljezik etki sergilemiştir. Rutinin etki başlangıç süresi ve etki süresini belirlemek adına ölçümler 30-180 dk aralığında alınarak değerlendirilmiştir. Antiallodinik etkinin 50 ve 100 mg/kg dozda 30 dk' da başlayarak 180 dk süresince devam ettiği görülürken 25 mg/kg'ın etkisi 60 dk' da başlamış ve 120dk' da sonlanmıştır. Antihiperaljezik etki ise her üç dozda 30 dk' da başlayarak 180 dk süresince devam etmiştir. Kullanılan dozlarda doza bağlı olarak etki derecelerinin, etki başlangıç ve devam sürelerinin farklı olması olağandır. İlaçların düşük dozda etkilerinin geç başlaması ve kısa sürmesi farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerine bağlanabilir (Brunton vd., 2011).

Rutinin kullanılan dozlarda göstermiş olduğu etkinlik klinikte ve de deneysel nöropatik ağrı çalışmalarında referans madde olarak sıklıkla kullanılan pregabalin ile elde edilen etkinlik ile karşılaştırılmıştır. Pregabalin klinikte antikonvülzan, analjezik, anksiyolitik etkileri nedeniyle epilepsi, anksiyete, fibromiyalji ve nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (Taylor, 2009). Pregabalin kullanımının hastalarda baş dönmesi, uyuşukluk, ağız kuruluğu, periferik ödem, bulanık görme, kilo alımı ve konsantre olamama gibi problemler bildirilmektedir. Nitekim sıklıkla kullanılan pregabalin ve tedavide kullanılan diğer ilaçların göstermiş olduğu yan etkiler nedeni ile nöropatik ağrı tedavisinde yeni ajanlar veya adjuvan ilaçlarla tedavide destek arayışı devam etmektedir. Bu tez çalışmasında pregabalin 3 ve 30 mg/kg, (p.o.), olmak üzere iki farklı dozda uygulanmıştır. 30 mg/kg deneysel çalışmalarda optimum etkin olan dozdur. 3 mg/kg ise

deneysel çalışmalarda denenen fakat minimum etkin veya etkin olmayan doz olarak karşımıza çıkmaktadır (Meymandi vd., 2017; Mangaiarkkarsi vd., 2015). Tez çalışması bulguları değerlendirildiğinde hem 3 mg/kg hem de 30 mg/kg pregabalin 30-180 dk aralığında anlamlı antiallodinik ve antihiperalezik etki sergilemiştir. Fakat 3 mg/kg her ne kadar çözücü uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı bir etki sergilese de antiallodinik etkisi 25 mg/kg rutin ile gözlenen etki seviyelerine benzer şekilde düşük gözlenmiş hatta 30 mg/kg pregabalin ve 50-100 mg/kg rutin etkisine göre anlamlı derecede düşük kalmıştır. 30 mg/kg pregabalinin yarattığı antiallodinik etki ise her üç dozda uygulanan rutin etkisine göre çeşitli zaman aralıklarında yüksek bulunurken antihiperalezik etkinliği 180 dk süresince 100 mg/kg rutin ile benzer seviyelerde gözlenmiştir. Ayrıca yalnızca 100 mg/kg rutin uygulaması ile oluşan antihiperalezik etki 3 mg/kg pregabalin etkisine göre 30-90 dk aralığında anlamlı etki göstererek 30 mg/kg pregabalin seviyelerinde etkinlik sağlamıştır. Rutinin yapılmış farmakokinetik çalışmalarında çok kısa süre içerisinde kersetin sülfat ve glukuronid metabolitlerine yıkıldığı gösterilmiştir (Yang vd., 2005). Dolayısıyla oluşturmuş olduğu bu etkilerinin metabolitleri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Yapılmış prelinik çalışmalarda da kersetinin nöropatik ağrı üzerine etkili bir ajan olduğu da yer almaktadır (Wang vd., 2020; Ye vd., 2021; Zhao vd., 2021).

Bu bulguların değerlendirilmesinin ardından test edilen dozlarda (25, 50 ve 100 mg/kg) rutinün düşük doz pregabalin (3mg/kg) ile kombine edilmesinin etkiyi ne yönde değiştireceği 30 mg/kg pregabalin etkisi ile karşılaştırılması yapılarak değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavileri ile aynı anda birden fazla mekanizma hedeflenerek daha etkin tedavinin sağlanması amaçlanmaktadır (Eisenberg vd., 2014; Sun vd., 2016). Ayrıca etkin madde dozu düşürülerek tedavinin yan etkilerini ve ilaç maliyetlerini azaltmak da kombinasyon tedavilerinin avantajları arasındadır (Karabacak vd., 2024; Mittal vd., 2018). Çalışma bulguları değerlendirildiğinde 3 mg/kg pregabalinin ayrı ayrı her üç dozda rutin ile kombinasyonunun uygulaması ile anlamlı derecede yüksek antiallodinik ve antihiperalezik etki oluşturduğu belirlenmiştir. Çoğu zaman aralığında tüm kombinasyon gruplarının antiallodinik etkilerinin 3 mg/kg pregabalin ve tek başına uygulandıklarında oluşturdukları etkilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Kombinasyon grupları arasında 25 ve 50 mg/kg doz rutin kombinasyonunun en yüksek etkiyi oluşturduğu hatta antiallodinik etkilerinin 90-150 dk aralığında 30 mg/kg pregabalin etkisinden anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Antiallodinik etkide 3 mg/kg

pregabaline göre 30-180 dk aralığında anlamlı etki göstererek ön plana çıkan kombinasyonun 25 mg/kg rutin ile oluşturulan kombinasyon olduğu görülmüştür. Antihiperalezik etkinliğe bakıldığında ise yine tüm kombinasyon grupları anlamlı derecede etki sergilemiştir. Fakat antiallodinik etkiden farklı olarak kombinasyon gruplarının aralarında etkinlik yönünden belirgin bir farklılık olmadığı hatta kombinasyon gruplarında gözlenen en yüksek etkinin 30 mg/kg pregabalin etkisine benzer şekilde olmadığı yalnızca anlamlı etkilerini koruduğu görülmüştür. 3 mg/kg pregabalin etkisine göre ise kombinasyon gruplarının antihiperalezik etkiyi yükselterek yalnızca 30-60 dk aralığında avantaj sağladığı görülmektedir. Tüm istatistiksel sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde; düşük dozda pregabalin ile oluşturulan rutin kombinasyonlarının özellikle antiallodinik etkinin başlangıç süresini kısalttığı, efikasiteyi arttırdığı ve etki süresini uzattığı söylenebilir.

Antiallodinik etkinlikte ve antihiperalezik etkinlikte sonuçların tam olarak örtüşmemesi şaşırtıcı değildir. Allodini ve hiperalezi gelişiminde yer alan patofizyolojik süreçlerin birbirlerinden farklılık göstermesi ilaç etkinliklerinde de farklılıklar yaratabilmektedir. Hiperalezi ağırlı uyarana yanıt olarak gözlenen artmış ağrı, allodini ise normalde ağrı oluşturmayan bir uyarana yanıt olarak artmış ağrıdır. Hiperalezi dokuların hasar görmesi sonucunda nosiseptörlerin daha fazla ağrı sinyali üreterek nosiseptif yolların aşırı aktivasyonundan kaynaklanır iken, allodini ise dokunma gibi ağrısız duyuşal sinyallerin omurilikteki ağrı yollarına yönlendirilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Sandkuhler, 2009). Bununla birlikte, termal uyarılar genellikle omuriliğe yüksek eşikli, miyelinsiz ve ince yapılı C lifleriyle taşınırken; mekanik uyarıların iletimi daha çok düşük eşikli, kalın ve miyelinli A $\beta$  lifleri tarafından gerçekleştirilmektedir (Meyer, 2008). Omurilikte oluşan hipereksitabilite, normalde ağrıya neden olmayan hafif dokunma gibi uyarıların A $\beta$  lifleri aracılığıyla ağrı olarak algılanmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, C tipi sinir liflerinin hasar görmesi sonrasında dorsal boynuzda meydana gelen yapısal değişikliklerin, A $\beta$  liflerinin allodini gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Sommer, 2013). Dolayısıyla bu iki durumun farklı mekanizmalarla kendini göstermesi nedeniyle ilaçların aynı etkinliği yakalayamaması da olağandır.

Çalışmanın bir sonraki aşamasında kombinasyon tedavisinin lokomotor aktivite üzerine etkisini değerlendirilmek için aktivite kafesi deneyleri uygulanmıştır. Aktivite kafesi testi, deney hayvanlarının lokomotor aktiviteyi işaret eden yatay ve dikey hareketlerini

dışarıdan herhangi bir müdahale olmaksızın otomatik olarak ölçmektedir (Yörük vd., 2022). Yatay ve dikey hareketlilikteki azalma sedatif etkinliği gösterirken artış psikostimülan etkiyi göstermektedir (Fragkiadaki vd., 2024; Palenicek vd., 2005). Özellikle hayvan davranışlarının lokomotor aktiviteden etkilenebildiği veya yan etki olarak santral sinir sistemine geçen ilaçların yan etki olarak sedatif veya stimülan etki yaptığı bilinmektedir (Liu vd., 1985; Porsolt vd., 2002). Lokomotor aktivitedeki bu değişiklikler doza bağlı da gelişebilmekte ve hastalık şiddetine göre farmakolojik doz yükseltildiğinde istenmeyen durumlar oluşabilmektedir (Lynch III vd., 2011; Pitsikas vd., 2008). Aktivite kafesi testinde en etkin kombinasyon grubu olması nedeniyle 25 mg/kg rutin+3 mg/kg pregabalin uygulanan ve bu gruptan hareketle karşılaştırmaya olanak tanıyacak olan çözücü, 25 mg/kg rutin, 3 ve 30 mg/kg pregabalin uygulanan gruplar değerlendirilmeye alınmıştır. 30 mg/kg pregabalin uygulaması ile gözlenen yatay hareketlilik kontrol grubuna göre dikey hareketlilik ise tüm deney gruplarına göre anlamlı derecede düşük belirlenmiştir. Bu düşüş sedatif etki olarak değerlendirilmiştir. Nitekim, yapılan çoğu çalışma pregabalinin etkin dozlarında sedatif etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (White vd., 2009; Zafar vd., 2021). Dolayısıyla çalışma bulguları pregabalinin sedasyon yapıcı etkisini destekler niteliktedir. Söz konusu sedatif etkinlik diğer deney gruplarında oluşmamıştır. Dolayısıyla kombinasyon grubunun yan etki olarak sedatif etkinlik göstermemesi, kombine tedaviye optimum etkin dozda uygulan pregabalin ile sağlanan tedaviye göre avantaj kazandırmıştır.

Tez verisinden elde edilen bulgulardan hareketle rutin pregabalin ile kombinasyonunun nöropatik ağrı tedavisinde, tedavi etkinliği ve yan etki açısından avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar nöropatik ağrı tedavisinde rutin pregabalin ile kombine halde kullanılabileceğine dair literatüre ve yeni ilaç geliştirilmesine katkı sağlayan veriler sunmaktadır. Fakat tez çalışması sunulan prelinik veriler ile sınırlıdır. Dolayısıyla, kombinasyonun farmakolojik etkinliğinin güvenilir bir şekilde doğrulanması ve etki mekanizmasının ayrıntılı olarak aydınlatılabilmesi amacıyla ileri düzey farmakodinamik ve moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu doğrultuda gerçekleştirilecek olan ileri araştırmalar, klinik çalışmaların planlanması ve uygulanması için bilimsel bir temel oluşturacaktır.

## KAYNAKÇA

- Ackerman, L. L., Follett, K. A., Rosenquist, R. W. (2003). Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *Journal of pain and symptom management*, 26(1), 668-677.
- Al Adl, N. M., Emara, A. S., Youssef, W. M., Awaad, N. M. Effect of Rutin \_C on osseointegration and soft tissue healing of dental implants: a randomized clinical trial, 12(4), 14110-14119.
- Al-Enazi, M. M. (2013). Ameliorative potential of rutin on streptozotocin-induced neuropathic pain in rat. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(41), 2743-2754.
- Aley, K. O., Reichling, D. B., Levine, J. D. (1996). Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience*, 73(1), 259-265.
- Al-Roujeaie, A. S., Abuohashish, H. M., Ahmed, M. M., Alkhamees, O. A. (2017). Effect of rutin on diabetic-induced erectile dysfunction: Possible involvement of testicular biomarkers in male rats. *Andrologia*, 49(8), e12737.
- Altier, C., Zamponi, G. W. (2004). Targeting Ca<sup>2+</sup> channels to treat pain: T-type versus N-type. *Trends in pharmacological sciences*, 25(9), 465-470.
- Alves, J. M., Lin, K. (2018). Neuropathic pain: a review of interneuronal disinhibition. *Arch Neurosci*, 5(1), e12290.
- Andlauer, W., Stumpf, C., Fürst, P. (2001). Intestinal absorption of rutin in free and conjugated forms. *Biochemical pharmacology*, 62(3), 369-374.
- Austin, P.J., Wu, A., Moalem-Taylor, G. (2012). Chronic constriction of the sciatic nerve and pain hypersensitivity testing in rats. *JoVE*. (61), e3393.
- Authier, N., Fialip, J., Eschalier, A., Coudoré, F. (2000). Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats. *Neuroscience letters*, 291(2), 73-76.
- Azevedo, M. I., Pereira, A. F., Nogueira, R. B., Rolim, F. E., Brito, G. A., Wong, D. V. T., Lima-Júnior, R. CP., Ribeiro, R. A., Vale, M. L. (2013). The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Molecular pain*, 9, 1744-8069.
- Backonja, M. M., Miletic, G., Miletic, V. (1995). The effect of continuous morphine analgesia on chronic thermal hyperalgesia due to sciatic constriction injury in rats. *Neuroscience letters*, 196(1-2), 61-64.
- Bahari, Z., Meftahi, G. H. (2019). Spinal  $\alpha$ 2-adrenoceptors and neuropathic pain modulation; therapeutic target. *British Journal of Pharmacology*, 176(14), 2366-2381.
- Baidya, D. K., Agarwal, A., Khanna, P., Arora, M. K. (2011). Pregabalin in acute and chronic pain. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 27(3), 307-314.
- Bannister, K., Dickenson, A. H. (2020). Central nervous system targets: supraspinal mechanisms of analgesia. *Neurotherapeutics*, 17(3), 839-845.
- Baron, R. (2009). Neuropathic pain: a clinical perspective. *Sensory Nerves*, 3-30.
- Baron, R., Binder, A., Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, 9(8), 807-819.
- Baskozos, G., Hébert, H. L., Pascal, M. M., Themistocleous, A. C., Macfarlane, G. J., Wynick, D., Bennett, D. L. H., Smith, B. H. (2023). Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. *Pain reports*, 8(2), e1066.
- Basu, P., Basu, A. (2020). In vitro and in vivo effects of flavonoids on peripheral neuropathic pain. *Molecules*, 25(5), 1171.
- Bazyar, H., Moradi, L., Zaman, F., Zare Javid, A. (2023). The effects of rutin flavonoid supplement on glycemic status, lipid profile, atherogenic index of plasma, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), some serum inflammatory, and oxidative stress factors in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 37(1), 271-284.
- Bazyar, H., Zare Javid, A., Ahangarpour, A., Zaman, F., Hosseini, S. A., Zohoori, V., Aghamohammadi, V., Yazdanfar, S., Ghasemi Deh Cheshmeh, M. (2023). The effects of rutin supplement on blood pressure

- markers, some serum antioxidant enzymes, and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus compared with placebo. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1214420.
- Beggs, S., Salter, M. W. (2006). Neuropathic pain: symptoms, models, and mechanisms. *Drug development research*, 67(4), 289-301.
- Behnia, A. (2025). A Comprehensive Review on the Pharmacology of Tricyclic Antidepressants and their Analytical Methods. *International Journal of New Chemistry*, 12(1), 87-96.
- Bekircan-Kurt, C. E., İnan, B., Bulut, O., Şengün, İ., Karlı, N., Güneş, N., Çokal, B. G., Güler, S. K., Yoldaş, T. K., Özcanyüz D. G., Koç, F., Ünlütürk, Z., Erdoğan, Ç., Uludağ, B., Boz, B., Tütüncü, M., Akalın, M. A., Kamışlı, Ö., Özcan, A., Koytak, P. K., Ersin, T. (2021). Neuropathic pain frequency in neurology outpatients: A multicenter study. *Archives of Neuropsychiatry*, 58(4), 257.
- Benarroch, E. E. (2015). Ion channels in nociceptors: recent developments. *Neurology*, 84(11), 1153-1164.
- Ben-Menachem, E. (2004). Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*, 45, 13-18.
- Bennett, G. J., Xie, Y. K. (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33(1), 87-107.
- Bennett, M. I., Rayment, C., Hjermstad, M., Aass, N., Caraceni, A., Kaasa, S. (2012). Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*, 153(2), 359-365.
- Berker, E. (2005). Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 51, A1-A5.
- Bockbrader, H. N., Radulovic, L. L., Posvar, E. L., Strand, J. C., Alvey, C. W., Busch, J. A., Randinitis, E. J., Corrigan, B. W., Haig, G. M., Boyd, R. A., Wesche, D. L. (2010). Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 50(8), 941-950.
- Bondonno, N. P., Bondonno, C. P., Blekkenhorst, L. C., Considine, M. J., Maghzal, G., Stocker, R., Woodman, R. J., Ward, N. C., Hodgson, J. M., Croft, K. D. (2018). Flavonoid-rich apple improves endothelial function in individuals at risk for cardiovascular disease: a randomized controlled clinical trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, 62(3), 1700674.
- Bordet, T., Buisson, B., Michaud, M., Abitbol, J. L., Marchand, F., Grist, J., Andriambelason, E., Malcangio, M., Pruss, R.M. (2008). Specific antinociceptive activity of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy-induced neuropathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 326 (2), 623-632.
- Bridgestock, C., Rae, C. P. (2013). Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 14(11), 480-483.
- Brown, E. V., Falnikar, A., Heinsinger, N., Cheng, L., Andrews, C. E., DeMarco, M., Lepore, A. C. (2021). Cervical spinal cord injury-induced neuropathic pain in male mice is associated with a persistent pro-inflammatory macrophage/microglial response in the superficial dorsal horn. *Experimental neurology*, 343, 113757.
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B. C. (2017). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (Ş. R., Erdem, Çev.; 2 Basım). McGraw-Hill Education.
- Butterworth, J. F., Strichartz, G. R. (1990). Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*, 72(4), 711-734.
- Carbonaro, M., Grant, G. (2005). Absorption of quercetin and rutin in rat small intestine. *Annals of nutrition and metabolism*, 49(3), 178-182.
- Cavaletti, G., Tredici, G., Braga, M., Tazzari, S. (1995). Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol. *Experimental neurology*, 133(1), 64-72.
- Chacur, M., Milligan, E. D., Gazda, L. S., Armstrong, C., Wang, H., Tracey, K. J., Maier, S. F., Watkins, L. R. (2001). A new model of sciatic inflammatory neuritis (SIN): induction of unilateral and bilateral mechanical allodynia following acute unilateral peri-sciatic immune activation in rats. *Pain*, 94(3), 231-244.
- Chen, I. L., Tsai, Y. J., Huang, C. M., Tsai, T. H. (2010). Lymphatic absorption of quercetin and rutin in rat and their pharmacokinetics in systemic plasma. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(1), 546-551.

- Chen, S. M., Wang, M. H., Soung, H. S., Tseng, H. C., Fang, C. H., Lin, Y. W., Yang, C. C., Tsai, C. C. (2022). Neuroprotective effect of l-theanine in a rat model of chronic constriction injury of sciatic nerve-induced neuropathic pain. *Journal of the Formosan Medical Association*, 121(4), 802-814.
- Chiechio, S., Nicoletti, F. (2012). Metabotropic glutamate receptors and the control of chronic pain. *Current opinion in pharmacology*, 12(1), 28-34.
- Choudhury, R., Srail, S. K., Debnam, E., Rice-Evans, C. A. (1999). Urinary excretion of hydroxycinnamates and flavonoids after oral and intravenous administration. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(3-4), 278-286.
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N. B., Eccleston, C., Klaso, E., Bennett, D. L., Dworkin, R. H., Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-19.
- Conn, P. J., Pin, J. P. (1997). Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 37(1), 205-237.
- Coutens, B., Ingram, S. L. (2023). Key differences in regulation of opioid receptors localized to presynaptic terminals compared to somas: relevance for novel therapeutics. *Neuropharmacology*, 226, 109408.
- Cuthbert, S. (2023). Pain physiology and pain pathways. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 29(5), 132-135.
- Das, V. (2015). An introduction to pain pathways and pain “targets”. *Progress in molecular biology and translational science*, 131, 1-30.
- De Stefano, G., Truini, A. (2024). An overview of diagnosis and assessment methods for neuropathic pain. *La Presse Médicale*, 53(2), 104234.
- De Vry, J., Kuhl, E., Franken-Kunkel, P., Eckel, G. (2004). Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *European journal of pharmacology*, 491(2-3), 137-148.
- Deckwerth, T. L., Johnson Jr, E. M. (1994). Neurites can remain viable after destruction of the neuronal soma by programmed cell death (apoptosis). *Developmental biology*, 165(1), 63-72.
- Decosterd, I., Woolf, C. J. (2000). Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*, 87(2), 149-158.
- DeLeo, J. A., Coombs, D. W., Willenbring, S., Colburn, R. W., Fromm, C., Wagner, R., Twitchell, B. B. (1994). Characterization of a neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat. *Pain*, 56(1), 9-16.
- Depaulis, A., Morgan, M. M., Liebeskind, J. C. (1987). GABAergic modulation of the analgesic effects of morphine microinjected in the ventral periaqueductal gray matter of the rat. *Brain research*, 436(2), 223-228.
- Devor, M., Keller, C. H., Deerinck, T. J., Levinson, S. R., Ellisman, M. H. (1989). Na<sup>+</sup> channel accumulation on axolemma of afferent endings in nerve end neuromas in *Apterionotus*. *Neuroscience letters*, 102(2-3), 149-154.
- Di, Y. X., Hong, C., Jun, L., Renshan, G., Qinquan, L. (2014). Curcumin attenuates mechanical and thermal hyperalgesia in chronic constrictive injury model of neuropathic pain. *Pain and Therapy*, 3, 59-69.
- Dias, M. C., Pinto, D. C., Silva, A. M. (2021). Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 26(17), 5377
- Dinakar, P., Stillman, A. M. (2016, August). Pathogenesis of pain. In *Seminars in Pediatric neurology* (Vol. 23, No. 3, pp. 201-208). WB Saunders.
- Donnelly, C. R., Andriessen, A. S., Chen, G., Wang, K., Jiang, C., Maixner, W., Ji, R. R. (2020). Central nervous system targets: glial cell mechanisms in chronic pain. *Neurotherapeutics*, 17(3), 846-860.
- Du, L., Wang, S. J., Cui, J., He, W. J., Ruan, H. Z. (2013). Inhibition of HCN channels within the periaqueductal gray attenuates neuropathic pain in rats. *Behavioral Neuroscience*, 127(2), 325.
- Du, L., Wang, S. J., Cui, J., He, W. J., Ruan, H. Z. (2013). The role of HCN channels within the periaqueductal gray in neuropathic pain. *Brain research*, 1500, 36-44.
- Du, X., Gamper, N. (2013). Potassium channels in peripheral pain pathways: expression, function and therapeutic potential. *Current neuropharmacology*, 11(6), 621-640.

- Egeo, G., Fofi, L., Barbanti, P. (2020). Botulinum neurotoxin for the treatment of neuropathic pain. *Frontiers in Neurology*, 11, 716.
- Eisenberg, E., Suzan, E. (2014). Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. *Current pain and headache reports*, 18, 1-8.
- Elliott, A. M., Smith, B. H., Penny, K. I., Smith, W. C., Chambers, W. A. (1999). The epidemiology of chronic pain in the community. *The lancet*, 354(9186), 1248-1252.
- Ellison, D. L. (2017). Physiology of pain. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 29(4), 397-406.
- Farsi, E., Shafaei, A., Hor, S. Y., Ahamed, M. B. K., Yam, M. F., Asmawi, M. Z., Ismail, Z. (2013). Genotoxicity and acute and subchronic toxicity studies of a standardized methanolic extract of *Ficus deltoidea* leaves. *Clinics*, 68(6), 865-875.
- Finnerup, N. B. (2008). A review of central neuropathic pain states. *Current Opinion in Anesthesiology*, 21(5), 586-589.
- Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B. H., Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 14(2), 162-173.
- Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2021). Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiological reviews*, 101(1), 259-301.
- Fornasari, D. (2017). Pharmacotherapy for neuropathic pain: a review. *Pain and therapy*, 6, 25-33.
- Forouzanfar, F., Pourbagher-Shahri, A. M., Ahmadzadeh, A. M. (2025). Rutin attenuates complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain in rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 28(3), 332.
- Foudah, A. I., Alqarni, M. H., Devi, S., Singh, A., Alam, A., Alam, P., Singh, S. (2022). Analgesic action of catechin on chronic constriction injury-induced neuropathic pain in Sprague-Dawley rats. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 895079.
- Fox, A., Eastwood, C., Gentry, C., Manning, D., Urban, L. (1999). Critical evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat. *Pain*, 81(3), 307-316. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00024-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00024-X)
- Fragkiadaki, E., Katsanou, L., Vartzoka, F., Gravanis, A., Pitsikas, N. (2024). Effects of low doses of the novel dehydroepiandrosterone (DHEA) derivative BNN27 in rat models of anxiety. *Psychopharmacology*, 241(2), 341-350.
- Gajraj, N. M. (2007). Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia & Analgesia*, 105(6), 1805-1815.
- Ganeshpurkar, A., Saluja, A. K. (2017). The pharmacological potential of rutin. *Saudi pharmaceutical journal*, 25(2), 149-164.
- Gangadhar, M., Kumar Mishra, R., Sriram, D., Yogeeswari, P. (2014). Future directions in the treatment of neuropathic pain: A review on various therapeutic targets. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 13(1), 63-81.
- Garcia, J. B. S., Barbosa Neto, J. O., Amâncio, E. J., Andrade, E. T. F. D. (2016). Central neuropathic pain. *Revista Dor*, 17, 67-71.
- Gee, N. S., Brown, J. P., Dissanayake, V. U., Offord, J., Thurlow, R., Woodruff, G. N. (1996). The Novel Anticonvulsant Drug, Gabapentin (Neurontin), Binds to the  $\alpha 2\delta$  Subunit of a Calcium Channel (\*). *Journal of Biological Chemistry*, 271(10), 5768-5776.
- Goldberg, D. S., McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC public health*, 11, 1-5.
- Gullon, B., Lú-Chau, T. A., Moreira, M. T., Lema, J. M., Eibes, G. (2017). Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological activities and approaches to enhance its bioavailability. *Trends in food science & technology*, 67, 220-235.
- Gupta, R., Nair, S. A., Silverstein, M. E. (2014). Pain management. *Phantom Pain Syndromes*, 71-74.

- Gwak, Y. S., Hulsebosch, C. E. (2011). GABA and central neuropathic pain following spinal cord injury. *Neuropharmacology*, 60(5), 799-808.
- Hagenston, A. M., Simonetti, M. (2014). Neuronal calcium signaling in chronic pain. *Cell and tissue research*, 357, 407-426.
- Hall, O. M., Broussard, A., Range, T., Carroll Turpin, M. A., Ellis, S., Lim, V. M., Kaye, A. D. (2020). Novel agents in neuropathic pain, the role of capsaicin: pharmacology, efficacy, side effects, different preparations. *Current pain and headache reports*, 24, 1-12.
- Hanna, M., O'Brien, C., Wilson, M. C. (2008). Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European Journal of Pain*, 12(6), 804-813.
- Hao, J. X., Blakeman, K. H., Yu, W., Hultenby, K., Xu, X. J., Wiesenfeld-Hallin, Z. (2000). Development of a mouse model of neuropathic pain following photochemically induced ischemia in the sciatic nerve. *Experimental neurology*, 163(1), 231-238.
- Hao, S., Shi, W., Liu, W., Chen, Q. Y., Zhuo, M. (2023). Multiple modulatory roles of serotonin in chronic pain and injury-related anxiety. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 15, 1122381.
- Hasbargen, T., Ahmed, M. M., Miranpuri, G., Li, L., Kahle, K. T., Resnick, D., Sun, D. (2010). Role of NKCC1 and KCC2 in the development of chronic neuropathic pain following spinal cord injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1198(1), 168-172.
- Hasnat, H., Shompa, S. A., Islam, M. M., Alam, S., Richi, F. T., Emon, N. U., Ashrafi, S., Ahmed, N. U., Chowdhury, M. N. R., Fatema, N. (2024). Flavonoids: A treasure house of prospective pharmacological potentials. *Heliyon*, 10(6), e27533.
- Hassenbusch, S. J., Gunes, S., Wachsman, S., Willis, K. D. (2002). Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase I/II study. *Pain medicine*, 3(2), 85-91.
- Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(2-3), 67-202.
- He, J. T., Li, X. Y., Zhao, X., Liu, X. (2019). Hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channel proteins as emerging new targets in neuropathic pain. *Reviews in the Neurosciences*, 30(6), 639-649.
- Heijmans, L., Mons, M. R., Joosten, E. A. (2021). A systematic review on descending serotonergic projections and modulation of spinal nociception in chronic neuropathic pain and after spinal cord stimulation. *Molecular pain*, 17, 17448069211043965.
- Hein, L. (2006). Adrenoceptors and signal transduction in neurons. *Cell and tissue research*, 326, 541-551.
- Herzberg, U., Sagen, J. (2001). Peripheral nerve exposure to HIV viral envelope protein gp120 induces neuropathic pain and spinal gliosis. *Journal of neuroimmunology*, 116(1), 29-39.
- Hooresfand, Z., Ghanbarzadeh, S., Hamishehkar, H. (2015). Preparation and characterization of rutin-loaded nanophytosomes. *Pharmaceutical Sciences*, 21(3), 145-151.
- Hori, K., Ozaki, N., Suzuki, S., Sugiura, Y. (2010). Upregulations of P2X3 and ASIC3 involve in hyperalgesia induced by cisplatin administration in rats. *Pain*, 149 (2), 393-405
- Howorth, P. W., Teschemacher, A. G., Pickering, A. E. (2009). Retrograde adenoviral vector targeting of nociceptive pontospinal noradrenergic neurons in the rat in vivo. *Journal of Comparative Neurology*, 512(2), 141-157.
- <https://www.iasp-pain.org/membership/special-interest-groups-sigs/neuropathic-pain-neupsig/>
- <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- Huang, C., Hu, Z.P., Long, H., Shi, Y.S., Han, J.S., Wan, Y. (2004). Attenuation of mechanical but not thermal hyperalgesia by electroacupuncture with the involvement of opioids in rat model of chronic inflammatory pain. *Brain. Res. Bull.* 63 (2), 99-103.
- Humeau, Y., Doussau, F., Grant, N. J., Poulain, B. (2000). How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*, 82(5), 427-446.
- Isai, M., Sakthivel, M., Ramesh, E., Thomas, P. A., Geraldine, P. (2009). Prevention of selenite-induced cataractogenesis by rutin in Wistar rats. *Molecular Vision*, 15, 2570.

- Jaganath, I. B., Jaganath, I. B., Mullen, W., Edwards, C. A., Crozier, A. (2006). The relative contribution of the small and large intestine to the absorption and metabolism of rutin in man. *Free radical research*, 40(10), 1035-1046.
- Jayameena, P., Sivakumari, K., Ashok, K., Rajesh, S. (2018). Rutin: A potential anticancer drug against human colon cancer (HCT116) cells. *Int. J. Biol. Pharm. Allied Sci*, 7(9), 1731-1745.
- Joseph, E. K., Chen, X., Khasar, S. G., Levine, J. D. (2004). Novel mechanism of enhanced nociception in a model of AIDS therapy-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Pain*, 107(1-2), 147–158. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.10.010>
- Jucá, M. M., Cysne Filho, F. M. S., de Almeida, J. C., Mesquita, D. D. S., Barriga, J. R. D. M., Dias, K. C. F., Barbosa, T. M., Vasconcelos, L. C., Leal, L. K. A. M., Ribeiro, J. E., Vasconcelos, S. M. M. (2020). Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Natural product research*, 34(5), 692-705.
- Kahle, K. T., Staley, K. J., Nahed, B. V., Gamba, G., Hebert, S. C., Lifton, R. P., Mount, D. B. (2008). Roles of the cation–chloride cotransporters in neurological disease. *Nature clinical practice Neurology*, 4(9), 490-503.
- Kappel, V. D., Frederico, M. J., Postal, B. G., Mendes, C. P., Cazarolli, L. H., Silva, F. R. (2013). The role of calcium in intracellular pathways of rutin in rat pancreatic islets: potential insulin secretagogue effect. *European journal of pharmacology*, 702(1-3), 264-268.
- Karabacak, E., Eken, H., Dallali, I., Arslan, R. (2024). Use of kersetin and fisetin flavonoids in combination with pregabalin and gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 76(7), 824-833.
- Karak, P. (2019). Biological activities of flavonoids: an overview. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, 10(4), 1567-1574.
- Karunarathna, I., Kusumarathna, K., Jayathilaka, P., Rathnayake, B., Priyalath, N., Gunarathna, I., Disanayake, D., Kurukulasooriya, P., Samarasinghe, A., Halahakoon, D., Walgama, K. H. (2024). Understanding Pain Physiology: Foundations for Effective Chronic Pain Management (Part 1). Uva Clinical Lab. Retrieved from ResearchGate.
- Kawachi, I. (2024). Autoimmunity to glutamate receptor channels. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 12(3), 129-136.
- Kerstman, E., Ahn, S., Battu, S., Tariq, S., Grabois, M. (2013). Neuropathic pain. *Handbook of clinical neurology*, 110, 175-187.
- Khalid, S., Tubbs, R. S. (2017). Neuroanatomy and neuropsychology of pain. *Cureus*, 9(10), e1754.
- Kim, S. H., Chung, J. M. (1992). An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 50(3), 355-363.
- Kondo, D., Saegusa, H., Yabe, R., Takasaki, I., Kurihara, T., Zong, S., Tanabe, T. (2009). Peripheral-type benzodiazepine receptor antagonist is effective in relieving neuropathic pain in mice. *Journal of pharmacological sciences*, 110(1), 55-63.
- Kopf, A., Patel, N. B. (Eds.). (2010). *Guide to Pain Management in Low-resource Settings: Educational Material Written for General Distribution to Health Care Providers by a Multidisciplinary and Multinational Team of Authors*.
- Kreft, S., Knapp, M., Kreft, I. (1999). Extraction of rutin from buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) seeds and determination by capillary electrophoresis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 47(11), 4649-4652.
- Kreitler, S. (2007). *The handbook of chronic pain*. Nova Publishers.
- Kumar, G. A., Kumar, S., Bhardwaj, R., Swapnil, P., Meena, M., Seth, C. S., Yadav, A. (2024). Recent advancements in multifaceted roles of flavonoids in plant–rhizomicrobiome interactions. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1297706.
- Kumar, K. H., Elavarasi, P. (2016). Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights*, 3(3), 87-90.
- Lau, B. K., Vaughan, C. W. (2014). Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Current opinion in neurobiology*, 29, 159-164.

- Li, L., Chen, J., Li, Y. Q. (2023). The downregulation of opioid receptors and neuropathic pain. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5981.
- Liu, H. J., Sato, K., Shih, H. C., Shibuya, T., Kawamoto, H., Kitagawa, H. (1985). Pharmacologic studies of the central action of zopiclone: effects on locomotor activity and brain monoamines in rats. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, 23(3), 121-128.
- Lombard, M. C., Nashold Jr, B. S., Albe-Fessard, D., Salman, N., Sakr, C. (1979). Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. *Pain*, 6(2), 163-174.
- Luo, Z. D., Chaplan, S. R., Higuera, E. S., Sorkin, L. S., Stauderman, K. A., Williams, M. E., Yaksh, T. L. (2001). Upregulation of dorsal root ganglion  $\alpha 2\delta$  calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *Journal of Neuroscience*, 21(6), 1868-1875.
- Lynch III, J. J., Castagné, V., Moser, P. C., Mittelstadt, S. W. (2011). Comparison of methods for the assessment of locomotor activity in rodent safety pharmacology studies. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 64(1), 74-80.
- Ma, Y., Chen, J., Yu, D., Wei, B., Jin, H., Zeng, J., Liu, X. (2021). cAMP-PKA signaling is involved in regulation of spinal HCN channels function in diabetic neuropathic pain. *Neuroscience Letters*, 750, 135763.
- Macintyre, P. E., Schug, S. A., Scott, D. A., Visser, E. J., Walker, S. M. (2010). Acute pain management: scientific evidence. *Australian and New Zealand College of Anaesthetists*.
- Manach, C., Morand, C., Demigné, C., Texier, O., Régéat, F., Rémésy, C. (1997). Bioavailability of rutin and quercetin in rats. *FEBS letters*, 409(1), 12-16.
- Mangaiarkkarsi, A., Rameshkannan, S., Ali, R. M. (2015). Effect of gabapentin and pregabalin in rat model of taxol induced neuropathic pain. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(5), FF11.
- Mason, L., Moore, R. A., Derry, S., Edwards, J. E., McQuay, H. J. (2004). Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *Bmj*, 328(7446), 991.
- Mauludin, R., Müller, R. H. (2013). Preparation and storage stability of rutin nanosuspensions. *Journal of pharmaceutical Investigation*, 43, 395-404.
- McCorvy, J. D., Roth, B. L. (2015). Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacology & therapeutics*, 150, 129-142.
- McDowell, T. S. (2019). Spinal and Medullary Dorsal Horn Mechanisms. *Pain: A Review Guide*, 21-23.
- McLeod, J. G. (1995). Investigation of peripheral neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58(3), 274.
- Mehalick, M. L., Ingram, S. L., Aicher, S. A., Morgan, M. M. (2013). Chronic inflammatory pain prevents tolerance to the antinociceptive effect of morphine microinjected into the ventrolateral periaqueductal gray of the rat. *The journal of pain*, 14(12), 1601-1610.
- Meier, T., Wasner, G., Faust, M., Kuntzer, T., Ochsner, F., Hueppe, M., Bogousslavsky, J., Baron, R. (2003). Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 106(1-2), 151-158.
- Melzack, R., Wall, P. D. (1965). Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science*, 150(3699), 971-979.
- Meyer, H. P. (2008). Neuropathic pain-Current concepts. *South African Family Practice*, 50(3), 40-49.
- Meymandi, M. S., Sepehri, G., Abdolsamadi, M., Shaabani, M., Heravi, G., Yazdanpanah, O., Aghtaei, M. M. (2017). The effects of co-administration of pregabalin and vitamin E on neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in male rats. *Inflammopharmacology*, 25, 237-246.
- Mifflin, K. A., Kerr, B. J. (2014). The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Canadian Journal of Anesthesia*, 61(2), 112-122.
- Mika, J., Zychowska, M., Makuch, W., Rojewska, E., Przewlocka, B. (2013). Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain—clinical and experimental studies. *Pharmacological Reports*, 65(6), 1611-1621.

- Mika, J., Zychowska, M., Popiolek-Barczyk, K., Rojewska, E., Przewlocka, B. (2013). Importance of glial activation in neuropathic pain. *European journal of pharmacology*, 716(1-3), 106-119.
- Mikołajczak, P. Ł., Kędzia, B., Ożarowski, M., Kujawski, R., Bogacz, A., Bartkowiak-Wieczorek, J., Białas, W., Gryszczyńska, A., Buchwald, W., Szulc, M., Wasiak, N., Górska-Paukszta, M., Baraniak, J., Czerny, B., Seremak-Mrozikiewicz, A. (2015). Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of extracts from herb of *Chelidonium majus* L. *Central European Journal of Immunology*, 40(4), 400-410.
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Progress in neurobiology*, 57(1), 1-164.
- Millan, M. J., Marin, P., Bockaert, J., la Cour, C. M. (2008). Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. *Trends in pharmacological sciences*, 29(9), 454-464.
- Mittal, R., Kumar, A., Singh, D. P., Bishnoi, M., Nag, T. C. (2018). Ameliorative potential of rutin in combination with nimesulide in STZ model of diabetic neuropathy: targeting Nrf2/HO-1/NF-κB and COX signalling pathway. *Inflammopharmacology*, 26, 755-768.
- Modi, F. D., Bhavsar, S. K., Patel, J. H., Varia, R. D., Modi, L. C., Modi, M., Kale, N. (2019). Pharmacokinetic profile of rutin after intramuscular administration in rats favours its in vivo anti-inflammatory activity in carrageenan-induced rodent model of inflammation. *Annals of Phytomedicine*, 8(1), 185-192.
- Mosconi, T., Kruger, L. (1996). Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations. *Pain*, 64(1), 37-57.
- Nicosia, N., Giovenzana, M., Misztak, P., Mingardi, J., Musazzi, L. (2024). Glutamate-Mediated Excitotoxicity in the Pathogenesis and Treatment of Neurodevelopmental and Adult Mental Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12), 6521.
- Notomi, T., Shigemoto, R. (2004). Immunohistochemical localization of Ih channel subunits, HCN1–4, in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, 471(3), 241-276.
- Ola, M. S., Ahmed, M. M., Ahmad, R., Abuhashish, H. M., Al-Rejaie, S. S., Alhomida, A. S. (2015). Neuroprotective effects of rutin in streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Journal of Molecular Neuroscience*, 56, 440-448.
- Omar, S., El Borolossy, R. M., Elsaid, T., Sabri, N. A. (2022). Evaluation of the combination effect of rutin and vitamin C supplementation on the oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 961590.
- Palenicek, T., Votava, M., Bubenikova, V., Horacek, J. (2005). Increased sensitivity to the acute effects of MDMA (“ecstasy”) in female rats. *Physiology & behavior*, 86(4), 546-553.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47.
- Park, J., Luo, Z. D. (2010). Calcium channel functions in pain processing. *Channels*, 4(6), 510-517.
- Park, J., Park, H. J. (2017). Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. *Toxins*, 9(9), 260.
- Park, S. K., Oakes, T. C., Lin, J. C., Chahal, R., Clarkson, J. H. (2023). A Comparison between the Use of Patient-worn Virtual Reality in Wound Care and Hand Surgery: How Does Virtual Reality Work?. *Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open*, 11(8), e5185.
- Pasero, C., McCaffery, M. (2010). *Pain Assessment and Pharmacologic Management-E-Book: Pain Assessment and Pharmacologic Management-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Pathak, N.N., Balaganur, V., Lingaraju, M.C., More, A.S., Kant, V., Kumar, D., Kumar, D., Tandan, S.K. (2013). Antihyperalgesic and anti-inflammatory effects of atorvastatin in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Inflammation*. 36 (6), 1468-1478.
- Pertovaara, A. (2013). The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *European journal of pharmacology*, 716(1-3), 2-7.
- Pinto, M., Castro, A. R., Tshudy, F., Wilson, S. P., Lima, D., Tavares, I. (2008). Opioids modulate pain facilitation from the dorsal reticular nucleus. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 39(4), 508-518.
- Pitsikas, N., Boultsadakis, A., Sakellaridis, N. (2008). Effects of sub-anesthetic doses of ketamine on rats' spatial and non-spatial recognition memory. *Neuroscience*, 154(2), 454-460.

- Porsolt, R. D., Lemaire, M., Dürmüller, N., Roux, S. (2002). New perspectives in CNS safety pharmacology. *Fundamental & clinical pharmacology*, 16(3), 197-207.
- Pourhamzeh, M., Moravej, F. G., Arabi, M., Shahriari, E., Mehrabi, S., Ward, R., Ahadi, R., Joghataei, M. T. (2022). The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and molecular neurobiology*, 42(6), 1671-1692.
- Prescott, S. A. (2015). Synaptic inhibition and disinhibition in the spinal dorsal horn. *Progress in molecular biology and translational science*, 131, 359-383.
- Punithavathi, V. R., Shanmugapriya, K., Stanely Mainzen Prince, P. (2010). Protective effects of rutin on mitochondrial damage in isoproterenol-induced cardiotoxic rats: an in vivo and in vitro study. *Cardiovascular Toxicology*, 10, 181-189.
- Rafiee, S., Nouri, A., Heidarian, E. (2023). Role of NF- $\kappa$ B/IL-1 $\beta$  Pathway and Caspase 3 in Mediating the Hepatoprotective Effect of Rutin against Paraquat-Induced Liver Toxicity in Male Rats. *Chemistry & Biodiversity*, 20(4), e202200248.
- Randinitis, E. J., Posvar, E. L., Alvey, C. W., Sedman, A. J., Cook, J. A., Bockbrader, H. N. (2003). Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 43(3), 277-283.
- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., Zhang, L. (2003). Flavonoids: promising anticancer agents. *Medicinal research reviews*, 23(4), 519-534.
- Ro, L., Chang, K. (2005). Neuropathic pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung medical journal*, 28(9), 597.
- Robinson, C., Dalal, S., Chitneni, A., Patil, A., Berger, A. A., Mahmood, S., Orhurnu, V., Kaye, A., D., Hasoon, J. (2022). A look at commonly utilized serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in chronic pain. *Health Psychology Research*, 10(2), 32309.
- Rogers, M., Tang, L., Madge, D. J., Stevens, E. B. (2006, October). The role of sodium channels in neuropathic pain. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 17, No. 5, pp. 571-581). Academic Press.
- Rosenbaum, T., Morales-Lázaro, S. L., Islas, L. D. (2022). TRP channels: a journey towards a molecular understanding of pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 23(10), 596-610.
- Rosner, J., de Andrade, D. C., Davis, K. D., Gustin, S. M., Kramer, J. L., Seal, R. P., Finnerup, N. B. (2023). Central neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), 73.
- Rudich, Z., Peng, P., Dunn, E., McCartney, C. (2004). Stability of clonidine in clonidine-hydromorphone mixture from implanted intrathecal infusion pumps in chronic pain patients. *Journal of pain and symptom management*, 28(6), 599-602.
- Rugnath, R., Orzechowicz, C., Newell, C., Carullo, V., Rugnath, A. (2024). A Literature Review: The Mechanisms and Treatment of Neuropathic Pain—A Brief Discussion. *Biomedicines*, 12(1), 204.
- Russo, C. M., Brose, W. G. (1998). Chronic pain. *Annual review of medicine*, 49(1), 123-133.
- Safari, M., Fakhri, S., Maleki, H., Farzaei, M. H. (2024). Evaluating the anti-neuropathic effects of naringin-loaded chitosan nanocarriers in a murine model of constriction injury. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 39(1), 29-45.
- Salvadores, N., Sanhueza, M., Manque, P., Court, F. A. (2017). Axonal degeneration during aging and its functional role in neurodegenerative disorders. *Frontiers in neuroscience*, 11, 451.
- Sandkuhler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiological reviews*, 89(2), 707-758.
- Sattanathan, K., Dhanapal, C. K., Umarani, R., Manavalan, R. (2011). Beneficial health effects of rutin supplementation in patients with diabetes mellitus. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, (Issue), 227-231.
- Schaible, H. G., Richter, F. (2004). Pathophysiology of pain. *Langenbeck's archives of surgery*, 389, 237-243.
- Schoepp, D. D., Jane, D. E., Monn, J. A. (1999). Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*, 38(10), 1431-1476.

- Schulze-Bonhage, A. (2013). Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(1), 105-115.
- Seltzer, Z. E., Dubner, R., Shir, Y. (1990). A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*, 43(2), 205-218.
- Sharma, A., Behl, T., Sharma, L., Shah, O. P., Yadav, S., Sachdeva, M., Rashid, S., Bungau, S. G., Bustea, C. (2023). Exploring the molecular pathways and therapeutic implications of angiogenesis in neuropathic pain. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 162, 114693.
- Sharma, S., Ali, A., Ali, J., Sahni, J. K., Baboota, S. (2013). Rutin: therapeutic potential and recent advances in drug delivery. *Expert opinion on investigational drugs*, 22(8), 1063-1079.
- Sheldon, B. L., Olmsted, Z. T., Sabourin, S., Heydari, E., Harland, T. A., Pilitsis, J. G. (2022). Review of the treatments for central neuropathic pain. *Brain Sciences*, 12(12), 1727.
- Shi, X.Q., Lim, T.K., Lee, S., Zhao, Y.Q., Zhang, J. (2011). Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain*. 152 (5), 1033-1043.
- Shinu, P., Morsy, M. A., Nair, A. B., Mouslem, A. K. A., Venugopala, K. N., Goyal, M., Bansal, M., Jacob, S., Deb, P. K. (2022). Novel therapies for the treatment of neuropathic pain: potential and pitfalls. *Journal of Clinical Medicine*, 11(11), 3002.
- Siddall, P. J., Molloy, A. R., Walker, S., Mather, L. E., Rutkowski, S. B., Cousins, M. J. (2000). The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesthesia & Analgesia*, 91(6), 1493-1498.
- Sirotkin, A. V. (2024). Positive effects of rutin on female reproduction. *Reproduction in Domestic Animals*, 59(2), e14540.
- Skindar, H., Jaspreet, K., Singh, B. S., Deepak, K. (2022). Evaluation of Chronic Constriction Injury Induced Neuropathic Pain Using Chrysin in Rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(3), S462-S468.
- Slart, R., Yu, A. L., Yaksh, T. L., Sorkin, L. S. (1997). An animal model of pain produced by systemic administration of an immunotherapeutic anti-ganglioside antibody. *Pain*, 69(1-2), 119-125.
- Sommer, C. (2013). Neuropathic Pain Model, Chronic Constriction Injury. In: Gebhart, G.F., Schmidt, R.F. (eds) *Encyclopedia of Pain*. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4\\_2678](https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_2678)
- Song, Q., Sihan, E., Zhang, Z., Liang, Y. (2024). Neuroplasticity in the transition from acute to chronic pain. *Neurotherapeutics*, e00464.
- Sriyani, M. E., Shintia, M., Nuraeni, W., Saraswati, A., Widyasari, E. M. (2021). Physicochemical Properties Of 131I-Rutin Under Acidic Labeling Condition As A Radiolabeled Compound For The Diagnosis Of Cancer. *Jurnal Sains Dan Teknologi Nuklir Indonesia (Indonesian Journal of Nuclear Science and Technology)*, 22(1), 24-30.
- Stemkowski, P. L., Smith, P. A. (2013). An overview of animal models of neuropathic pain. *Neuropathic pain, causes, management and understanding*, 33-50.
- Sun, W., Sanderson, P. E., Zheng, W. (2016). Drug combination therapy increases successful drug repositioning. *Drug discovery today*, 21(7), 1189-1195.
- Sung, B., Lim, G., Mao, J. (2003). Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. *Journal of Neuroscience*, 23(7), 2899-2910.
- SUZUKI, T., Morishita, T., Noda, T., Ishiguro, K. (2015). Acute and subacute toxicity studies on rutin-rich Tartary buckwheat dough in experimental animals. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 61(2), 175-181.
- Taylor, C. P. (2009). Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin–calcium channel  $\alpha 2\text{-}\delta$  [ $\text{Cav}\alpha 2\text{-}\delta$ ] ligands. *Pain*, 142(1), 13-16.
- Temmermand, R., Barrett, J. E., Fontana, A. C. (2022). Glutamatergic systems in neuropathic pain and emerging non-opioid therapies. *Pharmacological research*, 185, 106492.

- Thangamani, D., Edafiogho, I. O., Masocha, W. (2013). The Anticonvulsant Enaminone E139 Attenuates Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain in Rodents. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 240508.
- Tian, R., Yang, W., Xue, Q., Gao, L., Huo, J., Ren, D., Chen, X. (2016). Rutin ameliorates diabetic neuropathy by lowering plasma glucose and decreasing oxidative stress via Nrf2 signaling pathway in rats. *European journal of pharmacology*, 771, 84-92.
- Tobar-Delgado, E., Mejía-España, D., Osorio-Mora, O., Serna-Cock, L. (2023). Rutin: family farming products' extraction sources, industrial applications and current trends in biological activity protection. *Molecules*, 28(15), 5864.
- Toth, C., Lander, J., Wiebe, S. (2009). The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. *Pain Medicine*, 10(5), 918-929.
- Trouvin, A. P., Perrot, S. (2019). New concepts of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(3), 101415.
- Truini, A., Garcia-Larrea, L., Cruccu, G. (2013). Reappraising neuropathic pain in humans—how symptoms help disclose mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 9(10), 572.
- Tsien, R. W., Wheeler, D. B. (1999). Voltage-gated calcium channels. Calcium as a cellular regulator, 171-199.
- Ueda, H. (2006). Molecular mechanisms of neuropathic pain—phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacology & therapeutics*, 109(1-2), 57-77.
- Vallejo, R., Tilley, D. M., Vogel, L., Benyamin, R. (2010). The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain practice*, 10(3), 167-184.
- Villas-Boas, G. R., Paes, M. M., Gubert, P., Oesterreich, S. A. (2021). Evaluation of the toxic potential of the aqueous extract from *Mangifera indica* Linn.(Anacardiaceae) in rats submitted to experimental models of acute and subacute oral toxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, 275, 114100.
- Vinayak, M., Singh, A. K. (2019). Signaling of Nociceptors and Pain Perception: Impact of Age. *Models, Molecules and Mechanisms in Biogerontology: Physiological Abnormalities, Diseases and Interventions*, 91-107.
- Wall, P. D., Devor, M., Inbal, R., Scadding, J. W., Schonfeld, D., Seltzer, Z., Tomkiewicz, M. M. (1979). Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. *Pain*, 7(2), 103-113.
- Wang, M., Ma, X., Gao, C., Luo, Y., Fei, X., Zheng, Q., Ma, X., Kuai, L., Li, B., Wang, R., Song, J. (2023). Rutin attenuates inflammation by downregulating AGE-RAGE signaling pathway in psoriasis: Network pharmacology analysis and experimental evidence. *International Immunopharmacology*, 125, 111033.
- Wang, R., Qiu, Z., Wang, G., Hu, Q., Shi, N., Zhang, Z., Wu, Y., Zhou, C. (2020). Quercetin attenuates diabetic neuropathic pain by inhibiting mTOR/p70S6K pathway-mediated changes of synaptic morphology and synaptic protein levels in spinal dorsal horn of db/db mice. *European Journal of Pharmacology*, 882, 173266.
- Wang, S. W., Wang, Y. J., Su, Y. J., Zhou, W. W., Yang, S. G., Zhang, R., Zhao, M., Li, Y., Zhang, Z., Zhan, D., Liu, R. T. (2012). Rutin inhibits  $\beta$ -amyloid aggregation and cytotoxicity, attenuates oxidative stress, and decreases the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *Neurotoxicology*, 33(3), 482-490.
- Watson, J. (1981). Pain Mechanisms—A review: II. Afferent pain pathways. *Australian Journal of Physiotherapy*, 27(6), 191-198.
- White, P. F., Tufanogullari, B., Taylor, J., Klein, K. (2009). The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose-ranging study. *Anesthesia & Analgesia*, 108(4), 1140-1145.
- Wilson, R. H., Mortarotti, T. G., Doxtader, E. K. (1947). Toxicity studies on rutin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 64(3), 324-327.
- Woolf, C. J., Mannion, R. J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The lancet*, 353(9168), 1959-1964.
- Xu, P., Fan, H. R., Zhang, E. M., Zhang, H. N., Fei, Y. (2024). Advances in the Treatment of Neuropathic Pain by Sympathetic Regulation. *Current Pain and Headache Reports*, 1-10.
- Yağcı Ü, Saygın M. Pain Physiopathology. *Med J SDU* 2019; 26(2): 209-220.

- Yang, C. Y., Hsiu, S. L., Wen, K. C., Lin, S. P., Tsai, S. Y., Hou, Y. C., Chao, P. D. (2005). Bioavailability and metabolic pharmacokinetics of rutin and quercetin in rats. *Journal of Food and Drug Analysis*, 13(3), 5.
- Ye, F., Lv, J., Shen, X., Zhang, J., Zong, Y., Zhu, C., Yang, Y., Jia, K., Tang, Z. (2023). Rutin ameliorates inflammatory pain by inhibiting P2X7 receptor in mast cells. *Journal of physiology and biochemistry*, 79(2), 287-295.
- Ye, G., Lin, C., Zhang, Y., Ma, Z., Chen, Y., Kong, L., Yuan, Y., Ma, T. (2021). Quercetin alleviates neuropathic pain in the rat CCI model by mediating AMPK/MAPK pathway. *Journal of Pain Research*, 1289-1301.
- Yörük, M. A., Okkay, U., Savaş, A. B., Bayram, C., Sezen, S., Ertuğrul, M. S., Hacımüftüoğlu, A. (2022). Behavioral Tests Used in Experimental Animal Models. *Anatolian Journal of Biology*, 3(2), 14-22.
- Zafar, A., Farhat, K., Saeed, M. A., Khan, W. A., Ali, S., Ata, N. (2021). THE EFFECT OF HIGH DOSE AND LOW DOSE PREGABALIN AS PREMEDICATION ON PREOPERATIVE ANXIETY AND SEDATION LEVELS. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 71(5), 1759-63.
- Zamponi, G. W., Lewis, R. J., Todorovic, S. M., Arneric, S. P., Snutch, T. P. (2009). Role of voltage-gated calcium channels in ascending pain pathways. *Brain research reviews*, 60(1), 84-89.
- Zhang, F., Li, F., Chen, G. (2014). Neuroprotective effect of apigenin in rats after contusive spinal cord injury. *Neurological Sciences*, 35, 583-588.
- Zhang, L., Liu, L., Li, D., Wu, J., Gao, S., Song, F., Zhou, Y., Liu, D., Mei, W. (2024). Heat shock protein 22 attenuates nerve injury-induced neuropathic pain via improving mitochondrial biogenesis and reducing oxidative stress mediated by spinal AMPK/PGC-1 $\alpha$  pathway in male rats. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 19(1), 5.
- Zhao, B., Zhang, Q., Liang, X., Xie, J., Sun, Q. (2021). Quercetin reduces inflammation in a rat model of diabetic peripheral neuropathy by regulating the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signalling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 912, 174607.

## EKLER

### EK-1. Elektronik Von Frey Testi Sonuçlarının İstatistiksel Anlamlılık Değerleri

<b>Karşılaştırılan Gruplar</b>	<b>Zaman (dk)</b>	<b>Anlamlılık düzeyi (p değeri)</b>
Kontrol ve 25 mg/kg Rutin	30	>0.05
	60	<0.001 ***
	90	<0.001 ***
	120	<0.001 ***
	150	>0.05
	180	>0.05
	Kontrol ve 50 mg/kg Rutin	30
60		<0.001 ***
90		<0.001 ***
120		<0.001 ***
150		<0.001 ***
180		<0.01 **
Kontrol ve 100 mg/kg Rutin		30
	60	<0.001 ***
	90	<0.001 ***
	120	<0.001 ***
	150	<0.001 ***
	180	<0.001 ***
	Kontrol ve 3 mg/kg Pregabalin	30
60		<0.001 ***
90		<0.001 ***
120		<0.001 ***
150		<0.001 ***
180		<0.001 ***
Kontrol ve 30 mg/kg Pregabalin		30
	60	<0.001 ***
	90	<0.001 ***
	120	<0.001 ***
	150	<0.001 ***
	180	<0.001 ***
	Kontrol ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin	30
60		<0.001 ***
90		<0.001 ***
120		<0.001 ***
150		<0.001 ***
180		<0.001 ***
Kontrol ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		30
	60	<0.001 ***
	90	<0.001 ***
	120	<0.001 ***
	150	<0.001 ***
	180	<0.001 ***
	Kontrol ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin	30

	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
25 mg/kg Rutin ve 50 mg/kg Rutin		
	30	> 0.05
	60	<0.01**
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	> 0.05
25 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin		
	30	>0.05
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
25 mg/kg Rutin ve 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	<0.01**
	150	<0.01**
	180	<0.01**
25 mg/kg Rutin ve 30 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
25 mg/kg Rutin ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
25 mg/kg Rutin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
25 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.05*
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
50 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin		
	30	>0.05
	60	<0.001***

	90	<0.05*
	120	<0.001***
	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin ve 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	<0.01**
	120	<0.05*
	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin ve 30 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.01**
	180	<0.001***
50 mg/kg Rutin ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
50 mg/kg Rutin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.01**
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.01**
50 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	>0.05
100 mg/kg Rutin ve 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.01**
	180	>0.05
100 mg/kg Rutin ve 30 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
100 mg/kg Rutin ve 25 Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***

	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	>0.05
100 mg/kg Rutin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	>0.05
100 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.05*
	180	>0.05
3 mg/kg Pregabalin ve 30 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.01**
3 mg/kg Pregabalin ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.01**
3 mg/kg Pregabalin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.05*
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	>0.05
3 mg/kg Pregabalin ve 100 mg/kg Rutin + 3 Pregabalin		
	30	>0.05
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	>0.05
30 mg/kg Pregabalin ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	>0.05
30 mg/kg Pregabalin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.05*
	60	>0.05

	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	>0.05
30 mg/kg Pregabalin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.05*
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
25 mg/kg Rutin + 3 Pregabalin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.01**
	60	<0.01**
	90	<0.01**
	120	<0.01**
	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	<0.05*
	150	<0.01**
	180	>0.05

*Not\**: Çift-yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak  $P < 0.05$  kabul edildi (n=8).

EK-2. *Plantar Test (Hargreaves Metot) Sonuçlarının İstatistiksel Anlamlılık Değerleri*

<b>Karşılaştırılan Gruplar</b>	<b>Zaman (dk)</b>	<b>Anlamlılık düzeyi (p değeri)</b>
Kontrol ve 25 mg/kg Rutin	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
Kontrol ve 50 mg/kg Rutin	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
Kontrol ve 100 mg/kg Rutin	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
Kontrol ve 3 mg/kg Pregabalin	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
Kontrol ve 30 mg/kg Pregabalin	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
Kontrol ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
Kontrol ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
Kontrol ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***

	120	<0.001***
	150	<0.001***
	180	<0.001***
25 mg/kg Rutin ve 50 mg/kg Rutin		
	30	>0.05
	60	<0.001***
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
25 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.05*
	180	<0.01**
25 mg/kg Rutin ve 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
25 mg/kg Rutin ve 30 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.01**
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	<0.001***
	150	<0.01**
	180	>0.05
25 mg/kg Rutin ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.05*
	60	<0.01**
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
25 mg/kg Rutin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.01**
	90	>0.05
	120	<0.05*
	150	>0.05
	180	>0.05
25 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.01**
	60	<0.001***
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin		
	30	>0.05
	60	<0.05*
	90	<0.01**
	120	>0.05

	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin ve 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin ve 30 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	<0.001***
	120	<0.05*
	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
100 mg/kg Rutin ve 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	<0.001***
	90	<0.001***
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
100 mg/kg Rutin ve 30 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
100 mg/kg Rutin ve 25 Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	<0.01**
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05

	180	<0.05*
100 mg/kg Rutin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	<0.01**
	90	<0.05*
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
100 mg/kg Rutin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	<0.05*
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
3 mg/kg Pregabalin ve 30 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.01**
	60	<0.01**
	90	<0.001***
	120	>0.05
	150	<0.05*
	180	>0.05
3 mg/kg Pregabalin ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.05*
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
3 mg/kg Pregabalin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	<0.001***
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
3 mg/kg Pregabalin ve 100 mg/kg Rutin + 3 Pregabalin		
	30	<0.01**
	60	<0.001***
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
30 mg/kg Pregabalin ve 25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	<0.05*
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
30 mg/kg Pregabalin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	<0.01**
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05

30 mg/kg Pregabalin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	<0.01**
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
25 mg/kg Rutin + 3 Pregabalin ve 50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
25 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05
50 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin ve 100 mg/kg Rutin + 3 mg/kg Pregabalin		
	30	>0.05
	60	>0.05
	90	>0.05
	120	>0.05
	150	>0.05
	180	>0.05

*Not\**: Çift-yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulandı. İstatiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak  $P < 0.05$  kabul edildi ( $n=8$ ).



**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Hayvan Deneyleri  
Merkezi Etik  
Kurulu

## DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

**Sayın GÜLSÜM HELVACI**

04/04/2023 - 13/04/2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi HADYEK tarafından Eskişehir İlinde düzenlenen “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.

**Prof. Dr. Kubilay Uzuner**  
HADYEK BAŞKANI



**Prof. Dr. Kamil ÇOLAK**  
Rektör