T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK DOKTORA PROGRAMI

SIÇANLARDA TRİNİTROBENZEN SÜLFONİK ASİT İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KOLİT MODELİNDE NÖRALTERAPİ VE ELEKTRİKSEL STİMÜLASYONUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hüseyin NAZLIKUL
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN

AYDIN–2023

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Hüseyin NAZLIKUL tarafından hazırlanan "Sıçanlarda Trinitrobenzen Sülfonik Asit ile Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Nöralterapi ve Elektriksel Stimülasyonun Etkisinin Araştırılması" başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06/03/2021

	Ünvanı, Adı Soyadı	Üniversite	İmza
Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN	ADÜ Tıp Fakültesi	
Üye	: Prof. Dr. Mehmet BİLGEN	ADÜ Tıp Fakültesi	
Üye	: Prof. Dr. Gökhan CESUR	ADÜ Tıp Fakültesi	
Üye	: Prof. Dr. Murat PEHLİVAN	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Üye	: Prof. Dr. Murat CANPOLAT	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ……..……..… tarih ve …… sayılı oturumunda alınan …… nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile her koşulda destek veren sayın danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN'e,

Deneylerimde bana yardımlarından dolayı; ADÜ Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Alp KILIÇ, Dr.Öğr. Üyesi Mehran AKSEL ve Araş.Gör. Didem BAKAY İLHAN'a, Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Ferhat ŞİRİNYILDIZ'a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Araş.Gör. Ömer ERDOĞAN'a ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.İbrahim METEOĞLU'na

Tez izleme Komisyonu üyeleri olan Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Gökhan CESUR'a ve Biyofizik Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Mehmet BİLGEN'e

Nöralterapi ve terapötik lokal anestezik etki mekanizmaları konusundaki yardımları için; Prof. Dr. Lorenz FISCHER, Dr. Hans BAROP'a

Otonom sinir sistemi inflamasyonda rolü ve etkinliği için; Almanya Greifswald Tıp Üniversitesi Anatomi ve Hücre Biyolojisi Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Jürgen GIEBEL, Prof. Dr. Thomas KOPPE, Prof. Dr. Wilfrid JÄNIG ve Almanya Jena Üniversite Hastanesi Fizyoloji/Nörofizyoloji Enstitüsünden Prof. Dr. Hans- Georg SCHEIBEL'e

Tez çalışması için finansal destek sağlayan ASSOSPHARMA Firmasına teşekkür ederim.

Bu hayatı birlikte paylaşmaya başladığımızdan bu yana yaşamımın her alanında can yoldaşım olan sevgili biricik kadınım, tez çalışmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve desteğinin yanı sıra akademik ciddiyetle kaynakların araştırılmasında büyük emek veren eşim Doç. Dr. Fatma Gülçin URAL NAZLIKUL ve bu birlikte yürüdüğümüz yolda bize mutluluk ve huzur bahşeden canım kızım biricik prensesim Helena Lara NAZLIKUL'a yürekten teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ iv

ŞEKİLLER DİZİNİ vi

RESİMLER DİZİNİ vii

TABLOLAR DİZİNİ viii

ÖZET…. ix

ABSTRACT x

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları 4

2.1.1. İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları Epidemiyolojisi 6

2.1.2. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Etyopatogenezi 7

2.1.3. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Tanı ve Tedavisi 13

2.2. Lokal Anestezikler 15

2.3. Nöralterapi 19

2.3.1. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Regülasyonunda Nöralterapi Yaklaşımı 23

2.4 Akupunktur ve Elektriksel Stimülasyon 25

3. GEREÇ VE YÖNTEM 28

3.1. Gereç 28

3.1.1. Deney Hayvanları 28

3.1.2. Kolit Oluşturma 28

3.1.3. Deney Grupları 29
3.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kitler 32
3.1.5. Kullanılan Cihazlar 33
3.2. Yöntem 34
3.2.1. Makroskopik Değerlendirme 34
3.2.2. Biyokimyasal Yöntemler 34
3.2.3. Histopatolojik Analiz 36
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme 37
4. BULGULAR 38
4.1. Makroskopik Skorlama 38
4.2. Biyokimyasal Bulgular 41
4.3. Histopatolojik Bulgular 51
5. TARTIŞMA 61
SONUÇ VE ÖNERİLER 70
KAYNAKLAR 73
EKLER 83
EK 1. Adü-Hadyek Belgesi 83
BİLİMSEL ETİK BEYANI 85
ÖZ GEÇMİŞ 86

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Breg :Düzenleyici B Hücresi

CARD15 **:**Kaspaz aktivasyonu sağlayan rekrütman alanı 15

CAT **:**Katalaz

CRP :C-reaktif Protein

DC :Dendritik Hücre

ES :Elektriksel Stimülasyon

ES IPP :Elektriksel Stimülasyon +Intraperitonal Prokain

ES IPL :Elektriksel Stimülasyon + Intraperitonal Lidokain

ES IRP :Elektriksel Stimülasyon + Intrarektal Prokain

ES IRL :Elektriksel Stimülasyon + Intrarektal Lidokain

GPx **:**Glutatyon Peroksidaz

HLA **:**İnsan Lökosit Antijeni

İBH **:**İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

ICL :Doğal Lenfoid Hücreler

IL :İnterlökin

IL1β :İnterlökin 1-beta

IL4 :İnterlökin 4

IL6 :İnterlökin 6

IL8 :İnterlökin 8

IL10 :İnterlökin 10

IL17 :İnterlökin 17

IL23 :İnterlökin 23

IL23R :Interlökin 23 Reseptörü

INF-γ :İnterferon- gama

IRGM **:**İmmünite ile ilişkili GTPaz ailesi M

IRL :İntrarektal Lidokain

IRP :İntrarektal Prokain

IPL :İntraperitonal Lidokain

IPP :İntraperitonal Prokain

LA :Lokal anestezik

MAPK :Mitojenle etkileşen protein kinazları

MDA :Malondialdehit

MPO :Myeloperoksidaz

NKT :Doğal Öldürücü T Hücresi

NMDA :N-metil-D-Aspartat

NOD2 :Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı 2

NF-kB :Nükleer faktör kappa B

SCL :Subkutan Lidokain

SCP :Subkutan Prokain

SOD **:**Süperoksit Dismutaz

TH :Yardımcı T Hücresi

TH17 :Yardımcı T hücresi 17

TLR4 :Toll benzeri reseptör 4

TNF-α **:**Tümör Nekroz Faktörü -alfa

TNBS : 2,4,6-trinitrobenzen sülfonikasid

Treg :Düzenleyici T hücresi

VSS :Vejetatif Sinir Sistemi

5-HT :5-hidroksi Triptamin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bağırsak immün homeostazı ve inflamasyon için karşılıklı denge. Kısaltmalar: Treg, düzenleyici T hücresi; Breg, düzenleyici B hücresi; ILC, doğal lenfoid hücreler; DC, dendritik hücre; IL, interlökin; NKT, doğal öldürücü T hücresi (Lee ve diğerleri, 2018). 13

Şekil 2. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklığının tedavi seçenekleri (Chong ve diğerleri, 2019; Nazlıkul, 2020). 15

Şekil 3. Lokal anesteziklerin farmakolojik yapısı (Fischer, 2017) 16

Şekil 4. (A) Prokain yapısı ve metabolitleri, (B) Lidokainin yapısı ve metabolitleri (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022; Abdel-Rehim ve diğerleri, 2000). 19

Şekil 5. Otonom Sinir Sisteminin Nöralterapi ile Etkileşimi (Fischer ve diğerleri, 2022) 21

Şekil 6. Sıçanlarda Mide 36 noktasının yerleşimi (Lv ve diğerleri, 2019). 30

Şekil 7. Makroskopik Skorlama Değişiklikleri 38

Şekil 8. Kolon dokusunda (A) MPO düzeyi (B) MDA düzeyi 41

Şekil 9. Kolon dokusunda (A) CAT düzeyi (B) SOD düzeyi (3) GPx düzeyi 42

Şekil 10. Kolon dokusunda TNF-α düzeyi 43

Şekil 11. Kolon dokusunda IL1-β düzeyi 43

Şekil 12. Kolon dokusunda IL6 düzeyi 44

Şekil 13. Kolon dokusunda (A) IL4 düzeyi (B) IL10 düzeyi 44

Şekil 14. Böbrek dokusunda (A) MPO düzeyi (B) MDA düzeyi 47

Şekil 15. Böbrek dokusunda (A) CAT düzeyi (B) SOD düzeyi (C) GPx Düzeyi 48

Şekil 16. Böbrek dokusunda TNF-α düzeyi 49

Şekil 17. Böbrek dokusunda IL1-β düzeyi 49

Şekil 18. Böbrek dokusunda IL6 düzeyi 50

Şekil 19. Böbrek dokusunda (A) IL4 düzeyi (B) IL10 düzeyi 50

Şekil 20. Kolon dokusunda mikroskopik skorlama yöntemine göre histopatolojik değerlendirme (Kontrol grubuna göre değişimler # ile, TNBS grubuna göre değişimler * ile gösterilmiştir.) 52

Şekil 21. Böbrek dokusunda mikroskopik skorlama yöntemine göre histopatolojik değerlendirme (Kontrole göre değişimler # ile, TNBS grubuna göre değişimler * ile gösterilmiştir) 56

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit arasındaki farklılıklar (Nazlıkul ve Bilgin, 2022) 5

Tablo 2. Nöralterapinin endikasyonları ve kontrendikasyonları (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022)..... 22

Tablo 3. Makroskopik Hasar Skorlama Cetveli (Wallace ve diğerleri, 1995)..... 34

Tablo 4. Mikroskopik Hasar Skorlama Cetveli (Gonzalez ve diğerleri, 1999) 37

Tablo 5. Kolon dokusundaki biyokimyasal bulgular (TNBS grubuna göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir ve *=p<0.05; **=p<0.01, ***=p<0.001, **** = p<0.0001)..... 40

Tablo 6. Böbrek dokusundaki biyokimyasal bulgular (TNBS grubuna göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir ve *=p<0.05; **=p<0.01, ***=p<0.001, **** = p<0.0001). 46

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. TNBS uygulanmış sıçanlara intrarektal enjeksiyon uygulaması 29

Resim 2. TNBS uygulanmış sıçanlara intraperitonal enjeksiyon uygulaması 30

Resim 3. AgistimDuo™ cihazı Mide 36 noktasına bilateral elektriksel stimulasyon uygulaması..... 30

Resim 4. Mikrodilüsyon yöntemine göre hazırlanmış mikroplaka..... 36

Resim 5. Kontrol grubundan alınan makroskobik kolon örneği..... 38

Resim 6. TNBS grubundan alınan makroskobik kolon örneği 39

Resim 7. İntrarektal Prokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği 39

Resim 8. İntrarektal Lidokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği 39

Resim 9. İntraperitonal Prokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği 40

Resim 10. İntraperitonal Lidokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği 40

Resim 11. Subkutan Prokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği..... 40

Resim 12. Subkutan Lidokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği..... 41

Resim 13. Kontrol grubuna ait kolon dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme)..... 53

Resim 14. TNBS grubuna ait kolon dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme). Kolon mukozasında yoğun mukozal hasar/nekroz (skor 3) kalın oklar ile gösterilmektedir..... 53

Resim 15. IRP, IRL, IPP, IPL, SCP ve SCL gruplarına ait kolon dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme; mukozal hasar /nekroz kalın oklarla gösterilmiştir). 54

Resim 16. ES, ES IRP, ES IRL, ES IPP ve ES IPL gruplarına ait kolon dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme; mukozal hasar/nekroz kalın ok ile; ödem ve kronik inflamasyon uzun ok ile; submukozal kronik inflamasyon yıldız ile gösterilmektedir.). 55

Resim 17. Kontrol grubuna ait böbrek dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama – x100 büyütme). Hafif tubuler dilatasyon kısa ok ile gösterilmektedir. 57

Resim 18. TNBS grubuna ait böbrek dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama – x100 büyütme). Glomerüler ödem uzun ok ile, tubuler dilatasyon (skor 2) kısa ok ile ve interstisyel kronik inflamasyon yıldız işaretiyle gösterilmektedir. 57

Resim 19. IRP, IRL, IPP, IPL, SCP ve SCL gruplarına ait böbrek dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x100 büyütme; Tübüler dilatasyon kısa ok ve glomerüler ödem uzun ok ile gösterilmektedir.). 58

Resim 20. ES, ES IRP, ES IRL, ES IPP ve ES IPL gruplarına ait böbrek dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x100 büyütme; Tübüler dilatasyon kısa ok ile gösterilmektedir). 59

ÖZET

SIÇANLARDA TRİNİTROBENZEN SÜLFONİK ASİT İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KOLİT MODELİNDE NÖRALTERAPİ VE ELEKTRİKSEL STİMÜLASYONUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

NAZLIKUL H. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2023.

Amaç: İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemi tutan sistemik kronik bir hastalıktır. Nöralterapi prokain yada lidokain enjeksiyonu ile uygulanan bir düzenleme tedavisidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın amacı, sıçanlarda Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde nöralterapi ve/veya elektriksel stimülasyonun (ES) uygulamasının etkisini araştırmaktır. Bu amaçla 91 Wistar Albino sıçan 13 gruba ayrılmıştır (sham kontrol, TNBS, TNBS+intrarektal (i.r.) prokain, TNBS+i.r. lidokain, TNBS+intraperitonal (i.p.) prokain, TNBS+i.p. lidokain, TNBS+subkutan (s.c.) prokain, TNBS+s.c. lidokain, TNBS+ES, TNBS+ES+i.r. prokain, TNBS+ES+i.r. lidokain, TNBS+ES+i.p. prokain, TNBS+ES+i.p. lidokain). Kolit % 37 etanol ile çözülen TNBS kullanılarak oluşturulmuştur. Prokain ya da lidokain 10mg/kg dozda 3 gün uygulandı. ES ise Mide 36 noktasına 3 gün boyunca 10 dk/gün olarak uygulandı.

Bulgular: Tedavi sonrası deneklerin kolon segmenti ile böbrek dokusu çıkartılarak biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelendi. Biyokimyasal analizlerde; TNBS grubunda oksidatif streste (MDA, MPO) ve proinflamatuar yanıtta (TNF-α, IL-1beta, IL6) görev alan parametreler yükselirken, antioksidan değerlerde (SOD, CAT, GPx) ve anti-inflamatuar yanıtta (IL4 ve IL10) azalma saptanmıştır. Tedavi ile bu değerler kontrol grubuna yaklaşmıştır.

Sonuç: Histopatolojik analizlerde tedavi gruplarında kolon dokusunda belirgin iyileşme gözlenirken böbrek dokusunda kısmen iyileşme gözlendi. Sonuçta, nöralterapi uygulamaları anti-inflamatuaar mekanizmalar ile İBH'da terapötik etkinliği deneysel kolit modeli ile gösterilmiştir. Nöralterapi ile ES uygulamasının sinerjik etki ile iyileştirme potansiyeli olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Deneysel kolit modeli, Elektriksel stimülasyon, Lidokain, Nöralterapi Prokain,

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF NEURAL THERAPY AND ELECTRICAL STIMULATION IN THE EXPERIMENTAL COLITIS MODEL INDUCED BY TRINITROBENZENE SULFONIC ACID (TNBS) IN RATS

NAZLIKUL H. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Biophysics Program, PhD Thesis, Aydın, 2023.

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) is a systemic chronic disease affecting the gastrointestinal system. Neural therapy (NT) is a regulation treatment applied through the injection of procaine or lidocaine. The aim of the study is to investigate the effects of NT and/or electrical stimulation (ES) in an experimental colitis model induced by Trinitrobenzene Sulfonic Acid (TNBS) in rats. Ninety one Wistar Albino rats were divided into 13 groups (sham control, TNBS, TNBS+intrarectal (i.r.) procaine, TNBS+i.r. lidocaine, TNBS+ intraperitoneal (i.p.) procaine, TNBS+i.p. lidocaine, TNBS+subcutaneous (s.c.) procaine, TNBS+s.c. lidocaine, TNBS+ES, TNBS+ES+i.r. procaine, TNBS+ES+i.r. lidocaine, TNBS+ES+i.p. procaine, TNBS+ES+i.p. lidocaine). Colitis was induced using TNBS dissolved in 37% ethanol. Procaine or lidocaine was administered i.r., i.p., s.c. at a dose of 10mg/kg for 3 days. ES was applied to the ST36 acupuncture point for 10 minutes/day for 3 days. After treatment, colon segments and kidney tissue were removed from the subjects for biochemical and histopathological examination. In the biochemical analyses, parameters involved in oxidative stress (MDA, MPO) and proinflammatory response (TNF-α, IL1beta, IL6) were found to increase in the TNBS group, while antioxidant values (SOD, CAT, GPx) and anti-inflammatory response (IL4 and IL10) showed a decrease. These values approached those of the control group with treatment. In the histopathological analyses, significant improvement was observed in colon tissue in the treatment groups, while partial improvement was observed in kidney tissue. In conclusion, the therapeutic efficacy of NT in IBD has been demonstrated in the experimental colitis model through anti-inflammatory mechanisms. The combination of neural therapy and ES showed a synergistic potential for improvement.

Key words: Electrical stimulation, Experimental colitis model, Lidocaine, Neural therapy, Procaine,

1. GİRİŞ

İnflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH) nedeni hala kesin olarak bilinmeyen gastrointestinal sistemde kronik inflamatuar bir hastalığı olup klinikte Crohn hastalığı ve ülseratif kolit'i içermektedir (Guan, 2019; Nazlıkul, 2020).

İBH tedavisinde, inflamasyonu azaltmaya veya yok etmeye yönelik ajanlar denenmekte olup bu konuda pek çok çalışma bildirilmiştir (Ek ve diğerleri, 2014; Millar ve diğerleri, 1996; Nazlıkul, 2015). İBH patogenezinde, nötrofil infiltrasyonu ve proinflamatuar mediatörlerin (sitokinler, araşidonik asit metabolitleri vb) aşırı yapımı gibi pek çok faktör rol oynamaktadır. Oksitadif stres ve reaktif oksijen metabolitlerinin pek çok inflamatuar hastalıkta doku nekrozunun gelişmesinde etkisi vardır. Serbest oksijen radikalleri artışına bağlı olarak gelişen doku hasarının derecesi intraselüler bağışıklık sistemi yani bireyin savunma sistemlerinin etkinliğine bağlıdır. Bağışıklık sisteminin sağlamış olduğu savunma sistemleri pek çok serbest radikal temizleyicileri ve enzimlerden örneğin; süperoksit dismutaz, katalaz, indirgenmiş glutatyon, glutatyon peroksidaz oluşmaktadır. İnflamasyonun önlenmesinde antioksidan savunma mekanizmaları, lipid peroksidasyonunun başlamasını ve serbest radikallerin oluşmasını önlemektedir (Ek ve diğerleri, 2014; Ferrat ve diğerleri, 2019).

Lokal anesteziklerin anti-inflamatuar etkinliği ilk kez 1906'da Prof. Spies tarafından gözlenmiştir (Barletta ve diğerleri, 2019). Son yıllarda klinikte lidokain ve prokain kullanımı hakkında artan sayıda araştırma bulunmaktadır (Fischer ve diğerleri, 2022; Gradinaru ve diğerleri, 2021; Reuter ve diğerleri, 2017; Weinschenk ve diğerleri, 2022). Lokal anestezikler voltaj kapılı sodyum kanallarını geri dönüşümlü olarak bloke ederler. Bu nedenle lokal anestezikler enjekte edildiği yerlerde özellikle de sinirlerde uyarım iletimini geri dönüşümlü olarak kesintiye uğratırlar. Sinirlerde oluşturulan bu iletişim kesintisi ile ilgili segmentte sinirsel beslenme alanındaki duyarlılık ve motor fonksiyon geçici olarak askıya alınır. Ortaya çıkan bu geri dönüşümlü blokaj, uygulanan lokal anesteziklerin türüne, etkisine, yarılanma süresine, uygulama şekline ve uygulanan doza bağlı olarak değişmektedir. Bunun sonucu olarak, lokal anestezikler ağrı tedavisi ve inflamasyonun durdurulması amacıyla da kullanılmaktadırlar (Fischer, 2019).

Nöralterapi sinir sistemi üzerinde gerçekleşen bir tedavi anlamına gelir. Nöralterapide ki bu etki bilinçsizce vejetetif sinir sistemi üzerinde çok hızlı gelişen bir bedensel işlevi ifade eder. Nöralterapi de kullanın lokal anestezikler çok kısa etkili ilaçlar olmasına rağmen tedavi edici süresi daha uzun sürmektedir. Yani enjekte edilen lokal anestezik ağrı kesici etkisi ilaçın yarılanma süresi ile sınırlı değilidir. Yapılan bu enjeksiyonların uzun etkili olması aynı zamanda otonom sinir sistemi üzerinde sağladığı etki ile anlaşılmıştır. Yapılan lokal anestezik enjeksiyonu sempatik tonus üzerinde oluşan kısır döngüyü kırarak böylece sinir hücreleri kendilerini yeniden organize etmesine şans verir. Nöralterapi de bu etki sıkça bir bilgisayarda ortaya çıkan sorunlar sonrası restlenme ile kıyaslanmaktadır. Yani bilgisayarı kapatıp sonra tekrar açmaya benzer. Kapatılıp açılan bir bilgisayar gibi sistemi sıfırlayarak yeniden başladır (Nazlıkul 2010). Nöralterapide, iyi tolere edilen lokal anestezikler olan prokain veya lidokain deri, kas, sinir, gangliyon, doğrudan bir ven veya arter içine enjekte edilmektedir. Prokain otonom sinir sistemi üzerindeki analjezik ve düzenleyici etkileri, sinirleri stabilize edici etkisi, sinir hücrelerinin elektriksel işlevini düzenleyici etkisi, kronik inflamasyondaki anti-inflamatuar etkisi, kısa sürede metabolize olması gibi nedenlerden dolayı nöralterapi için en uygun olan lokal anesteziktir (Fischer, 2017).

Nöralterapide uygulanan lokal anestezik enjeksiyonları hem tedavi hem de doğru diyagnoz için kullanılır. Nöralterapiye bu yaklaşımla bakıldığında, sinir sisteminin hem regülasyon hem de plastisite özelliklerinden faydalandığı görülür (Fischer, 2019). Nöralterapi yaklaşımında gerek hastalıkların oluşmasında ve gerekse hastalıkların kalıcı olarak tedavisi için otonom sinir sistemi çok önemli olduğu üzerinde durulmaktadır. Bedenin sorunlu olarak seçilen belirli alanlarına; deri içine (quadel), kas içinde yer alan aktif tetik noktasına, ligamana, ekleme, faset eklemlerine, lokal olarak sinire, spinal gangliyonlara, sempatik ve parasempatik sinirlere yapılan lokal anestezik tarafından, uyaranların seçici olarak silinmesi hatta tekrarlanması durumunda bu kayıtların ("restlenmesi") sinir sistemindeki organizasyonunu ve (mikro-)dolaşımını etkilemektedir. Nöralterapide uygulan lokal anestezik enjeksiyonları gerek kronik ağrı hastaların tedavisini gerek ise inflamasyonların durdurularak bedende oluşan iyilik halini uzun vadeli sonuçlarını nörofizyolojik olarak açıklanmaktadır (Fischer ve diğerleri, 2022). Son yıllara kadar, İBH'na tedavisi daha çok semptomatik olmuştur. Uygulan tedaviler belirli bağırsak belirtilerine ve İBH ile ilişkili diğer klinik belirtilere yönelik olup tedavi etkinlikleri sınırlıdır. Bu nedenle, birçok İBH'lı hastanın tedavisinde farklı bir yaklaşım oluşturan

akupunktur ve elektroakupunktur gibi elektriksel stimülasyonun kullanıldığı yöntemlerin denenmektedir (Lembo ve diğerleri, 2009).

Mide 36 (Zusanli) noktası akupunkturda "qi" enerjisinin yoğunlaştığı ana nokta olarak kabul edilir. Mide 36 noktası diz ekleminin 4 parmak altında ve tibia kemiğinin tuberositas tibiasının 1 parmak lateralinde yer alır. Bu nokta genel olarak sağlığı güçlendirici özelliği bulunmaktadır. Bu noktaya iğne veya elektriksel stimilasyon uygulandığında, öncelikle mide meridyenini etkilediği için tüm gastrointestinal rahatsızlıklar için düzeltilmesinde tercih edilir. Burada Mide 36 noktasının uyarılmasının anti-inflamatuar etki oluşturduğu için tüm sindirim organları üzerinde regülasyon sağlama özelliğine sahip olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Mide 36 noktasının uyarılması bağışıklık sistemini uyarmaktadır ancak ancak bağışıklık sistemini etkileyen mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Nazlıkul ve Eraltan, 2002). 2,4,6-trinitrobenzen sülfonikasid (TNBS) ile deneysel kolit modeli oluşturulmuş sıçanlarda Mide 36 noktasına elektriksel stimülasyon uygulanmasının, anti-inflamatuar etki oluşarak kolondaki mukozal hasarda iyileştirici etki yaptığı bildirilmiştir. Burada oluşan anti-inflamatuar etkide Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α)'nın önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Tian ve diğerleri, 2003; Jin ve diğerleri, 2017; Lv ve diğerleri, 2019; Wei ve diğerleri, 2019).

Bu çalışmanın amacı nöralterapi (prokain veya lidokain enjeksiyonu) ve/veya Mide 36 noktasına elektriksel stimülasyon uygulanmasının sıçanlarda TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde hem kolonda hem de böbrek dokusunda etkisinin araştırılmasıdır.

Deneysel kolit modelinde nöralterapide kullanılan lokal anestezikler olan prokain veya lidokain ile elektriksel stimülasyonun birlikte uygulandığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Buna ek olarak prokainin veya lidokainin deneysel kolit modelinde uygulandığı çalışma sayılarıda çok kısıtlıdır. Nöralterapi uygulaması ve/veya elektriksel stimülasyonun İBH'a ait oluşabilecek hem kolondaki hem de ekstraintestinal sistemdeki hasara etki göstereceği ön görülmektedir. Burada etki mekanizmasında rol alması olası oksidan veya antioksidan ve proinflamatuar veya anti-inflamatuar yanıt değişimleri kolon ve böbrek dokusunda incelenecektir. Sonuçta deneysel kolit modelinde intrarektal prokain veya lidokain, intraperitonal prokain veya lidokain, subkutan prokain veya lidokain, elektriksel stimülasyon, elektriksel stimülasyon+intrarektal prokain veya lidokain, ve elektriksel stimülasyon+intraperitonal prokain veya lidokain uygulamalarının kolon ve böbrek dokusundaki etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal analizlerle gösterilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları (İBH), özellikle inflamasyon ve mukozal doku hasarıyla başlayan, düzensizleşen bağışıklık cevabıyla ilerleyen, intestinal ve ekstraintestinal belirtilere seyreden, hastalığın mekanizması ve etiyopatolojisi hala tam olarak açıklanmamış ve hastaların yaşam kalitelerini önemli derecede etkileyen sistemik kronik hastalıklardır (Martins ve Peppercorn, 2004; Nazlıkul ve Bilgin, 2022).

İBH başlığı altında en bilinen ve en sık görülen birbiriyle ilişkili ancak farklı hastalıklar olarak tanımlanan ülseratif kolit ve Crohn hastalığı yer almaktadır. Bu iki hastalık klinik, endoskopik ve histopatolojik özellikleri ile birbirinden ayrılır. Fakat bu iki hastalık arasındaki sınırları belirlemek ve ayırt etmek her zaman mümkün değildir. Alevlenmlerle kendini gösteren İBH, sindirim sisteminde tekrarlayan şikayetlerle ile kişinin yaşam kalitesini çok ciddi kısıtlayabilir. İBH'ında klinik şikeyetler hastada sürekli değildir ve hatta semptomsuz evreler birlikte, dönüşümlü olarak belirtilerin görülmesi tipiktir. Bazı hastalar klinik ve patolojik olarak hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı özelliklerini taşımaktadır ve indetermine kolit olarak adlandırılır (Stenson, 2004).

İBH belirtileri sadece gastrointestinal sistemde değil, aynı zamanda birçok hastada ekstraintestinal olarak da görülmektedir. Gastrontestinal belirtiler; hastalığın yerleşim yerine göre değişiklik gösterebilmektedir. İBH'ndaki karakteristik olarak görülen başlıca belirtiler: ishal ve mukozlu ishal, şişkinlik, ataklar halinde kanama, karın bölgesinde sancı ve ağrı, mide bulantısı, beslenme düzensizliği, genel hastalık hissi, ateş ve kilo kaybı olarak görülmektedir. Bu belirtiler mukozal inflamasyon ve ülserasyan sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (Flynn ve Eisenstein, 2019; Seyedian ve diğerleri, 2019).

İBH hastaların %5-50'sinde ekstraintestinal belirtiler ve komplikasyonlar görülmektedir (Ott ve Schölmerich, 2013). Ekstraintestinal belirtiler dermatolojik, romatolojik, oküler, hepatopankreatobiliyer, renal, kardiyovasküler ve kemik sistem tutulumları olarak sık görülmekle birlikte hemen her organda belirti ortaya çıkabilir (Flynn and Eisenstein, 2019). Bu ekstraintestinal belirtiler ve komplikasyonların gelişimi hastanın

yaşam kalitesi üzerinde negatif bir etki oluşturmaktadır ve bu hastalıkların morbiditesini de arttırmaktadır. Bu belirtiler İBH tanısından önce, tanısı sırasında veya tanısından sonra ortaya çıkabilmektedir. Altta yatan İBH alevlenmeleri ile birlikte ortaya çıkabilir ve bağırsak inflamasyonunun tedavisine yanıt verebilir yada İBH aktivitesinden bağımsız olabilir. Ekstraintestinal belirtileri olan İBH hastalarının tedavisinde disiplinlerarası bir yaklaşım uygulanmalıdır (Herrlinger, 2020; Juillerat ve diğerleri, 2020). Hastalığın ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmasına göre hastalarda gözlenen belirtiler farklılık göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit arasındaki farklılıklar (Nazlıkul ve Bilgin, 2022)

	Ülseratif Kolit	**Crohn Hastalığı**
Organ Tutulumu	Rektum ve kolon tutulumu gözlenir.	Genellikle terminal ileum, çekum, perianal bölge ve kolon tutulumu olmakla birlikte ağızdan anüse kadar her yerde oluşabilir.
Makroskopik Patoloji	Bağırsakta devamlı bir tutulma (sağlıklı segment yoktur) görülür. Sıklıkla proktit (rektum iltihabı) vardır. Yaygın yüzeyel ülserasyonlar ve psödopolipler gözlenir.	Segmental tutulma (sağlıklı bağırsak bölümleri) mevcuttur. Proktit gözlenmez. Aftöz ülserler ve lineer fissürler görülür. Bağırsak duvarında kalınlaşma mevcuttur.
Mikroskopik Patoloji	İnflamasyon mukoza ve submukoza ile sınırlıdır. Kriptitis ve kriptik apse gözlenir.	İnflamasyon bağırsağın tüm katlarını içerir. Submukoza kalınlaşır, transmural inflamasyon, fissür ülserasyonu ve granülomlar gözlenir.
Klinik Belirtiler	Ağrı karının sol alt kısmında yaygın olarak bulunmaktadır. Kalın bağırsak tipi diyare gözlenir. Makroskopik kanama karakteristiktir fakat perianal lezyonlar nadirdir. Tüm batına yayılan perforasyonlar gözlenir.	Ağrı karının sağ alt kısmında yaygındır. İnce bağırsak tipi diyare gözlenir. Makroskopik kanama nadirdir fakat perianal lezyonlar sıktır. Lokal perforasyonlar gözlenir.
Radyolojik Bulgular	Haustrasyon kaybı ve kurşun boru görüntüsü mevcuttur. İnce bağırsak tutulumu gözlenmez Fistüller gözlenmez.	Aftöz ülserler ve ip işareti mevcuttur. İnce bağırsak tutulumu sıktır. Fistüller ve striktürler sıktır.
Hastalığın Seyri	Atak ve iyileşmeler ile seyreder. Ataklar nedeniyle ölüm olabilir.	Nüks edebilir.
Ekstraintestinal Belirtiler	Eklem, deri ve göz bulguları sık gözlenir.	Kolon tutulumu daha yaygındır.
Medikal Tedavi	Medikal tedaviye %85 iyi yanıt verir.	Değerlendirmek güçtür.
Cerrahi Tedavi	Nüks gözlenmez.	Nüks sık gözlenir.

2.1.1. İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları Epidemiyolojisi

Hastalık gelişimi açısından epigenitik faktörler diğer adıyla çevresel faktörlere yönelik epidemiyolojik araştırmaların daha da gelişmesi önemlidir. İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları çocukluk ve ergenlik dönemindeki hastalık fenotipi ile erişkin insanlarda ortaya çıkan klinik tablo farklı olduğundan, tedavi verilerinin analizi özellikle önemlidir. Çocukluk döneminde konulan bir tanıda tedavi seyrinde başarılı olmak daha kolaydır (Herrlinger, 2020).

İBH yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan ve yaşam boyu süren bir hastalıktır. İBH her yaşta olabilir ilk zirvesini 15 ile 30 yaşları arasında ve ikinci zirvesini 60 yaşından sonra yapar (Loftus, 2004). İBH her iki cinsiyeti de eşit oranda etkileyebilir. Ülseratif kolit erkeklerde kısmen fazla görülürken, Crohn hastalığı ise daha sık kadınlarda görülür. Sigara içmeyenlerde içenlere göre ülseratif kolit daha sık görülürken, Crohn hastalığı olanlarda sigara içme sıklığı topluma göre daha yüksektir (Loftus, 2004).

Son yıllarda İBH, daha batılılaşmış yeni sanayileşmiş ülkelerde görülme sıklığının artmasıyla küresel bir hastalık haline gelmiştir. İBH'nin daha yüksek gelir ve eğitim düzeyi ile hareketsiz bir yaşam tarzına sahip olan kişilerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Bununla birlikte, fiziksel aktivitenin İBH'na koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmektedir (Nazlıkul, 2020). Hastalık tüm coğrafik bölgeleri ve etnik grupları etkilemekle birlikte en yüksek prevelans değeri Avrupa ve Kuzey Amerika'da bildirilmiştir. Ülseratif kolit için Norveç'te 100.000 kişide 505 ve ABD'de 100.000 kişide 286 iken, Crohn hastalığı sıklığı için Almanya'da 100.000 kişide 322 ve Kanada'da 100.000 kişide 319 prevelans değerleri belirlenmiştir. İBH insidansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da giderek stabil hale gelirken, Afrika, Asya ve Güney Amerika'da özellikle Brezilya ve Tayvan gibi ülkelerde artış gözlenmektedir (Nazlıkul ve Bilgin, 2022; Ng ve diğerleri, 2017). Türkiye'de İBH insidansı ülseratif kolit için 100000 kişide 2.6 ve Crohn hastalığı için 100000 kişide 1.4 olarak bildirilmiştir (Buran, 2017).

2.1.2. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Etyopatogenezi

İBH etyopatogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır ve nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler ve immünolojik cevaptaki değişikliklerin birbiriyle etkileşmesi sonucu İBH'nın gelişmesinde rol aldığı öngörülmektedir (Nazlıkul ve Bilgin, 2022).

İBH genetik faktörlerle ilişkilidir ve genetik yatkınlık hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar. İBH'da intestinal epitelyal bariyer işlevi, doğuştan gelen mukozal savunma, kazanılmış bağışıklığın düzenlemesi, hücre göçü, otofaji, endoplazmik retikulum stresi, mikrobiyal savunma ve hücresel homeostaz ile ilişkili metabolik yolakların etkilediğini gösterilen genler ve genetik lokuslar bulunmaktadır (Cohen ve diğerleri, 2019; Liu ve Stappenbeck, 2016). İBH'nin iki ana formu olan Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, farklı genetik etiyolojiye sahiptir, ancak bazı genetik faktörler her iki hastalıkta da ortak olarak görülebilir. İBH'nin patogenezindeki genetik faktörlerinden bazıları:

- NOD2/CARD15 geni: Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı 2 (NOD2) genindeki mutasyonlar Crohn hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir ve hastalıkla ilişkili olduğu bulunan ilk gendir. Son yıllarda NOD2 yerine kaspaz aktivasyonu sağlayan rekrütman alanı 15 (CARD15) isimlendirilmesi kullanılmaktadır. Bu gen, bakteriyel bileşiklerin algılanması ve bağışıklık sisteminin yanıtını düzenlemede rol oynayan bir proteinin üretimini kontrol eder. CARD15 gen varyantları ile ülseratif kolit riski arasında ilişki bulunmamaktadır (Heliö ve diğerleri, 2003).

- IL23R geni: Interlökin 23 reseptörü (IL23R) geninde Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilişkili çok sayıda tek nükleotit polimorfizmi tanımlanmıştır (Guan, 2019).

- ATG16L1 Geni: ATG16L1 genindeki mutasyonlar, otofaji sürecinin bozulmasına ve Crohn hastalığı riskinin artmasına özellikle de kalın bağırsak ve ince bağırsağın ileum kısmını etkileyen bir bozukluk ile ilişkilidir. Otofaji, hücrelerin hasarlı veya işlevsiz bileşenleri ortadan kaldırmak için kendi kendini sindiren bir süreçtir (Guan, 2019).

- IRGM Geni: İmmünite ile ilişkili GTPaz ailesi M (IRGM) genindeki tek nükleotid polimorfizmleri, otofaji başlatma proteinini kodlayan bir gen olup, Crohn hastalığı için artmış riskle ilişkilendirilmiştir. IRGM eksikliğinin, inflamasyon gen ağlarının düzensizliğe neden olarak Crohn hastalığı riskini arttırmaktadır (Ajayi ve diğerleri, 2019).

▪ HLA Genleri: İnsan lökosit antijeni (HLA) gen ailesi, özellikle HLA-B27, İBH ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle spondilartrit ve Behçet hastalığı ile İBH arasındaki patofizyolojik ilişkide HLA-B27 rolü ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin HLA-B27 aracılığıyla eklem iltihabının ilişkisi bildirilmiştir (Speca ve Dubuquoy, 2017).

İBH gelişiminde birden fazla gen ve genetik varyant rol oynayabilir fakat İBH'nın ortaya çıkmasında genetik faktörler tek başına etkili olmayabilir. Genetik ve epigenetik etkiden gen polimorfizmi ve DNA metilasyonu sorumlu tutulmaktadır. Çevresel faktörler ve bağışıklık sistemi düzenlemesindeki karmaşık etkileşimler de hastalığın ortaya çıkmasında önemlidir.

Çevresel faktörler, İBH'nın ortaya çıkmasına veya ilerlemesine katkıda bulunan önemli etkenlerdir. İBH ile ilişkili çevresel faktörlerden bazıları: sigara kullanımı, beslenme faktörleri, ilaçlar, coğrafya ve sosyal durum, enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı, çevresel kirleticiler ve stres olarak bildirilmiştir (Lakotas, 2009). Sigara kullanımı Crohn hastalığı için önemli risk faktörüdür; hastalığın nüksetme sıklığını ve cerrahiye ihtiyacını arttırırken sigaranın bırakılması hastalığın seyrinde düzelmeye yol açar. Buna karşılık ülseratif kolit karşı koruyucu etki göstermektedir (Mahid ve diğerleri, 2006). Sebze ve meyve alımı Crohn hastalığı riskinin azalması ile ilişkili gösterilirken fast-food beslenme İBH oluşumunu arttırdığı bildirilmektedir. Kısaca yüksek yağlı veya işlenmiş gıdalar, şekerli içecekler, süt ürünleri ve gluten, yüksek hayvansal yağ içeren batı tipi diyetlerin İBH riskini arttırmaktadır. Bazı ilaçlar, özellikle nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar gibi, İBH riskini artırabilir veya semptomları alevlendirebilir. İBH daha yüksek enlemlerde (Avrupa ve Kuzey Amerika) daha yaygın olarak gözlenmektedir. Bununla birlikte kuzey ve güney yarımküreler arasındaki İBH sıklığı giderek azalmaktadır. İBH sosyoekonomik durumu iyi olan beyaz yakalı işçileri daha fazla etkilemektedir. Bazı bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, İBH'nin gelişimini tetikleyebilir veya semptomları kötüleştirebilir. Uzun süreli veya gereksiz antibiyotik kullanımı, bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozarak İBH riskini artırabilir (Lakatos, 2009). Stres ile İBH arasında iki yönlü etkileşim bulunmaktadır ve burada altta yatan mekanizmalar immün disfonksiyon, bağırsak mikrobiyota bozukluğu, bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonu ve nöroendokrin sistem değişikliklerinden oluşur. Sonuçta stres, İBH semptomlarını alevlendirmektedir (Sun ve diğerleri, 2019). Bu faktörlerin her biri, İBH gelişimi üzerinde farklı etkiler gösterebilir ve her bireyde farklılık gösterebilir. İBH'nin çevresel faktörleri hala tam olarak anlaşılmamış olup, daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Enterik sinir sistemi, vücutta gastrointestinal sistemi kontrol eden sinir sistemidir. Enterik sinir sistemi otonom sinir sistemine bağlı ve aynı zamanda sindirim için otonom çalışan bir sinir sistemidir. Sağlıklı bir bağırsak hayatta kalmak için gereklidir. Sindirim sistemi yiyeceklerin sindirilmesinden daha fazlasını yapmaktadır. Bu sistemlerin en karmaşık olanıdır ve enterik pleksus olarak da bilinir. Vücudun iskelet kasları merkezi ve periferik sinir sistemleri tarafından kontrol edilirken, insan vücudunun iç organları, işlevlerini bilinçten uzakta yerine getiren ve kısmen kendilerini düzenleyen kendi ağlarına sahiptir. Sindirim sisteminde yer alan floranın yanı sıra yaklaşık olarak 100 milyon sinir hücresinden oluşan enterik sinir sistemi olarak bir ağ, tüm gastrointestinal sistem boyunca uzanır ve tamamen otonom bir sinir sistemi oluşturur (Gershon, 1999; Nazlıkul ve Acarkan, 2014).

Enterik sinir sistemi olarak bilinen bağırsağın beyini; yemek borusu, mide, ince bağırsak ve kalın bağırsağı kaplayan dokunun kılıflarında yerleşmiştir. Enterik sinir sistemi, sindirim sisteminde bulunan sinir hücrelerinin küçük birleşimlerinden, enterik gangliyonlardan, bu gangliyonlar arasındaki sinir bağlantılarından ve sindirim sistemi duvarının kasları, epitelyal tabaka, içsel kan damarları ve endokrin hücrelere giden sinir liflerinden oluşur. Enterik sinir sisteminin en küçük fonksiyonel birimleri nöronlar ve glial hücrelerdir. Beyine benzer şekilde, bu hücreler sırasıyla sinyal işleme ve nöronların beslenmesinden sorumludur. Her iki hücre tipi de özofagustan rektuma kadar uzanan duvar yapısının yanı sıra tükürük bezleri, pankreas ve safra kesesindede bulunur. Bağımsız olarak hareket etmesine, öğrenmesine, hatırlamasına ve ‘bağırsak duygularını’ oluşturmasına olanak sağlayan karmaşık bir devreyi kapsamaktadır (Erdoğan, 2015; Furgness, 2012).

Vejetatif sinir sistemi diğer adıyla sempatik ve parasempatik sinir sistemleri bağırsak beynini etkilemektedir. Vejetatif sinir sisteminin sempatik tarafı stres sırasında aktiftir ve günlük hayatın bizi karşı karşıya bıraktığı çeşitli durumlarla başa çıkmaya hazır, aktif veya mücadele etmemize yardımcı olur. Sempatik sinir sistemi kısmı, stres hormonları salgılar, kalp atış hızını ve kan basıncını artırır, egzersiz sırasında ve psikolojik veya fiziksel stres durumlarında gerekli olan kalp hızı değişkenini düşürür. Tüm inflamasyon süreçlerinde sempatik tonusun arttığı bilinen bir gerçektir. Kısaca, fiziksel efor sırasında veya stresli durumlarda aktif olur ve vücudu savaşmaya veya kaçmaya hazır bir duruma getirir. Buna karşılık, sindirim fonksiyonlarını kısaltmaktadır. Parasempatik sinir sistemi ise "dinlenme ve sindirim" yani vücudun rahatlamasını ve efordan sonra toparlanmasını sağlar. Stres sona erdiğinde vücudun homeostazını yeniden sağlamak için kalp atış hızını düşürür ve kalp hızı

değişkenini artırır. Kısaca,organizmanın iç dengesinin korunmasından sorumludur. Ayrıca bağırsakların hareketini aktive eder ve besinlerin emiliminden sorumlu olan bağırsak duvarı hücrelerini uyarır. Nöroimmünolojik süreçler çerçevesinde, vejetatif sinir sistemi başta olmak üzere ve enterik sinir sistemi de patojenlere karşı savunmada ve inflamatuar süreçlerde de rol oynar (Amor ve diğerleri, 2014; Nazlıkul ve Acarkan, 2014).

Beyin-bağırsak sistemin sinirsel ilişkisinin yanı sıra bu bağlantıyı önemli kılan diğer özelliği ise bağırsaklarda yer alan devasa floradır. Bağırsak florası, sindirim sistemi mukozasının üzerinde yaşayan, konak organizmanın sindirim başta olmak üzere çeşitli fonksiyonlarıyla ilgili önemli işlevleri olan mikroorganizma topluluğudur. Bağırsakların ve bağırsak florasının, beden sağlığındaki yeri ve önemi günümüzde henüz tam anlaşılamamıştır. Enterik sinir sistemin işlevselliği kavrandıkça bağırsağın önemi anlaşılacak ve bağırsak florasının hem bağışıklık sistemimiz hem de psikolojimiz hakkında ana fonksiyonu fark edilecektir. Buradaki karmaşıklığı kavramak ve çözmek için nöralterapi başta olmak üzere regülasyon tıbbı bakışı içinde bunu değerlendirmek çok önemli olacaktır (Binder, 2006).

İBH etyopatogenezinde, vejetatif sinir sisteminin özellikle de enterik sinir sistem ve vagus sinirinin en az bağırsak floarası kadar önemli görülmektedir. Vagus sinirinin ana işlevi beyin ile gastrointestinal sistem, kalp ve diğer birçok organ arasında sinyaller göndermektir. Sindirim ve uyku da dahil olmak üzere parasempatik sinir sisteminin işlevlerini kontrol etmeye yardımcı olur. Vagus siniri, beyin-bağırsak ekseninin bir parçasıdır. Vagus siniri, vejetatif sinir sisteminin bir parçası olan parasempatik sinir sisteminin önemli ana siniridir (Gershon, 1999; Ben- Menachem, 2001). Vejetatif sinir sistemi hastalıkları kendilerini sempatik tonus artışı ve parasempatik baskılaması (= nörovejetatif aşırı veya yetersiz fonksiyonlar) olarak gösterir. Vejetatif kökenli fonksiyon bozuklukları tek başına veya nörolojik bir hastalığın parçası olarak ortaya çıkar. Bu bozukluklar sempatik, parasempatik veya enterik sinir sistemini tek başına veya birlikte etkileyebilir (Nazlıkul ve Acarkan, 2014; Erdoğan, 2015).

İBH etyopatogenezinde merkezi sinir sistemi ve psikolojik ilişkinin de rolü bulunmaktadır (Chong ve diğerleri, 2019). Fizyolojik uyaranlara bağlı olarak bağırsakta artmış ağrı hissi olan visseral hipersensitivite, periferik ve merkezi sinir sisteminde ortaya çıkarak İBH etyopatogenezinde etkilidir. İBH'da visseral hipersensitiviteyi mikrobiyota-bağırsak-beyin ve lokal nöro-immün yolların hedef alınmasıyla müdahale edilmektedir (Mayer ve diğerleri, 2014). Beyin-bağırsak ekseni, bağırsak ile beyin arasında çift yönlü

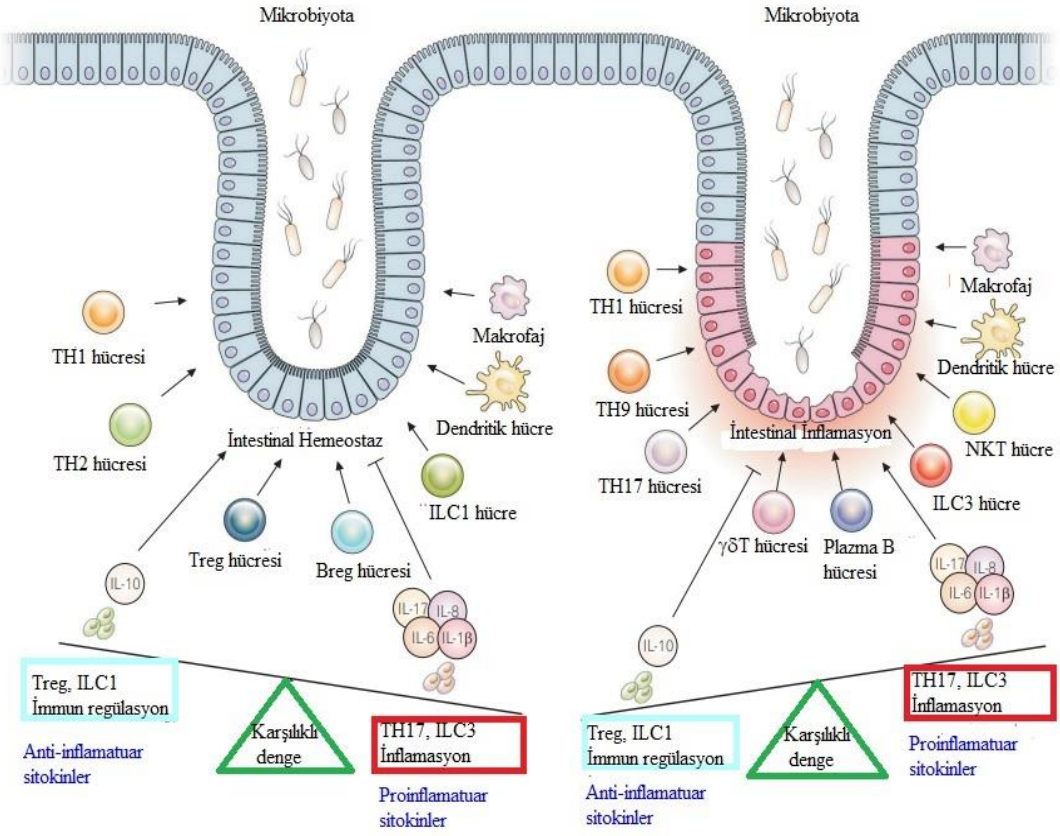
iletişim sistemi olup beyin sinir bileşenleri (Merkezi Sinir Sistemi ve Otonom Sinir Sistemi), endokrin sistem (hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen), bağışıklık bileşenleri (sitokinler) ve gastrointestinal bileşenler (mikrobiyota, bağırsak bariyeri ve bağırsak bağışıklık yanıtı) aracılığıyla bağırsakla etkileşime geçmektedir (Oświęcimska ve diğerleri, 2017). Beyin bağırsak sistemindeki bozuklukların İBH etyopatogenezini tetiklediği gibi, bağırsak fonksiyonlarındaki değişikliklerde beyin değişikliklerini yönlendirmektedir (Chong ve diğerleri, 2019)

Bağırsak mikrobiyotasının beslenme, bağışıklık sistemi ve konağın savunması ile ilişkili fizyolojik işlevleri bulunmaktadır. İnsan bağırsak mikrobiyotası, bakteri, virüs, protozoa ve mantarları içeren 10-100 trilyon mikroorganizmadan oluşur. Bu mikroorganizmalar arasında bakteriler en yaygın olanıdır. Bakterilerin %99'dan fazlası *Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria* ve *Actinomycetes* filumlarına ait olup sağlıklı bir bireyin bağırsak florasında *Firmicutes* ve *Bacteroides* bakterileri baskındır (Bilgin, 2012; Lloyd-Price ve diğerleri, 2019). Mikrobiyotanın bileşimi ve işlevinin değişmesi olarak tanımlanan disbiyozun İBH patogenezinde çok önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Disbiyosiz, faydalı bakteri türlerinde azalmayla birlikte patojenik bakterilerde artış olarak da tanımlanır. İBH hastaları sağlıklı bireylere kıyasla anti-inflamatuar kapasiteye sahip bakterilerde azalma ve inflamatuar kapasiteye sahip bakterilerde artışa gözlenmektedir. En sık gözlemlenen değişiklikler arasında *Firmicutes*'de azalma ve *Proteobacteria* ve *Bacterioides*'de artış yer alır (Nishida ve diğerleri, 2018). Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin neden olduğu bağırsak inflamasyonu, bağırsak mukozasında immün hücrelerin aktivasyonunu tetiklemesi sonucu inflamatuar yanıtın artmasına ve İBH belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Mikrobiyal faktörlerin İBH patofizyolojisinde bağışıklık sistemi, konak metabolizması ve gastrointestinal gelişimi etkilediği bildirilmektedir. Ancak, İBH'da konak ve mikrobiyal ilişkiler henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Ni ve diğerleri, 2017).

İBH'da bağırsak mikroorganizmalarına karşı bozulmuş bağışıklık tepkisi görülmektedir. Bu anormal bağışıklık tepkisi, doğal ve adaptif bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesindeki bozukluklarla ilişkilidir. Bağışıklık hücreleri bağırsak dokusunda inflamasyonun başlaması ve sürdürülmesinde rol oynayan maddeleri salgılarlar. İBH'da patogenezde sorumlu tutulan en önemli faktör bağırsak epitel geçirgenliğinin artmasıdır. İBH'da bağırsak epitelyal geçirgenliğin artması sonucu aşırı bağırsak hücresi sızması ve dokuda harabiyet oluşur. İltihaplı kolon dokusunda STAT3 ve interlökin (IL) 17 (IL17)

seviyeleri artmaktadır. Yardımcı T Lenfosit Hücreleri (TH) 17'den (TH17) salgılanan IL17'nin inhibisyonu, bağırsakta inflamasyon düzeyini düşürerek akut kolit oluşmasını azaltır. İBH gelişiminde birçok proinflamatuvar sitokin ve kimokinler görev almaktadır. Bu proinflamatuvar sitokinlerden IL1β, IL6, IL8, IL12, IL17, Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interferon-gama (INF-γ) İBH patogenezinde en sık rol oynayanlardır ve inflamasyonun alevlenmesine neden olurlar. Proinflamatuar sitokinler arasında TNF-α Crohn hastalığı gelişiminde en büyük öneme sahiptir (Lee ve diğerleri, 2018).

İBH'nin patogenezi karmaşık bir yapıya sahip olup birçok proinflamatuar mediatörü içermesine rağmen, TH17 hücrelerinin İBH hastalarında kronik bağırsak inflamasyonunun indüksiyonu ve sürdürülmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bağırsak inflamasyonunu azaltma konusunda yapılan çalışmada, İBH tedavisinde TH17 hücrelerinin ve doğal lenfoid hücrelerin ortak terapötik hedefler olmasını gerektiğini göstermektedir. Şekil 1'de normal bağırsak durumu, bağırsak koşullarını sürdürmek için salgılanan sitokinlerle birlikte immün hücreleri arasındaki karşılıklı denge tarafından sağlanmaktadır. İmmün hücrelerindeki dengesizlik bağırsak epitelyal hücrelerinin tahribine ve ortakçı mikrobiyotanın istilasına yol açar. Bu durum, İBH'nin patogenezinde önemli bir olay olan sitokinlerin kontrolsüz salınımına yani sitokinlerin regülasyonunda bozukluğa yol açar (Lee ve diğerleri, 2018).



Şekil 1. Bağırsak immün homeostazı ve inflamasyon için karşılıklı denge. Kısaltmalar: Treg, düzenleyici T hücresi; Breg, düzenleyici B hücresi; ILC, doğal lenfoid hücreler; DC, dendritik hücre; IL, interlökin; NKT, doğal öldürücü T hücresi (Lee ve diğerleri, 2018).

Önemli olan bir mekanizmada Yardımcı T Lenfosit Hücreleri 1 ve 2 lenfositlerinin aktivasyonunda düzensizlik oluşması ve proinflamatuar ile anti-inflamatuar sitokinler (IL4, IL10, IL13) arasındaki dengenin bozulmasıdır. İBH'da IL1, IL2, IL6, IL8 ve TNF-α konsantrasyonu belirgin bir şekilde artarken, anti-inflamatuar sitokinlerin olan IL4, IL10 ve IL11 konsantrasyonu azalmaktadır (Nazlıkul ve Bilgin, 2022).

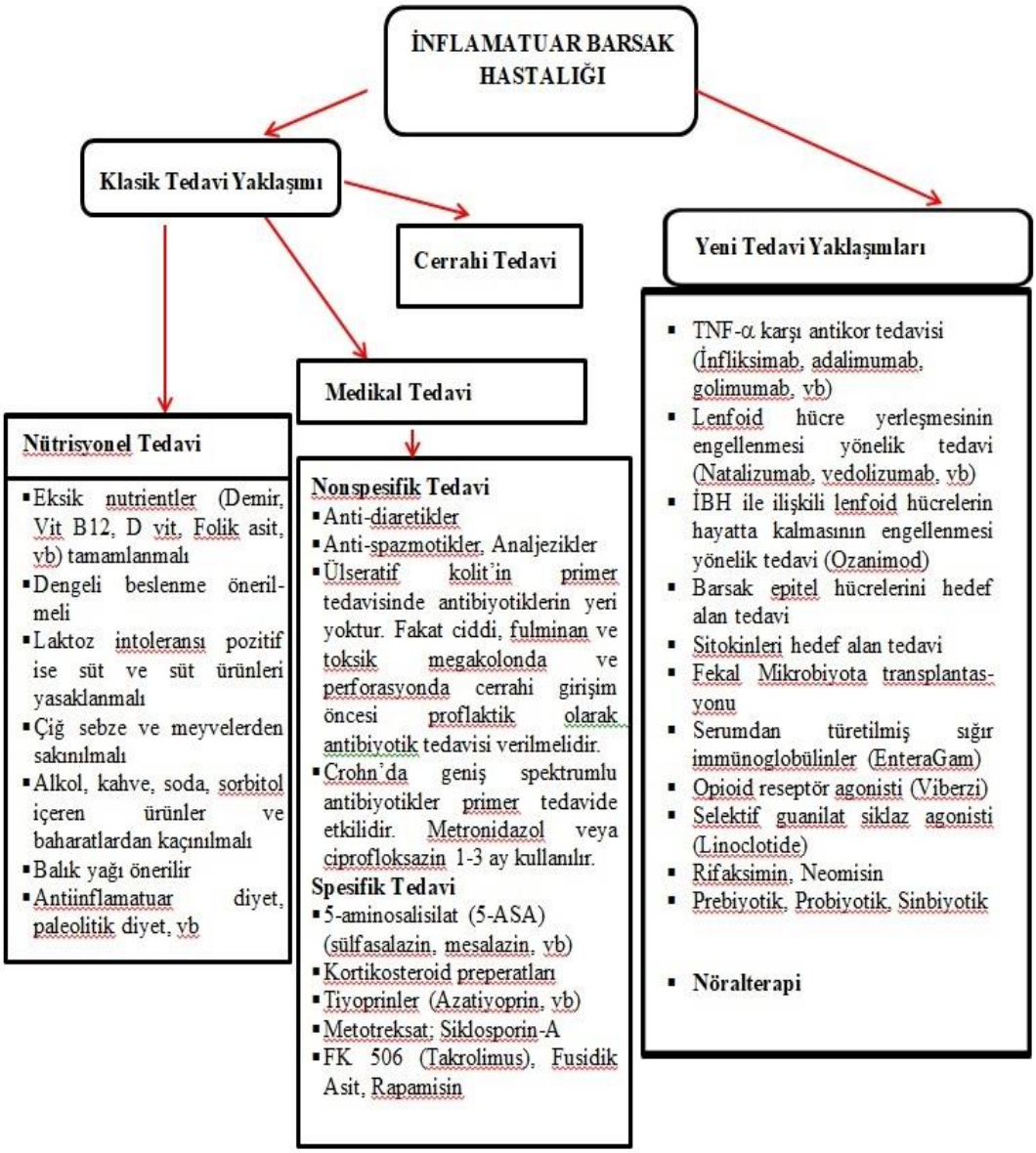
2.1.3. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının Tanı ve Tedavisi

İBH'nın ilerlemesini ve ciddi komplikasyonlara neden olmasını önlemede erken tanı önemlidir. Gecikmiş tanı Crohn hastalığında bağırsak hasarı ve fibröz gibi komplikasyonlara neden olurken erken tanı ve etkili tedavi ülseratif kolitte kolorektal kanser

riskini ve cerrahi ihtiyacını azaltır (Wright ve diğerleri, 2018). Kronik gastrointestinal sistem belirtileri gösteren hastalarda, ayırıcı tanıda mevcut olabilecek diğer klinik durumları dışlamak ve inflamatuar değişikliklerin varlığını tanımlamak da önemlidir (Day ve diğerleri, 2017).

İBH tanısında tek bir muayene yöntemi bulunmamaktadır. Anamnez, fizik muayene, laboratuvar testler, endoskopik uygulamalar, histopatolojik değerlendirmeler ve radyolojik teknikler kullanılmaktadır (Nazlıkul, 2020). Tanı, ailede İBH öyküsü, sigara kullanımı, vb etken sorgulaması ile birlikte ayrıntılı intestinal ve extraintestinal belirtilerin sorgulanması ve ayrıntılı fizik muayene ile başlamalıdır. Laboratuvar testleri ise alerjiler ve gıda intolerans testlerini, kanda inflamasyon biyobelirteçlerini gösteren testleri, besin eksikliklerini gösteren testleri ve dışkı muayenesini (fetal kalprotektin ve laktoferin ölçümleri, vb) içermektedir. Bu sonuçları takiben gastrointestinal endoskopik yöntemlerle biyopsi ile birlikte yada biyopsi alınmaksızın inceleme yapılmaktadır. İBH'nin başlangıçtaki tanısında, hastalığın süreçlerinin takibinde ve komplikasyonların tanımlanmasında, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, röntgen ve ultrasonografi gibi kesitsel görüntüleme teknikleri de kullanılmaktadır (Nazlıkul ve Bilgin, 2022).

İBH'da tedavinin temelini; klinik remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi, remisyonların önlenmesi, tedavi toksisitesinden kaçınılması, uzun süreli kortikosteroid kullanımından kaçınılması, yaşam kalitesinin arttırılması, beslenme desteği sağlanması, cerrahi operasyon ihtiyacının azaltılması ve hastalık komplikasyonların önlenmesi oluşturmaktadır. İBH tedavisinde amaç belirtileri, alevlenmeleri ve komplikasyonları başlatan inflamasyonu azaltmaktır (Eichele ve Young, 2019). İBH karşı mevcut tedaviler halen sınırlıdır ve bir paradigma değişimine ihtiyaç bulunmaktadır. İBH'da tedavi yaklaşımları klasik yaklaşım ve yeni tedavi yaklaşımlarını içermektedir (Şekil 2).



Şekil 2. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklığının tedavi seçenekleri (Chong ve diğerleri, 2019; Nazlıkul, 2020).

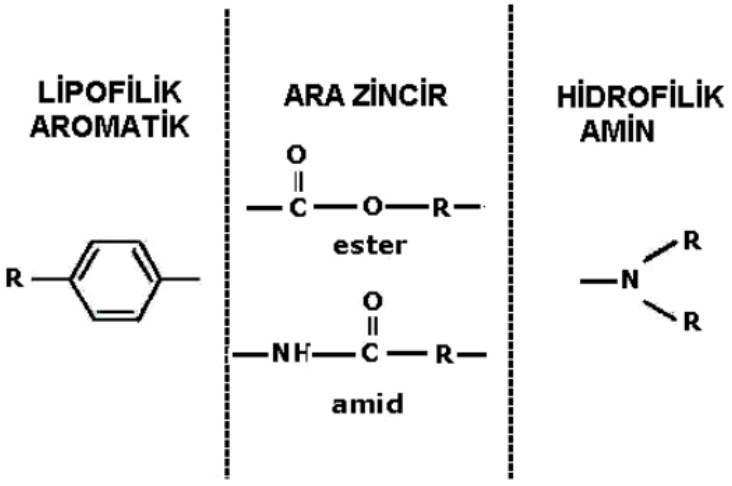
2.2. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler, enjekte edildiği yerde ağrı örneğinde olduğu gibi ağrı hissini ve iletkenliğini geçici olarak kesen ilaçlardır. Lokal anestezikler, ağrı iletkenli olan sinirler başta olmak üzere sinir lifleriyle uygun dozda temas ettiklerinde bu sinir liflerdeki uyarı iletimini geri dönüşümlü şekilde bloke etmek için kullanılan ilaçlardır. Lokal anestezikler

yalnızca sinir lifi membranını değil, uyarılabilir tüm hücre membranlarını doza bağımlı olarak etkilerler (Nazlıkul, 2015).

Dünyada ilk bulunan lokal anestezik koka ağacının yapraklarından elde edilen kokaindir. Albert Niemann tarafından 1860 yılında sentez edilmiş ve Carl Köller tarafından 1884 yılında ilk kez topikal anestezik olarak göz yüzeyine damlatılmasıyla ağrısız göz cerrahisi sağlamıştır. Kokain kullanımı ortaya çıkan toksik etkiler nedeniyle sınırlandırılmıştır. Daha az toksik etkiye sahip lokal anestezik araştırmaları sonucu, 1904 yılında Alfred Einhorn kokaine göre daha az toksik yan etkileri olan ester yapılı prokain sentezlemiştir ve bunu 1930 yılında tetrakain ile 1955 yılında klorpeokain sentezi takip etmiştir. Nils löfgren amid yapılı lokal anestezik olan lidokaini 1948 yılında sentezini gerçekleşmiştir. Lidokain günümüzde en yaygın kullanılan lokal anesteziktir. Sonraki yıllarda, farklı özelliklere sahip olan prilokain (1960), bupivakain (1963), etidokain (1972), ropivakain (1996), levubupivakain (2000) gibi farklı başlangıç süresi, etki süresi ve toksisite özellikleri olan lokal anestezikler sentezlenmiştir (Barletta ve Reed, 2019).

Lokal anestezikler kimyasal yapısı 3 ana kısımdan oluşurlar. Bunlar lipofilik yapıdaki aromatik halka (etki ile ilişkilidir ve etkiyi belirleyen aromatik halkada bulunan lipit oranıdır, anestezi özelliğini sağlayan kısımdır), ara zinzir (her iki parçayı birbirine bağlayan ya amid ya da ester bağından oluşur) ve terminal amin grubundan (ya lokal anestezik maddenin lipitte çözünür hale getiren ve içeriğinde 3 bağ bulunduran tersiyer form şeklinde ya da pozitif yüklü olan lokal anestezik maddenin suda çözünür şeklini oluşturan ve içeriğinde 4 bağ bulunduran kuaterner form şeklindedir) oluşmaktadır (Şekil 3) (Fischer, 2017).



Şekil 3. Lokal anesteziklerin farmakolojik yapısı (Fischer, 2017)

Lokal anestezikler bu bağlayıcı ara zincirin yapı özelliğine göre 2 kategoriye ayrılırlar: amid lokal anestezikler ve ester lokal anestezikler. Sık kullanılan amid grubu lokal anestezikler lidokain, prilokain, mepivakain, ropivakain, bupivakain ve levobupivakaindır. Buna karşılık sık kullanılan ester grubu lokal anestezikler ise prokain, kloroprokain, tetrakaindir. Ara zincir kısmında aminoester türevi bağ bulunduran lokal anestezik türevleri, plazma psödokolinesterazları tarafından hidrolize edilirken, aminoamid türevi bağ bulunduran lokal anestezikler daha kararlıdır ve karaciğerde biyotransformasyona uğramaktadır (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022).

Lokal anestezik ajanların etkinliğini belirleyen dört fizikokimyasal özellik vardır (Barletta ve Reed, 2019):

(1) Molekül ağırlığı: 220 ile 288 Dalton arasında değişmektedir. lokal anesteziklerin moleküler ağırlığı ile dokular arasında yayılma yeteneği ile ters orantılıdır.

(2) pKa değeri: Lokal anestezikler 7.5 ile 8.5 arasında bir pKa (dissosiyasyon sabiti) değerine sahip zayıf bazlardır Genelde düşük pKa değerine sahip lokal anestezikler, fizyolojik pH'da daha az iyonizasyon derecesine sahip olduklarından hızlı bir etki başlangıcı gösterirken, yüksek pKa değerine sahip ajanlar, fizyolojik pH'da daha fazla iyonizasyon derecesi nedeniyle daha yavaş bir etki başlangıcı gösterir.

(3) Lipit çözünürlüğü: Lokal anesteziğin aromatik halkası daha yüksek lipit çözünürlüğüne yol açarken, molekülün sonundaki amin azotu protonlanmış olduğunda, lipit çözünürlüğü azalır ve sulu çözünürlük artar. Bu amin azotu üçüncül formda olduğunda yüksüz ve daha lipit çözücüdür. Düşük lipit çözünürlüğüne sahip lokal anestezikler düşük etki ve daha kısa bir etki süresine sahip iken yüksek lipit çözünürlüğüne sahip olanlar ise genellikle daha etkili ve daha uzun etki süresine sahiptir.Ayrıca yüksek lipit çözünürlüğüne sahip lokal anestezikler, miyelin içinde tutulma eğilimindedir ve bu durumda nöron zarına ulaşması yavaşlaması sonucu etki başlangıcını uzatabilmektedir.

(4) Protein bağlanma derecesi: Genelde, yüksek plazma protein bağlanma derecesine sahip lokal anestezikler etki süreleri daha uzun olmaktadır.

Sonuçta, lokal anesteziğin moleküler ağırlığı, yağda çözünürlüğü, proteine bağlanması, pH değeri, enjeksiyon yapılan alanın yaygın damarlanmasıyla dolaşım sistemine geçmesi, emilmesi ve hatta çözünürlük sabiti (pKa) gibi parametreler hem anesteziyi hem de sistemik toksisiteyi etkileyen temel faktörlerdir.

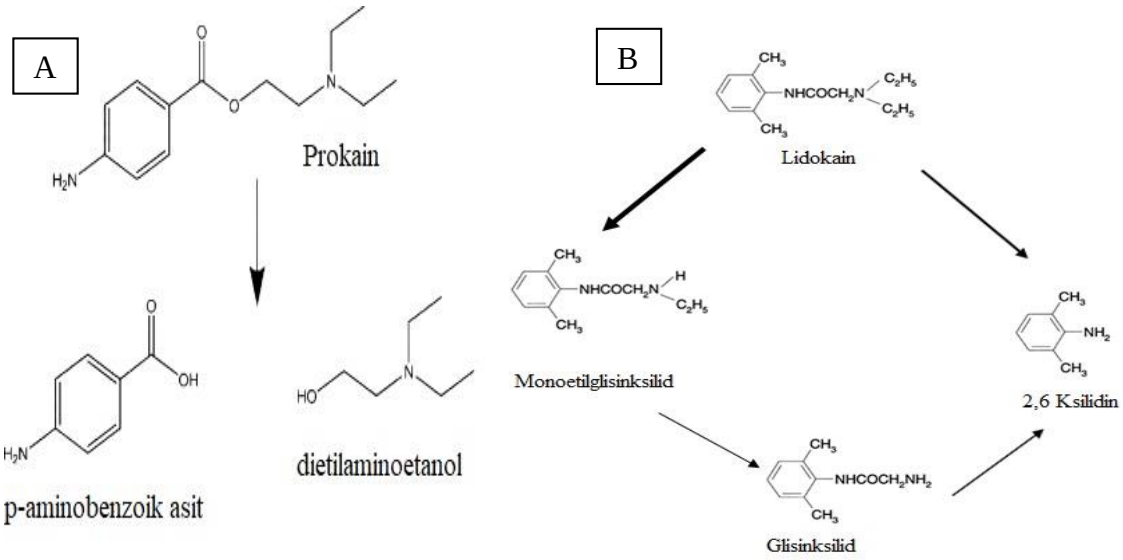
Lokal anesteziklerin etki mekanizmasına yönelik günümüzde en yaygın kabul edilen teori, lokal anesteziklerin voltaj duyarlı sodyum kanallarının inhibisyonu yoluyla sinir hücrelerindeki aksiyon potansiyellerini engellemesidir. Voltaj kapılı sodyum kanalları üç olası konformasyona sahiptir: dinlenme halindeyken kanal kapalı durumdadır ve depolarizasyon meydana geldiğinde kanal açılır ve daha sonra inaktif bir duruma girerek sinir hücre zarının repolarizasyonunu kolaylaştırır. Voltaj kapılı sodyum kanalının açık ve inaktif halleri lokal anestezik bağlanması için en uygun koşulları sağlar. Lokal anestezikler voltaj kapılı sodyum kanalının intraselüler domaine bağlanmasıyla sodyum iyon geçirgenliği azalır ve sinir membranının polarize durumda kalmasını sağlar. Yani depolarizasyonu inhibe ederek sinirsel iletimi önler (El-Boghdadly, 2018).

Voltaj duyarlı sodyum kanal inhibisyonuna ek olarak, lokal anesteziklerin etki mekanizmasında hücre içerisinde tetrodotoksin dirençli sodyum kanalları, potasyum kanalları, kalsiyum kanalları, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri ve G-protein kenetli reseptörleri gibi geniş bir alternatif hedef yapısıyla etkileşime girmesi de etki mekanizmasında sorumlu tutulmaktadır (Scholtz, 2002; Lirk ve diğerleri, 2014; El-Boghdadly ve diğerleri, 2018). Ayrıca lokal anestezikler hücre membranında kalsiyum ile yarışma -kompetitif antagonizma- içine girerek kanallardaki reseptörlere bağlanarak sinirde uyarılabilirliğini azaltarak etki ettiği bildirilmiştir (Scholtz, 2002; El-Boghdadly ve diğerleri, 2018). Lokal anesteziklerin damar endotel bariyerini korudukları, antiinflamatuar etkinlikleri olduğunu ve bu etkiyi de TNF-α blokajı üzerinden gerçekleştirerek damar sağlığı üzerine koruyucu etkisi bildirilmiştir (Piegeler ve diğerleri, 2014).

Lokal anestezide kullanılan prokain ve lidokain ilaçlarının etkileri: lokal anestezik etki, antiaritmik etki, analjezik etki, anti-inflamatuvar etki, antiatherosklerotik etki, bronşial hiperaktivitenin engellenmesi, nöroprotektif etki, antibakteriyel, antiviral ve antifungal etki, antitrombolitik etki, antiepileptik etki, antioksidan etki, proapoptik etki, dna taşıma kompleksleri etkisi, dna metilasyon etkisi, geroprotektif etki, antitümör etki, kanser koruyucu etki, radioprotektif etki, mitokondriyal fonksiyon etkisi, MAO aktivite etkisi, kognitif performansları koruyucu etki ve kardiyovasküler koruyucu etki olarak bildirilmiştir (Reuter ve diğerleri, 2017; Gradinaru ve diğerleri, 2021).

Prokain, tüm lokal anestezikler arasında en düşük doku toksisitesine sahiptir. Prokain %0,5-1 vücudun kendi psödokolinesterazı tarafından 20-30 dakika içinde enjekte edildiği yerde dietilaminoetanol ve paraaminobenzoik aside parçalanır (Şekil 4. A). Prokain bir çok ilaçta olduğu gibi karaciğerde metabolize olmadığı için, karaciğer üzerinde herhangi

yan etki yaratmaz. Prokain yıkım ürünleri böbrekler yoluyla atılmaktadır (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022). Lidokain mikrozomal enzimler ile metabolitleri olan monoetilglisinksilid ile glisinksilid ayrılır ve sonunda 2,6 ksilidin oluşur (Şekil 4.B). Lidokain metabolizması yavaş olarak karaciğerde yaklaşık 2-3 saat içinde olur (Abdel-Rehim ve diğerleri, 2000).



Şekil 4. (A) Prokain yapısı ve metabolitleri, (B) Lidokainin yapısı ve metabolitleri (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022; Abdel-Rehim ve diğerleri, 2000).

Prokain veya lidokain gibi lokal anesteziklerin hedefe yönelik enjeksiyonu dokunun beslenmesini sağlayarak dokunun gevşemesine yol açar. Dokudaki gevşeme, vücudun otonom sinir sistemi aracılığıyla sağlık dengesini yeniden sağlayan iyileşme süreçlerini başlatmasında rol oynamaktadır (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022).

2.3. Nöralterapi

Nöralterapi bedende regülasyonu sağlamak için lokal anestezik enjeksiyonları kullanılarak otonom diğer adıyla vejetatif sinir sistemi üzerinde ortya çıkan disfonksiyonu düzenlemeyi amaçlıyan tedavinin adıdır (Fischer, 2019). Vejetatif sinir sistemi bedenimizden tamamımını sarmış olan geniş bir sinir ağına sahiptir. Vejetatif sinir sistemi toplam uzunluğu yaklaşık olarak 500.000 km olduğu belirtilmiştir. Vejetatif sinir sisteminin bir tarafından sempatik sinir diğer tarafından parasempatik sinir sistem oluşturmaktadır.

Sempatik sinir sistimine binen yük ve tonus artışı ne kadar yüksek olursa ilgili alanlarda dolaşım bozukluğu olmaktadır. Nöralterapi yaklaşımı ile ortaya çıkan sempatik tonus artışı olan alana yapılan lokal anestezik enjeksiyonu ile sinir sisteminin uyarılmasını ve regülasyonunu sağlanmaktadır. Nöralterapide özellikli yerlere uygulanan prokain veya lidokain enjeksiyonlar ile sempatik tonus artışı azaltılmakta veya durdurularak dolaşım düzenlenmektedir (Wu ve diğerleri, 2020). Bir tarafda dolaşım düzenlenirken aynı zamanda segment içinde bulunan inflamasyonla mücadele edilmektedir. Bir dokunun sağlıklı olması, ilgili olan organın iyi kanlanması ile ilişkilidir. Nöralterapi bir tarafta dokunun kanlanmasını artırırken eş zamanlıda o segment içinde yer alan yıkım ürünlerin atılmasını sağlanır. Yıkım ürünlerinin atılması özellikle de lenfatik sistemin drenajının daha sağlıklı olmasıyla sağlanmaktadır (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022).

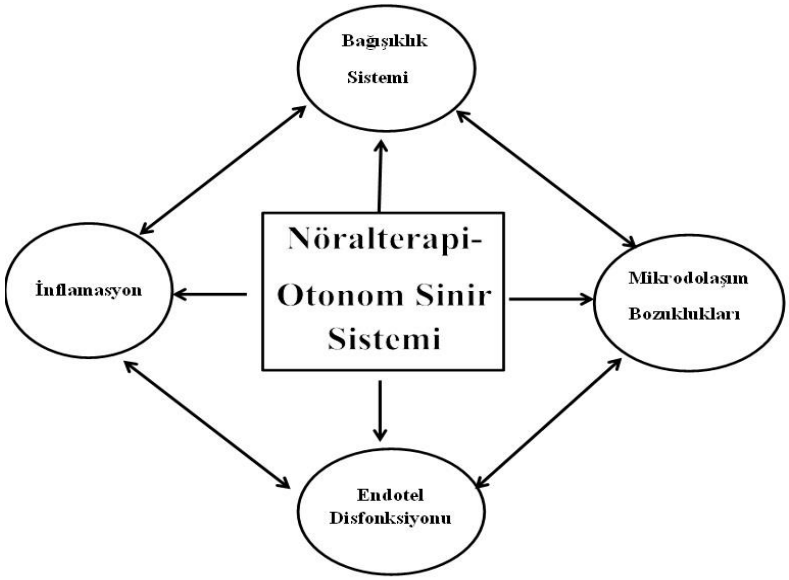
Nöralterapi hem tanı hem de tedavi amacı ile düşük konsantrasyonlarda prokain veya lidokain enjeksiyonudur. Nöralterapi uygulamalarında sadece prokain veya lidokain kullanılır. Nöralterapi %0,5-1 konsantrasyonlarda prokain veya lidokain enjeksiyon ile vücudun kendi kendini iyileştirme güçlerini harekete geçirerek, vejetatif sinir sistemi başta olmak üzere sinir sisteminin kendi kendini regülasyonu sağlayan bir uygulamadır. Nöralterapi, sinir, hormon, kas, dolaşım ve lenf sistemlerinin yanı sıra iskelet, sindirim ve boşaltım organları gibi organizmanın tüm regülasyon devrelerini etkileyen modern bir regülasyon yöntemi olduğundan, olası uygulamaları geniş kapsamlıdır (Barop, 2019; Fischer, 2019).

Nöralterapi düşük konsantrasyonlarda prokain veya lidokain enjeksiyonları ile, vücudumuzdaki çok geniş bir elektriksel ağ yapısındaki otonom sinir sisteminin uyarılması ve regülasyonunu sağlayan bir tanı ve tedavi yöntemidir (Nazlıkul, 2022). Nöralterapi uygulmalarında her hangi bir adjuvan olmaksızın kullanınan başlıca lokal anestezik prokain ve lidokaindir. Nöralterapi de asıl amaç bozulmuş olan otonom/vejetatif sinir sistemi (OSS/VSS) üzerindeki disfonksiyon giderilerek bedenin kendini iyileştirmesini sağlamaktır (Nazlıkul, 2015).

Nöralterapi de rutinde uygulanan enjeksiyon türleri başlıca lokal anesteziğin yapıldığı yer ve yaratacağı refleks bağlantılarına göre tek başına kullanılabilineceği gibi enjeksiyon türleri birlikte kullanılabilmektedir. En yaygın olarak kullanılan quaddel denilen intrakutan olarak yapılan enjeksiyondur. Nöralterapideki enjeksiyon çeşitleri: miyofasiyal tetik noktalara enjeksiyon, eklem enjeksiyonları, eklem etrafında ve içeriğinde yer alan kapsül ve ligamanlara enjeksiyon, periferik sinir enjeksiyonları, Trigeminus sinirlerine

dışarında ulaşacak olduğumuz alanlara enjeksiyon, sempatik gangliyonlar enjeksiyonu, parasempatik gangliyonların enjeksiyon, periferik sinirlerin enjeksiyonu, diş enjeksiyonları, yara ve skar dokularına yapılan enjeksiyonlar, lenf, ven ve arteriyel dolaşımı düzenlemek için yapılan enjeksiyonlar, fasya enjeksiyonları ve tedaviye dirençli bozucu alanlara uygulanan enjeksiyonlar olarak sınıflandırılabilinir (Barop, 2019; Fischer, 2019; Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022). Nöralterapide tedavi yaklaşımı öncelikle quaddel yani intrakutan enjeksiyon ile segment tedavisi başlamaktadır. Bunu takiben sempatik ve parasempatik gangliyon enjeksiyonunuda içeren genişletilmiş segment tedavisi, sistemik lokal anestezik tedavisi ve sonuç alınamadığında tedaviye dirençli bozucu alan eliminasyonunu içermektedir (Nazlıkul ve Bilgin, 2022).

Otonom sinir sistemi, özellikle de sempatik sinir sistemi, olası nöroplastik değişikliklerle birlikte ağrı duyarlılığı süreçlerinde, bağışıklık ve inflamatuar süreçlerde, endotel hasarlarında ve mikrodolaşım bozukluklarında rol oynamaktadır (Şekil 5). Nöralterapi uygulaması ile sempatik sinir sisteminin geçici bir "resetleme" yoluyla düzenlenmesini takiben sistem kendini fizyolojik bir durum yönünde organize etmektedir. Bunun ön koşulu, düzenleyici kapasitenin korunmuş olmasıdır. Burada nöralterapi uygulaması ile otonom sinir sistemindeki etkileşim sonucu bağışıklık sistemi, inflamasyon, endotel fonksiyonu ve mikrodolaşımda oluşan patolojik durumlarda düzelmeler gözlenmektedir (Fischer, 2019; Fischer ve diğerleri, 2022).



Şekil 5. Otonom Sinir Sisteminin Nöralterapi ile Etkileşimi (Fischer ve diğerleri, 2022)

Nöralterapi akut veya kronik bir çok disfonksiyon ve hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılır. Nöralterapinin sınırları imkanlara ve müdahale edilen kişinin regülasyon ve rejenerasyon kabiliyetine bağlıdır. Nöralterapinin endikasyonlar ve kontrendikasyonları Tablo 2'de verilmiştir (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022)

Tablo 2. Nöralterapinin endikasyonları ve kontrendikasyonları (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022)

ENDİKASYONLAR	**KONTRENDİKASYONLAR**
Akut ve kronik ağrı şikayetleri (Her türlü ağrı şikayetinde)	Prokain ve lidokaine karşı hassasiyet
Nonorganik fonksiyonel bozukluklar (Tinnitus, vertigo, alerjik hastalıklar, hormonal disfonksiyonlar, fonksiyonel içorgan hastalıkları, vb)	Ritm bozuklukları (AV blok)
Kronik inflamasyon ve kronik dejeneratif hastalıklar (dejeneratif nörolojik hastalıklar, osteoartrit ve diğer romatolojik hastalıklar, otoimmun hastalıklar, İBH, vb)	Antikoagulan tedavisi kullanımı
Vejetatif (otonom) sinir sistemi bozuklukları (Postmenapozal şikayetler, Raynauld hastalığı, vb.)	Dekompanse kalp yetmezliği
Genel sağlığın korunması	Myasrenia Gravis hastalığında akut atak sırasında
Antiageing için	Endojen ve eksojen ruhsal hastalıklar
Sempatik hiperaktivite sonucu ortaya çıkan sorunların tedavisi için (Örneğin otoimmün hastalıkların ortaya çıkması ve alevlenmesi, vb)	Akut Cerrahi uygulamalar

Nöralterapi uygulamasında kullanılan lokal anesteziğe bağlı olarak tipik yan etkileri ortaya çıkma olasılığı bulunmaktadır. Bu yan etkiler bir yandan lokal anestezik dozuna ve diğer yandan da enjeksiyon bölgesine bağlıdır. Her seansta uygulanan doz lethal dozun çok altında olduğundan doğru enjeksiyon tekniği ile toksik yan etkilerin ortaya çıkması beklenmez. Nöralterapide lokal anestezik entoksikasyonuna bağlı olarak huzursuzluk, dil sürçmesi, şaşkınlık hali, hafif baş dönmesi, dilde metalik tat, hafif titreme ve terleme, takikardi, hipertansiyon gibi belirtileri görülebilmektedir. Nöralterapide uygun dozda prokainin kullanıldığında oluşan yan etkiler yaklaşık 30 dakikada genelde müdahaleye gerek olmadan kaybolurken, lidokain kullanıldığında ise ortaya çıkan belirtiye göre müdahale gerekebilmektedir (Barop, 2019; Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022).

Nöralterapi, kuti-viseral, visero-kutan ve visero-somotomotor segmental bağlantıları kullanarak uygulanan bir yöntemdir. Nöralterapi farklı segmentlerde yer alan dermatom, myotom, sklerotom, viserotom, fasiyatom, lenfotom, nörotom, anjiotom, venotom, hareket

kalıpları ve bağlantıları içerir. Ayrıca, inflamasyon ve ağrı yanıtları da farklı yansıma alanlarına sahiptir. Bu etki, nörovejetatif bağlantılarla açıklanmaktadır (Fischer, 2019).

Tüm vücudumuzu bir ağ gibi saran vejetatif sinir sisteminin sağlıklı çalışması ile organ ve sistemlerimiz düzenli çalışmaktadır. Nöralterapi ile prokain yada lidokain kullanılarak vejetatif sinir sisteminin uyarılarak organizmanın regülasyonu yoluyla bozulmuş fonksiyonlarının normale döndürülmesini sağlamaktadır. Nöralterapi geri dönüşümlü ve fonksiyonel olan akut veya kronik birçok disfonksiyon ve hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Klinikte diagnostik ve tedavi amacıyla veya klasik tıbbi tedavilere destekleyici olarak uygulanabilir (Nazlıkul, 2015; Fischer, 2019).

Nöralterapinin yaygın uygulama alanları: (1) Ağrı yönetimi: Nöralterapi, migren, baş ağrısı, eklem ağrısı, bel ağrısı, visseral ağrılar ve kas-iskelet sistemi bozuklukları gibi akut ve kronik ağrı durumlarının yönetiminde kullanılabilir. (2) Nonorganik fonksiyonel bozukluklar: Nöralterapi sinüzit, tinnitus, vertigo, allerjik hastalıklar, hormonal disfonksiyonlar, fonksiyonel iç organ hastalıkalıklarında, solunum ve kardiyovasküler sistemi hastalıklarında kullanılmaktadır. (3) Kronik inflamasyon ve kronik dejeneratif hastalıklar: Nöralterapi osteoartrit, inflamatuar Bağırsak Hastalığı, otoimmun hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Multipl Skleroz, vb) kullanılır. (4)Vejetatif sistem bozuklukları: Özellikle Raynaud hastalığı, aşırı terleme, postmenopozal şikayetler gibi. durumlarda kullanılır. (5) Diş Hekimliği Uygulamaları: Nöralterapi, diş hekimliğinde ağrı tedavisi ve temporomandibular eklem bozukluklarında kullanılabilir. (6) Diğer endikasyonlar: Genel sağlığın korunması, antiaging, gibi durumlarda kullanılabilir (Fischer, 2019; Gradinaru ve diğerleri, 2021; Nazlıkul, 2015).

2.3.1. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Regülasyonunda Nöralterapi Yaklaşımı

İBH etkin tedavisi bütüncül multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Nöralterapi yaklaşımı hastalığın durdurulmasında, ilerlemesinin önlenmesinde, tedavi edilmesinde, inflamasyonunun düzenlenmesinde, hastanın sağlığının yükseltilmesinde ve özellikle de hastanın ağrının tedavisinde sorumlu olan segmente yapılan prokain yada lidokain enjeksiyonlarını içerir. Nöralterapi sempatik sinir sisteminde oluşmuş olan tonus artışını durdurarak ve ilgili dokuların kanlanmasının artırılarak inflamasyonu etkin tedavi etmektedir. İnflamasyonun olduğu tüm organ ve segmentlerde hipoksi ortak görülen

belirtidir. Nöralterapi uygulanan segment ve organlarda, dolaşım artırılarak hipoksi zinciri kırılmakdır. İBH ve bu rahatsızlığı yaşayan hastalarda oluşan ağrının yönetimi sürecinde, bütüncül ve regülasyon tıbbı yaklaşımı olan nöralterapi ve multidisipliner yaklaşım ile hastanın yaşam kalitesinin artırılmasını desteklenmektedir (Nazlıkul, 2020).

İBH ve pek çok kronik hastalıkların etyopatogenezi incelendiğinde, hipoksi ve nörojenik inflamasyon ortak değer olduğu görülmektedir. Nörojenik inflamasyon ve immünolojik inflamasyon tanımları farklı anlamlara gelmektedir. Her ikisi aynı zamanda bir insanda mevcut olmasına rağmen, her ikisininde klinik bulguları farklıdır. Son yıllarda özellikle nöroimmünoloji konusuda yapılan çalışmalar nörojenik inflamasyonun otonom sinir sistemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Otoimmün hastalıklar başta olmak üzere vejatatif sinir sistemi ve inflamatuar reaksiyonlar arasında direkt bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (Nazlıkul, 2020; Fischer ve diğerleri, 2022).

İBH regülasyonunda nöralterapi yaklaşımı aşağıda belirtilen uygulamaları içermektedir (Nazlıkul ve Bilgin, 2022):

1. Segment tedavisi: Bu amaçla bağırsak segmentine (T9-L2, S2-4, C3-4) prokain (veya lidokain) enjeksiyonu yapılmasını içerir.

2. Genişletilmiş segment tedavisi: Segment tedavisinde belirtilen uygulamalara ek olarak Hopfer'in karın çelengine, karın bölgesindeki aktif tetik noktalara, epigastrium çukuruna, karaciğer ve böbrek segment alanına prokain (veya lidokain) enjeksiyonu yapılır. Genişletilmiş segment tedavisinde ayrıca hormonal regülasyonu sağlamak için tonsilla pharyngea, tiroid enjeksiyonu, gangliyon supremum ve genital bölge enjeksiyonları yapılmaktadır. Bu tedavilere ek olarak venöz damar içine 1-1,5 ml procain enjeksiyonu yapılır.

3. Gangliyon tedavisi: Gastrointestinal sistemde regülasyonu sağlamak için Çöliak gangliyon (yada Mink'e göre Çöliak gangliyon), Stellat gangliyon ve sakral epidural kanal enjeksiyonları yapılmaktadır.

4. Bozucu alan tedavisi: Tedavilere yanıt alınamazsa bozucu alan aranmalıdır. Bu amaçla göbeğe, dişlere, paranasal sinüslere, tonsillere, kulaklara, yara izlerine prokain (yada lidokain) ile . enjekte edilmelidir.

5. Tedaviye direnç süren hastalarda tedaviye i.v. prokain yada prokain baz infüzyonu eklenmelidir.

İBH'nın tedavisinde klasik tedaviye yanı sıra bağırsak florasının düzenlenmesi (varsa disbiyozisin düzeltilmesi) oldukça önemlidir. Kişiye özgün bir beslenmenin düzenlenmesi gerekir. Eksik vital besinlerin takviye edilmesi kurkumin başta olmak üzere inflamasyon üzerinde etkili olan şifalı bitkilerin kişiye özgün olarak desteklenmesi önemlidir. Hastanın duyarlı olduğu gıdaların kesilmesi, probiyotik, prebiyotik uygulamaları ve nöralterapi regülasyon tedavisi çok önemli bir yaklaşımdır.

2.4 Akupunktur ve Elektriksel Stimülasyon

Akupunktur, geleneksel Çin tıbbına dayanan bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemde, vücuttaki belirli noktalara ince iğnelerin yerleştirilmesiyle çeşitli sağlık sorunlarının tedavi edilmesi hedeflenmektedir. Akupunktur uygulamalarındaki amaç; fonksiyonları normale döndürmek, vücuttaki mevcut süreçler arasında sinerji sağlamak, kompansasyon mekanizmalarını harekete geçirmek ve rejenerasyon süreçlerini desteklemektir. Akupunktur, Çin tıbbi felsefesine göre, vücuttaki enerji akışının dengesini düzenleyerek ve vücuttaki yaşam enerjisi olan "qi"yi uyaran bir tedavi yöntemidir. Akupunktur noktaları, enerji kanalları olarak bilinen "meridyenler" boyunca belirli noktalarda bulunur. İğneler, bu noktalara yerleştirildiğinde enerji akışı üzerinde etkiler yaparak vücuttaki enerji dengesini sağlamayı amaçlamaktadır. Elektroakupunktur, geleneksel akupunkturun bir modifikasyonudur ve akupunktur noktalarının manuel manipülasyonlar yerine düşük frekanslı elektriksel akım uygulandığı bir elektriksel stimülasyon uygulamasıdır. Geleneksel akupunktur iğnelerine kıyasla elektrikli bir cihaz kullanmanın avantajı, daha yüksek bir stimülasyon seviyesine ulaşılması ve bunun sürdürülebilmesidir. Elektriksel stimülasyonu akupunkturun etkisini artırmaktadır. Akupunktur noktasına tatbik edilen iki iğne aracılığıyla elektriksel olarak uyarı verilmektedir. Bu iğneler arasında hafif bir elektrik akımı geçer. Bu akım, genellikle akupunkturistin iğne döndürme veya diğer el manipülasyon tekniklerinden daha fazla uyarım sağlar ve akupunktur noktalarına daha fazla stimülasyon uygular. Kas ve iskelet sistemin hastalıklarının tedavisinde yaygın kullanılan elektriksel stimülasyon uygulaması, son yıllarda immün sistemi güçlendirmek, sindirim sistemi hastalıkları ile mücadele etmek ve inflamatuar bağırsak hastalıklarında kullanma alanı bulmaktadır. Akupunkturun bilinen başlıca etkileri analjezi, vejetatif sinir sisteminin regülasyonu,

sedasyon, gevşeme, immün stimülasyon ve vazodilatasyon olarak bildirilmektedir (Eraltan ve Nazlıkul, 2002; Kirchhoff , 2020; Li ve diğerleri, 2015).

Akupunktur, nöron-endokrin-bağışıklık sistemini düzenleyerek ve inflamatuar yanıtı antagonize etmek süretiyle gastrointestinal bariyer hasarının düzeltilmesinde yardımcı olmaktadır. Akupunktur, gastrointestinal motilitesini, visseral duyarlılığı ve beyin-bağırsak eksenini düzenleyerek gastrointestinal bozukluklarını tedavi etme potansiyeline sahiptir. Bu amaçla farklı akupunktur noktalarına (Mide 36, Mide 37, Mide 25, Perikard 6, Ön Orta Kanal 12, vb) akupunktur veya elektrostimülasyon çeşitli gastrointestinal hastalıkların tedavilerinde rol alabileceği bildirilmiştir (Li ve diğerleri, 2015).

Akupunktur ve elektroakupunktur uygulanan pek çok çalışmada başlıca hedef mide meridyeninin Mide 36 (Zusanli) akupunktur noktasıdır (Jin ve diğerleri, 2017; Kirchhoff, 2020; Wei ve diğerleri, 2019). Hem insan hem de veteriner hekimlikte Mide 36 noktası en önemli akupunktur noktalarından biridir ve birçok tedavi protokolünde bulunmaktadır (Kirchhoff, 2020). Mide 36 akupunktur noktası tibia ön tüberkülünün 5 mm lateralinde ve diz ekleminin 10 mm altında yer alır (Lv ve diğerleri, 2019).

Mide meridyeni Yang niteliklidir ve dönüşüm fazı dünyasına aittir, yani önemli bir yaşam enerjisi yani "qi" kaynağıdır. Mide ilk gıdanın emildiği yerdir, dolayısıyla organizma için enerji üretiminin temelidir. Mide 36 noktası karın bölgesindeki tüm hastalıklar için kullanılır. Mide 36 noktası çince "Zusanli" adı ile anılır ve son hece "Li" nin bir anlamıda "düzeltmek "tir, yani bu nokta organizmadaki birçok dengesizliği düzeltme gücüne sahiptir (Kirchhoff, 2020).

Mide 36 noktası koruyucu hekimlik için önemli bir akupunktur noktasıdır. En sık iğne tatbik edilen akupunktur noktalarından biridir. Mide 36 noktasının başlıca endikasyonları: (1) Mide ile ilgi tüm sikayetler, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, geğirme, epigastrik ağrı ve sindirim güçlüğü tedavisi, (2) Abdomen üzerinde olumlu etki yaratmak, (3) Bağışıklık sistemini güçlendirmek, (4) Vücut direncini arttırmak, (5) Felç oluşumunu engellemek, (6) Göz hastalıklarının oluşmasını önlemek, (7) Koroner rahatsızlıkları azaltıcı etki göstermek, (8) Mesane güçsüzlüğünü önlemek, (9) Erkeklerde erken boşalma ve iktidarsızlıkta etki göstermek, (10) Uyku bozukluğunun giderilmesinde, (11) Alerji kaynaklı tüm rahatsızlıkların tedavisi, (12) Hipertansiyon ve hipotansiyonda yani dolaşım disfonksiyonlarının düzeltilmesinde, (13) Hormon düzenleyici etki göstermek, (14) Sık sık enfeksiyon geçiren ve immün sistemi zayıf olan insanların tedavisinde, (15) Mide meridyeni

ile bu meridiyen ile ilişkili meridyenleri aktifleştirmek olarak bildirilmiştir (Eraltan ve Nazlıkul, 2002; Kirchhoff, 2020)

Mide 36 noktasındaki akupunkturun ve elektroakupunktur uygulamasının anti-inflamatuar etkisi, antioksidan etkisi, bağışıklık sistemini güçlendirdiği, postoperatif gastrointestinal fonksiyonların tamirini arttırdığı ve endotoksin kaynaklı sistemik inflamasyonu azaltıcı etkide bulunduğu bildirilmektedir (Oh ve Kim, 2022)

Elektriksel stimülasyon, 5-hidroksitriptamin ve 5-HT3 reseptörlerinin seviyelerinin düşürülmesi yoluyla, İBH ile ilişkili visseral aşırı duyarlılığın giderilmesinde rol oynamaktadır ve bu etkide Mide 36 ile Mide 37 akupunktur noktalarının uyarılması etkili olduğu bildirilmektedir (Guo ve diğerleri, 2022; Lv ve diğerleri, 2019).

Mide 36 ve Ön Orta Kanal 4 akupunktur noktalarına elektriksel stimülasyon ve moksibüsyon uygulamasının; T17/Treg hücreleri ile ilişkili olan bağırsak mikrobiyomunun, bağırsak florasının çeşitliliği ve bakteri topluluklarının kompozisyonu ve miktarını arttırmak suretiyle ülseratif kolit tedavisinde mekanizmasını açıklayıcı yeni bir bakış açısı sağlamıştır (Wei ve diğerleri, 2019).

Mide 36 noktasına değişik frekanslı elektriksel stimülasyon uygulamasının dekstran sülfat sodyum ile indüklenen akut kolit oluşan farelerde iyileşmenin makrofaj polarizasyonunun (NLRP3/IL-1β'nın baskılanması ve Nrf2/HO-1 uyarılması) düzenlenmesi sonucu olduğunu gösterilmiştir. Yani, Mide 36 akupunktur noktasının uyarılmasının, vücut sıvılarında, sindirim sisteminde, sinir sisteminde ve diğer dokularda veya organlarda inflamasyonla ilişkili genleri düzenleyerek antiinflamatuar özellikler sergilediği bildirilmektedir (Song ve diğerleri, 2019).

Sıçanlarda Mide 36 akupunktur noktasının uyarılmasının; vagus sinir aktivasyonu, toll benzeri reseptör 4 (TLR4)/NF-kB sinyal yolu, mitojen-aktive protein kinaz sinyal yolakları, nöroendokrin immün iletişim ağı, parasempatik eferent yolak aktivasyonu, kolinerjik antiinflamatuar yolak ve makrofaj polarizasyonunun düzenlenmesi gibi çeşitli mekanizmalara aracılığıyla antiinflamatuar etki gözlendiği bildirilmiştir (Oh ve Kim, 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya Aydın Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 19.11.2020 Tarih ve 64583101/2020/117 sayılı etik kurul kararı ile onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmada, ADÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarından temin edilen ve ortalama ağırlığı 250-300 gram olan 91 erkek Wistar-albino türü sıçan kullanıldı. Deney öncesi ve süresince sıçanlar 22 ± 1˚C çevre sıcaklığı, 12/12 saat aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, bağıl nem oranı (%40-50) ve havalandırılması kontrol edilen semiklimatize laboratuvar koşullarında bulunduruldu. Şeffaf kafeslerde tutulan sıçanlara çalışma süresince standart rat yemi ve çeşme suyu *ad libitum* verildi. Sıçanların fizyolojik gereksinimlerine yönelik pelet yem ile ad libitum tarzda beslenmeleri ve suya serbest bir şekilde erişimleri sağlanmıştır. Ortam uyumu sağlandıktan sonra tüm hayvanlar deneyden 12 saat önce aç bırakıldı ve rastgele 13 gruba ayrılmasını takiben deney başlandı. Biyokimyasal analizleri ADÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ve Biyofizik laboratuvarında çalışıldı. Histopatolojik incelemeler ADÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1.2. Kolit Oluşturma

Kolit yapılacak sıçanlar uygulama yapılmadan yaklaşık 12 saat önce aç bırakıldı. Çalışma günü hayvanların barsakları boşaltıldı. Bağırsak boşaltma işlemi, defekasyon refleksini uyarmak üzere hayvanı kuyruğundan tutup arka ayakları üzerinde zıplattırılarak yapıldı. Sıçanlar yaklaşık 20 dk bu işleme tabi tutuldu. Bu işlemleri takiben, ketamin ve ksilazin anestezisi altında, kolit yapılacak sıçanlara 0,8 ml TNBS (% 37'lik etanol içinde çözünmüş 25 mg 2,4,6-trinitrobenzen sülfonikasid) bir polietilen kanül yardımıyla anal

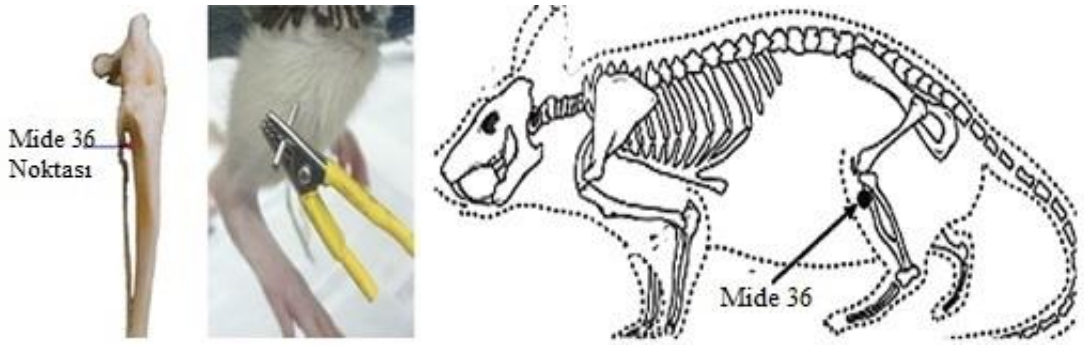
orifisten 8 cm içeriye girilerek verildi. Sham kontrol grubu sıçanlara ise aynı işlemler TNBS yerine serum fizyolojik kullanılarak uygulandı.

3.1.3. Deney Grupları

Çalışmamızda her grupta 7 adet erkek Wistar-albino türü sıçan olmak üzere 91 sıçan kullanıldı. Kontrol grubu dışında tüm gruplardaki sıçanlarda TNBS ile kolit oluşturuldu ve takiben kendi gruplarına ait uygulamalara (intrarektal, intraperitonal yada subkutan lokal anestezik) maruz bırakıldılar. Deneklere uygulanan intrarektal ve intraperitonal enjeksiyon uygulamaları Resim 1 ve 2'de görülmektedir. Lokal anestezik olarak prokain yada lidokain uygulandı. Elektriksel stimülasyon gruplarında ve subkutan lokal anestezik tedavileri iki taraflı Mide 36 (Zusanli) akupunktur noktasına (Şekil 6) uygulandı. Elektriksel stimulasyon uygulaması AgistimDuo□□cihazı ile Mide 36 noktasına uygulandı (Resim 3). Çalışmada 0,20 mm çapta ve 8 mm uzunlukta (Hua Long, P.R.C) steril akupunktur iğneleri kullanılmıştır. Akupunktur iğneleri fleksibl elektrik kabloları ile Agistim Duo cihazına bağlanmıştır. Elektriksel stimülatörden 4,56 Hz şeklinde puls uyarıları deneklerde kolit oluşturulduktan 24, 48 ve 72 saat sonra bilateral olarak 10 dakika/gün olarak verilmiştir.

Resim 1. TNBS uygulanmış sıçanlara intrarektal enjeksiyon uygulaması

Resim 2. TNBS uygulanmış sıçanlara intraperitonal enjeksiyon uygulaması



Şekil 6. Sıçanlarda Mide 36 noktasının yerleşimi (Lv ve diğerleri, 2019).

Resim 3. AgistimDuo™ cihazı Mide 36 noktasına bilateral elektriksel stimulasyon uygulaması

Deney grupları aşağıda verilmiştir:

- Grup 1: Kontrol grubu: Diğer gruplardaki denekler ile aynı koşulların sağlanabilmesi için kanülle rektal yoldan serum fizyolojik verildi.

- Grup 2: TNBS grubu: Kanülle rektal yoldan TNBS verilerek kolit oluşturuldu.

- Grup 3: Intrarektal prokain grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün 10 mg/kg prokain intrarektal olarak verildi.

- Grup 4: Intrarektal lidokain grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün 10 mg/kg lidokain intrarektal olarak verildi.

- Grup 5: Intraperitonal prokain grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün 10 mg/kg prokain intraperitonal olarak verildi.

- Grup 6: Intraperitonal lidokain grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün 10 mg/kg prokain intraperitonal olarak verildi.

- Grup 7: Subkutan prokain grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün bilateral olarak Mide 36 noktalarına 10 mg/kg prokain (total doz) uygulandı.

- Grup 8: Subkutan lidokain grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün bilateral olarak Mide 36 noktalarına 10 mg/kg lidokain (total doz) uygulandı.

- Grup 9: Elektriksel stimülasyon grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün bilateral olarak Mide 36 noktalarına günde 10 dakika elektriksel stimülasyon uygulandı.

- Grup 10: Intrarektal prokain ve Elektriksel stimülasyon grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün intrarektal 10 mg/kg prokain ve takiben bilateral olarak Mide 36 noktalarına 10 dakika elektriksel stimülasyon uygulandı.

- Grup 11: Intrarektal lidokain ve Elektriksel stimülasyon grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün intrarektal 10 mg/kg lidokain ve takiben bilateral olarak Mide 36 noktalarına 10 dakika elektriksel stimülasyon uygulandı.

- Grup 12: Intraperitonal prokain ve Elektriksel stimülasyon grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün intraperitonal 10 mg/kg prokain ve takiben bilateral olarak Mide 36 noktalarına 10 dakika elektriksel stimülasyon uygulandı.

- Grup 13: Intraperitonal lidokain ve Elektriksel stimülasyon grubu: TNBS ile kolit oluşturulduktan sonra 3 gün intraperitonal 10 mg/kg lidokain ve takiben bilateral olarak Mide 36 noktalarına 10 dakika elektriksel stimülasyon uygulandı.

Tedavi sonrası, sıçanların tamamı 4 gün sonunda Ketamin (75 mg/kg) ve Ksilazin (8 mg/kg) anestezisi altında sakrifiye edildi. Sıçanlar, sakrifiye edildikten sonra kolonun son 10 cm'lik segmenti çıkartıldı. Kolon segmenti longitudinal olarak açıldı ve serum fizyolojik ile yıkandı ve görüntülendi. Kolon segment ve böbrek dokusunun yarısı histopatolojik incelemeye tabi tutulmak üzere direkt formol solusyonuna konurken, geri kalan kısım biyokimya çalışmalarında kullanılmak üzere -80°C'ye konuldu.

3.1.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kitler

Analizler sırasında aşağıdaki kimyasal maddeler ve kitler kullanılmıştır:

- TNBS (SIGMA, P2297)
- NaCl (sodyum klorür) (Merck, 6400)
- Etanol absolute (Sigma, 32221)
- Ketamin (Alfasan international B.V. Holland)
- Ksilazin (Alfazyne % 2 Alfasan Holland)
- Fosfat tamponu (PBS)
- Prokain (Ntcain ®, %1 ampul, Prokain hidroklorür %1lik, 100mg/10 ml)
- Lidokain (Jetmonal ® ampul, Lidokain hidroklorür 20 mg/ml)
- Rat MPO (Myeloperoxidase) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK1661)
- Rat MDA (Malondialdehyde) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK8612)
- Rat GPX1 (Glutathione Peroxidase 1) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK2222)
- Rat SOD (Süperoxide Dismutase) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK8178)
- Rat CAT (Catalase) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK5986)

▪ Rat TNF-α (Tumor Necrosis Factor Alpha) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK1396)

▪ Rat IL-1b (Interleukin 1 Beta) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK1272)

▪ Rat IL4 (Interleukin 4) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK1154)

▪ Rat IL6 (Interleukin 6) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK1158)

▪ Rat IL10 (Interleukin 10) Elisa Kiti, ELK Biotechnology, Hubei, P.R.C. (Catalog #ELK1144)

▪ Akupunktur iğnesi (Huan Long, P.R.C.)

3.1.5. Kullanılan Cihazlar

Analizler sırasında ADÜ Tıp Fakültesi Biyofizik, Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dallarındaki laboratuvarlarda bulunan aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır.

▪ Santrifüj (Hettich Zentrifügen Mikro 200R UK, San Bio Medikal)

▪ Santrifüj (Hettich Zentrifügen Rotina 420)

▪ Vorteks (Labnet International Inc. Edison NJ, USA)

▪ Hassas terazi (SARTORIUS AG BP 610, GERMANY)

▪ pH metre (pH 211, Hanna, Amerika)

▪ Derin Dondurucu (-80) (SANYO MDF U5186S, JAPAN)

▪ Elisa Okuyucu(Diagnostic Automation, Inc. DAR800)

▪ Inkübasyon Cihazı (Microtec. Type Ak120, Infors Ag Switzerland)

▪ Homojenizasyon cihazı (Ultra-Turrax T8 IKA-Werke SIGMA-ALDRICH)

▪ Otomatik Plate yıkayıcı (Plate Washer DAS)

▪ AgistimDuo ™ Elektrostimülasyon cihazı (Almanya)

▪ Olympus ışık mikroskopu (BX51, Olympus, Tokyo, Japonya)

- Otomatik pipetler (İsolab 2-20µl, 20-200 µl, 5-50µl, 100-1000 µl) kullanılmıştır

3.2. Yöntem

3.2.1. Makroskopik Değerlendirme

Deney hayvanları sakrifiye edildikten sonra, sıçanların kolon dokuları çıkarılmaktadır ve içeriği boşaltılıp serum fizyolojik ile yıkanmaktadır. Kolon dokusundaki makroskopik değişiklikler Tablo 3'de belirtilen kriterlere göre değerlendirilmiştir (Wallace ve diğerleri, 1995).

Tablo 3. Makroskopik Hasar Skorlama Cetveli (Wallace ve diğerleri, 1995).

PUAN	**MAKROSKOPİK DEĞİŞİKLİKLER**
0	Hasar yok. Normal doku görünümü
1	Fokal Hiperemi var. Ülser yok.
2	Hiperemi veya kolon duvarında kalınlaşma olmaksızın lineer ülserasyon var.
3	Bir bölgede inflamasyon ile birlikte lineer ülserasyon var.
4	İki ya da daha fazla bölgede ülserasyon ve inflamasyon bölgesi var.
5	İki ya da daha fazla majör ülserasyon ve inflamasyon, bir ya da daha fazla yerdeki hasarın 1 cm'den daha uzun kolon segmentini tutması gözlenir.
6-10	Ülser ve inflamasyon bölgesinin 2 cm'den daha uzun kolon segmentini tutması (her 1 cm'lik hasar için skor 1 birim arttırılmaktadır) bulunur.

3.2.2 Biyokimyasal Yöntemler

Sıçanların bağırsak ve böbrek dokuları çıkartıldı. Dokularda MPO, MDA, SOD, CAT, GPx, IL1β, IL4, IL6, IL10, TNF-α düzeyleri hesaplanması için fosfat tampon içinde homojenize edildi. Doku homojenatları daha sonra vortekslendi ve santrüfüj edildi (15000 rpm; 15 dk; 4°C) ve süpernatantlar analiz için ayrıldı.

Biyokimyasal analizler için Eliza cihazı ile eliza kitler kullanılarak ve kit protokolüne göre yapılmıştır. Kısaca, elisa yöntemi, analiz edilen peptid veya proteinin spesifik antikora bağlanması prensibi ile çalışmaktadır ve kitte bulunan plaka, analiz

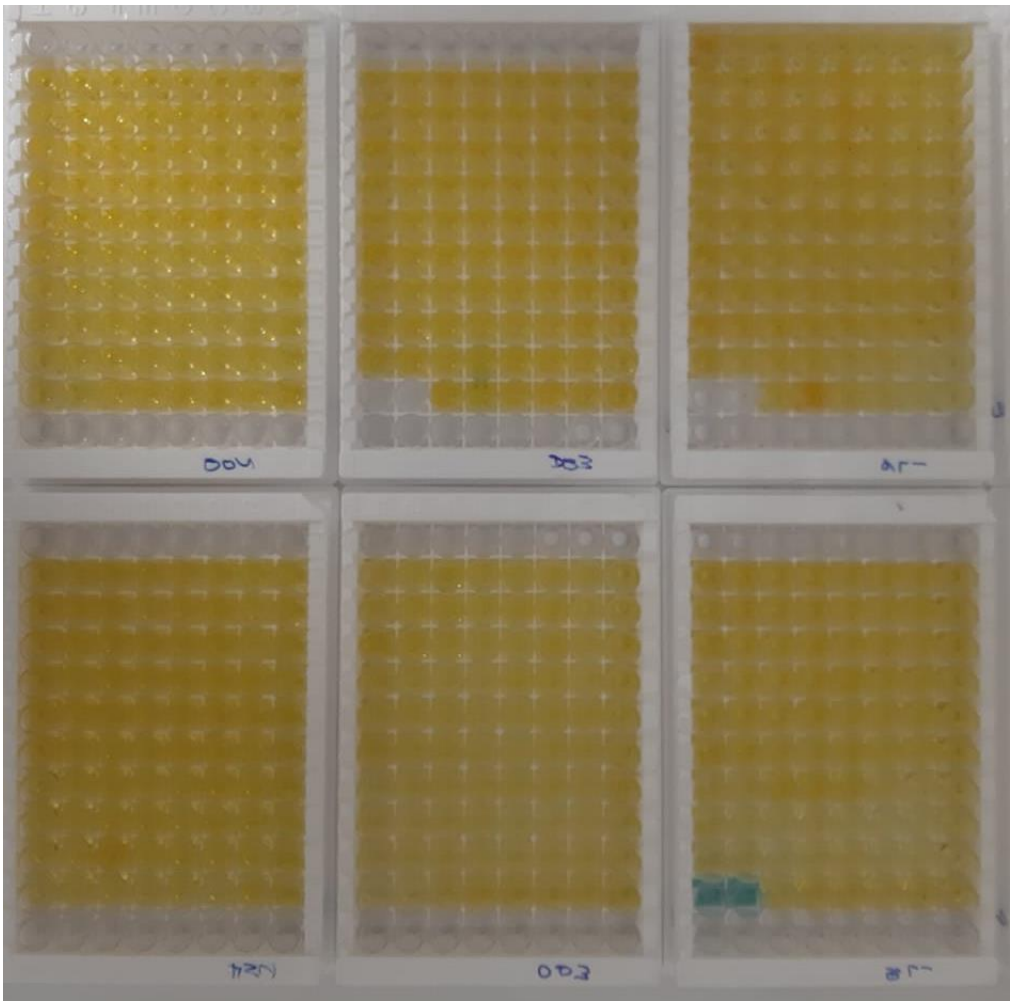
edilmek istenilen proteinlere özgü olan antikorla kaplıdır. Standartta ve numunelerdeki proteinler spesifik antikorlara bağlanır. Bağlanmayanlar ise yıkama ile uzaklaştırılır ve proteinlere spesifik antikorlar ilave edilir ve tekrardan yıkanır. Substrat solüsyonu ve durdurma solüsyonu ilave edilir. Ölçülmesi istenen proteinlerin miktarı oluşan renk yoğunluğuyla orantılı şekilde kantitatif olarak Eliza okuyucusunda ölçülür.

Myeloperoksidaz (MPO) nötrofillerin azurofilik granüllerinde depo edilen lizozomal bir enzim olup nötrofiller tarafından eksprese edilen peroksidazdır. MPO düzeyi rat MPO eliza kiti (ELK Biotechnology, ELK1661, P.R.C.) kullanılarak belirlendi.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan malonildialdehid (MDA) oksidatif stres sonucu meydana gelen lipid peroksidasyonu göstergesidir. MDA düzeyi rat MDA eliza kiti (ELK Biotechnology, ELK8612, P.R.C.) kullanılarak belirlendi.

Antioksidan enzimler olan ve antioksidan mekanizmada rol oynayan süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve Glutatyon peroksidaz (GPx) düzeyleri Rat SOD (ELK Biotechnology, ELK8178, P.R.C.), Rat CAT (ELK Biotechnology, ELK5986, P.R.C.) ve Rat GPX1 (ELK Biotechnology, ELK2222, P.R.C.) eliza kitleri kullanılarak belirlendi.

Tümör nekroz faktörü α ölçümü Rat TNF-α kiti (ELK Biotechnology, ELK1396, P.R.C.), IL1β ölçümü rat IL1β kiti (ELK Biotechnology, ELK1272, P.R.C.), IL4 ölçümü rat IL4 kiti (ELK Biotechnology, ELK1154, P.R.C.), IL6 ölçümü rat IL6 kiti (ELK Biotechnology, ELK1158, P.R.C.) ve IL10 ölçümü rat IL10 kiti (ELK Biotechnology, ELK1144, P.R.C.) kullanılarak kit protokollerine göre yapılmıştır. Renk yoğunluğu, numunelerden yakalanan sitokin miktarlarına bağlı olarak 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.



Resim 4. Mikrodilüsyon yöntemine göre hazırlanmış mikroplaka.

3.2.3. Histopatolojik Analiz

Doku örnekleri (bağırsak ve böbrek) %10‟luk nötral formaldehid solüsyonunda +4°C'de 24 saat boyunca tespit edildi. Örnekler daha sonra rutin histolojik prosüdürde yapılan işlemlere (etonelde dehidrasyon ve ksilende temizleme) tabi tutularak parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki numuneler, mikrotom (Leica RM 2135) ile randomize biçimde 4 µmlik dilimlere ayrıldı. Bu dilimler, hemotoksilen eosin ile boyandıktan sonra entellan ile kapatıldı. Fotograflar, Olympus BX51 mikroskopa monte edilmiş Olympus DP20 Digital kamera ile kaydedildi.

TNBS ile oluşturulmuş kolitin derinliğini tespit etmek için mikroskobik hasar skorlama cetveli kullanıldı (Gonzalez ve diğerleri, 1999). Kolonda doku hasar/nekroz, inflamatuar hücre infiltrasyonu, ödem ve mukozal hemoraji değerlendirilen parametreler

iken böbrek dokusunda interselüler ödem ve tübüler dilatasyon parametreleri değerlendirildi (Tablo 4). Her parametre, değişikliklerin derecesine göre 0 ile 3 arasında skorlandı. Doku örneklerinin mikroskobik skorlanması grupların içeriğinden habersiz bir gözlemci tarafından uygulandı.

Tablo 4. Mikroskopik Hasar Skorlama Cetveli (Gonzalez ve diğerleri, 1999)

DOKU	PARAMETRE	SKOR ETKİLEME DÜZEYİ
KOLON	Mukozal hasar/Nekroz	0 = Etkilenme yok 1 = Hafif etkilenme 2 = Orta düzeyde etkilenme 3 = Şiddetli Etkilenme
	İnflamasyon	
	Ödem	
	Hemoraji	
BÖBREK	İnterselüler Ödem	
	Tübüler dilatasyon	

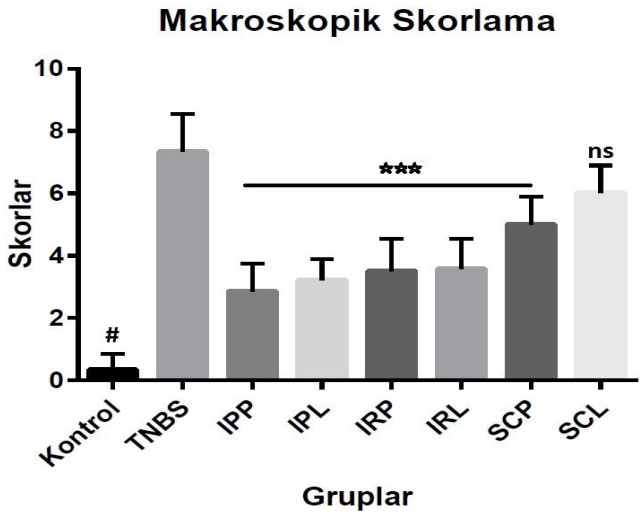
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

GraphPad Prism 7 (GraphPad software, Inc., CA, USA) paket programı istatistiksel verlerin analizinde kullanıldı. Kolmogorov Simirnov testi aracılığıyla nicel verilerin normal dağılımı değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmelerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası analizlerde Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Asteriks işareti verilerin TNBS grubuna göre ve "ŧ" işareti kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığını gösterirken ns işareti ise istatistiksel bir anlamlılık olmadığını işaret etmektedir. Tüm veriler aritmetik ortalama ± standart hata olarak verildi.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Skorlama

Kontrol ve deney gruplarındaki sıçanların kolon mukozasının makroskopik skorlaması Tablo 4'deki kriterlere göre yapıldı. TNBS ile kolit olan deneklerde makroskopik değerlendirmede en fazla hasar skoru gözlenirken kontrol grubunda hasar skoru en düşüktür (Şekil 7). Makroskopik kolon örnekleri Resim 5-12 arasında görülmektedir.



Şekil 7. Makroskopik Skorlama Değişiklikleri

Resim 5. Kontrol grubundan alınan makroskobik kolon örneği

Resim 6. TNBS grubundan alınan makroskobik kolon örneği

Resim 7. İntrarektal Prokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği

Resim 8. İntrarektal Lidokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği

Resim 9. İntraperitonal Prokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği

Resim 10. İntraperitonal Lidokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği

Resim 11. Subkutan Prokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği

Resim 12. Subkutan Lidokain grubundan alınan makroskobik kolon örneği

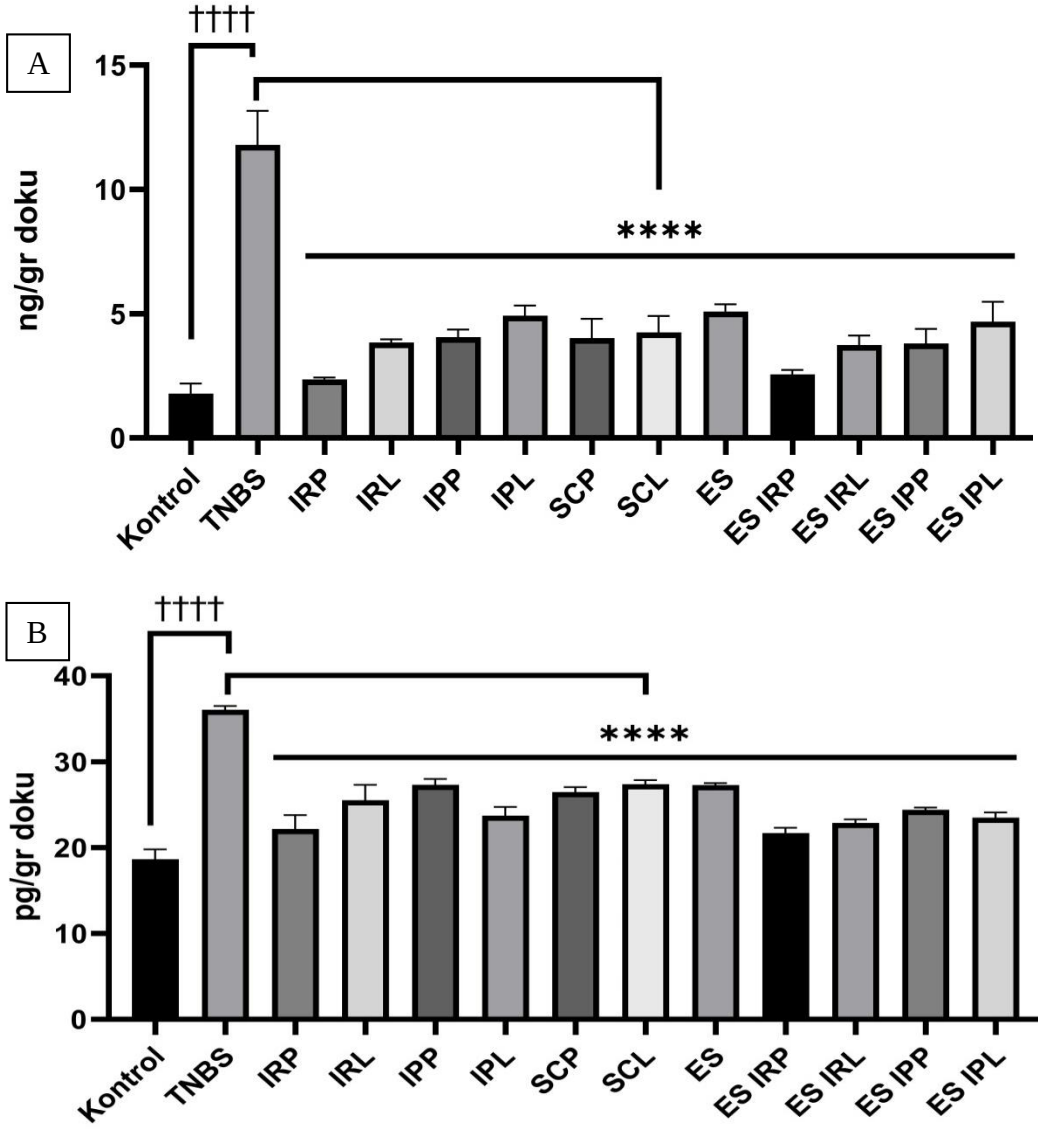
4.2. Biyokimyasal Bulgular

TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde prokain veya lidokain ve/veya elektriksel stimülasyonun tedavisinin kolon dokusunda MPO, MDA, SOD, CAT, GPx, IL1β, IL4, IL6, IL10, TNF-α düzeyleri üzerine olan etkileri Tablo 5'de incelenmiştir.

Tablo 5. Kolon dokusundaki biyokimyasal bulgular (TNBS grubuna göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir ve *=p<0.05; **=p<0.01, ***=p<0.001, **** = p<0.0001).

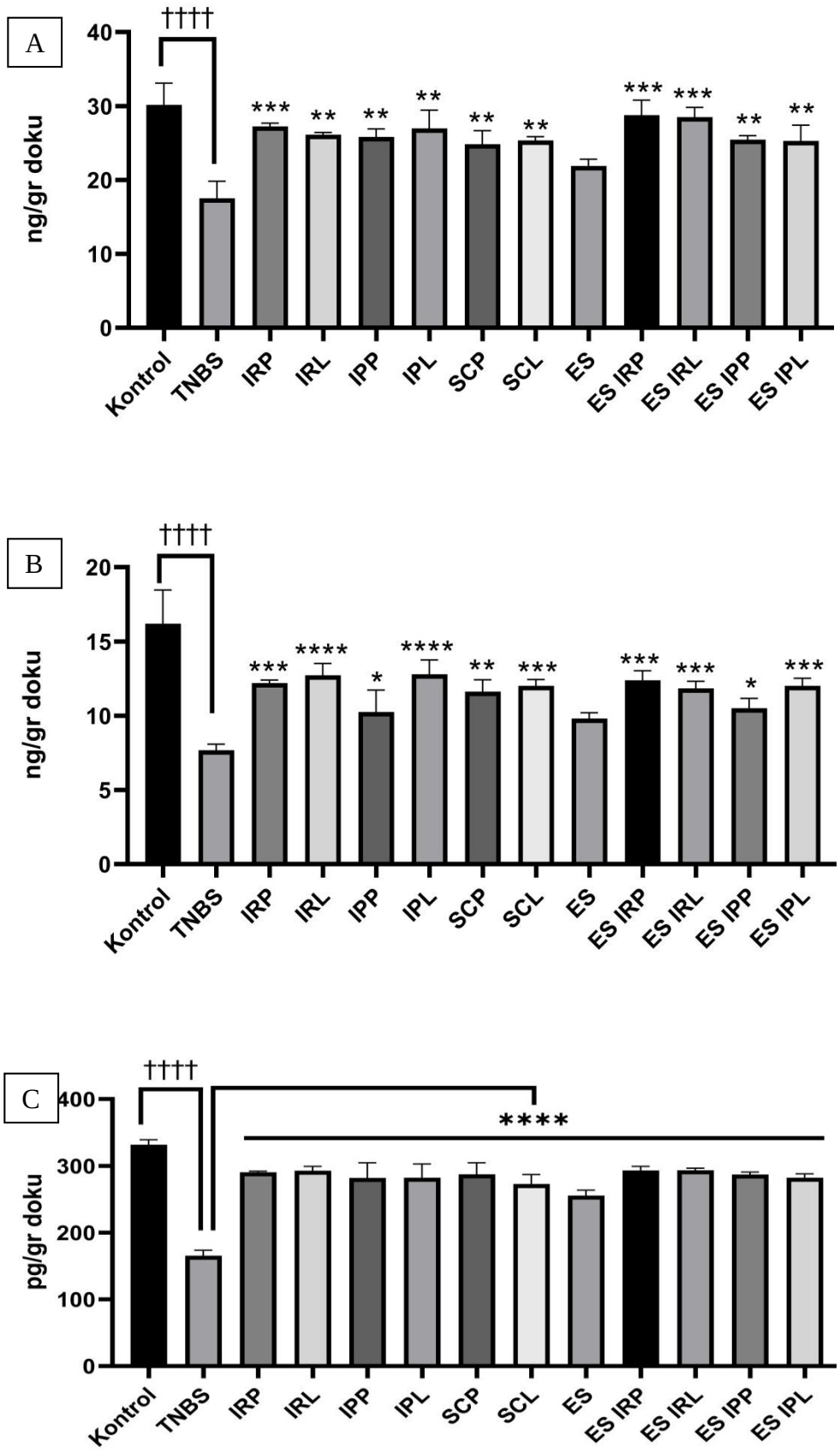
Grup	MDA	MPO	CAT	SOD	GPx	TNF	IL1B	IL6	IL4	IL10
Kontrol	18,64±2,56****	1,78±0,69****	30,16±2,43****	16,19±5,57****	331,7±13,31****	230,6±28,45****	205,0±61,77****	85,27±48,78****	803,7±54,89****	278,8±9.91****
TNBS	36,04±0,78	11,79± 1.01	13,92± 2,72	7,67±0.92	165,3±18,35	739,3±39,13	477,3±61,77	393,5±43,69	406,4±39,06	119,3±25,03
IRP	22,18±2,81****	2,35±0,13****	27,23±0,81***	12,21±0,34***	290,3±2,95****	276,8±20,01****	250,1±13,26****	169,0±21,69****	788,2±9,01****	243,1±15,98****
IRL	25,53±3,10****	3,84±0,22****	26,14±0,50**	12,73±1,36****	292,8±11,39****	328,3±47,3****	260,8±11,41****	220,6±16,05****	742,3±21,81****	251,1±14,48****
IPP	27,30±1,22****	4,05±0,52****	25,82±1,91**	10,25±2,56*	281,9±39,40****	345,7±51,76****	273,0±13,32****	177,9±13,81****	683,1±32,75****	235,6±10,01****
IPL	23,71±1,79****	4,91±0,71****	26,99±4,24***	12,79±1,67****	282,3±35,73****	361,2±16,09****	275,2±32,39****	211,7±73,61****	684,4±45,79****	240,8±9,29****
SCP	26,48±0,97****	4,02±1,33****	24,86±3,13**	11,63±1,38**	287,3±30,0****	356,3±18,97****	272,4±16,76****	181,4±34,54****	693,6±11,07****	247,2±8,70***
SCL	27,39±0,79****	4,24±1,10****	25,34±0,91**	12,01±0,72***	272,7±24,56****	354,2±18,05****	276,7±11,81****	191,4±18,67****	687,6±7,69****	244,0±13,07****
ES	27,28±0,40****	5,08±0,51****	21,88±1,61	9,82±0,67	255,7±13,73****	397,7±13,22****	296,3±5,80****	246,6±4,67****	631,9±10,36***	214,1±4.20****
ES IRP	21,68±1,09****	2,56±0,29****	28,76±3,53***	12,38±1,11***	293,2±10,32****	261,7±11,27****	243,6±6,78****	147,5±17,34****	807,1±15,44****	258,3±9,64****
ES IRL	22,87±0,74****	3,74±0,64****	28,51±2,27***	11,85±0,80***	293,6±5,29****	355,9±30,40****	269,5±10,05****	163,0±31,46****	796,6±12,83****	259,2±7.15****
ES IPP	24,41±0,47****	3,80±1,01****	25,44±0,94**	10,51±1,13*	287,1±6,27****	325,2±39,12****	265,0±39,12****	169,1±5,07****	710,4±30,35****	251,8±3,44****
ES IPL	23,49±1,06****	4,67±1,38****	25,29±3,70**	12,01±0,89***	282,2±9,86****	368,1±25,54****	246,1±4,46****	197,8±3,41****	700,3±7,99****	248,1±9,08****

Kolon dokusunda MDA ve MPO seviyeleri, kontrol gruplarına kıyasla TNBS gruplarında önemli ölçüde artmıştır (††††= p<0.0001). MDA ve MPA ölçümleri, tedavi gruplarına TNBS grubunda kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ve kontrole yaklaşmıştır (*= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001) (Şekil 8A ve B).



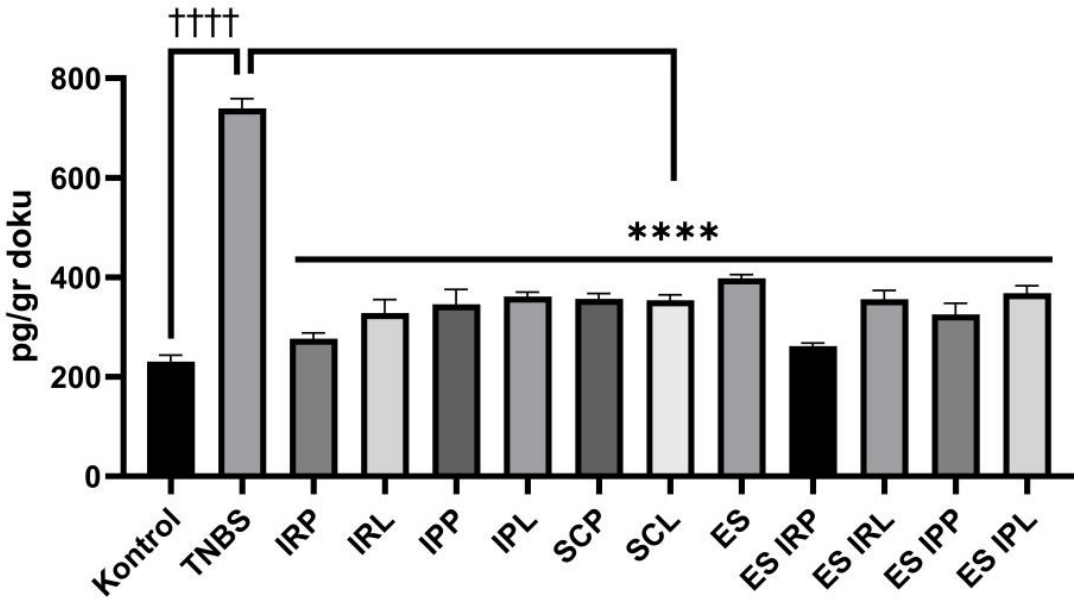
Şekil 8. Kolon dokusunda (A) MPO düzeyi (B) MDA düzeyi

Kolon dokusundaki CAT, SOD, GPx seviyeleri, kontrol gruplarına kıyasla TNBS gruplarında önemli ölçüde düşüktür (††††= p<0,0001). CAT, SOD, GPx ölçümleri, tedavi gruplarında TNBS grubunda kıyasla önemli ölçüde artmıştır ve kontrole yaklaşmaktadır (*= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001) (Şekil 9 A, B ve C).

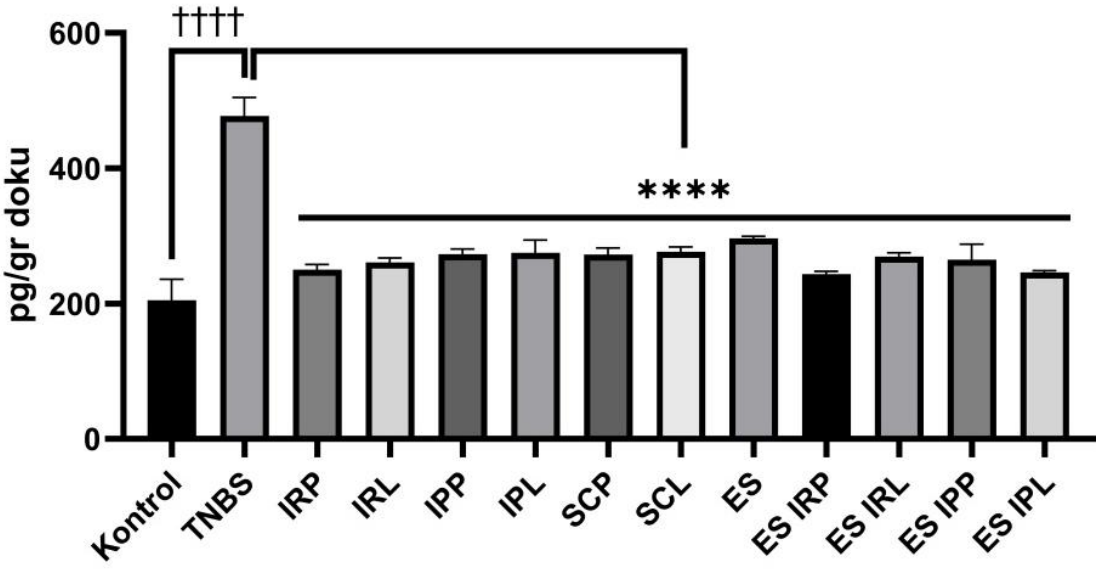


Şekil 9. Kolon dokusunda (A) CAT düzeyi (B) SOD düzeyi (3) GPx düzeyi

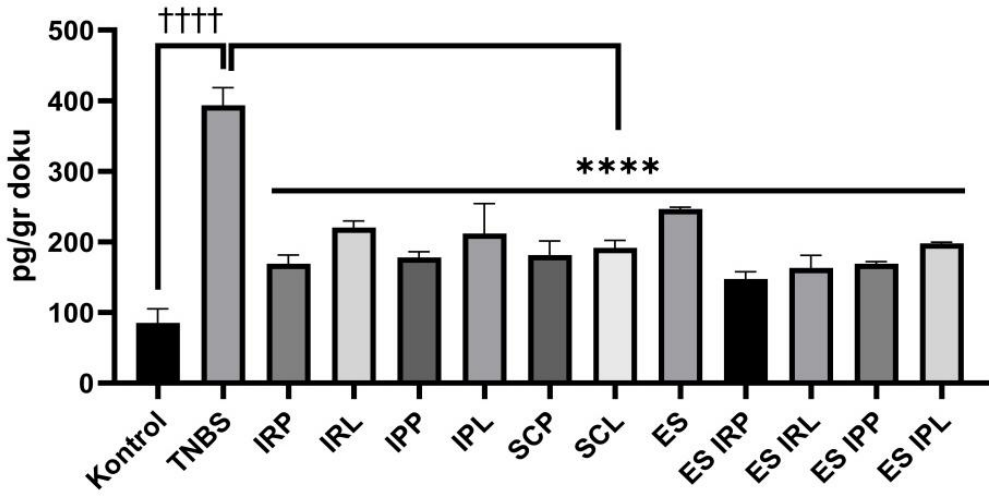
Kolon dokusundaki TNF-α, IL1β ve IL6 seviyeleri, kontrol gruplarına kıyasla TNBS gruplarında önemli ölçüde yüksektir (ŧŧŧŧ= p<0.0001). TNF-α, IL1β ve IL6 ölçümleri, tedavi gruplarında TNBS grubunda kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ve kontrole yaklaşmıştır (*= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001) (Şekil 10,11 ve 12).



Şekil 10. Kolon dokusunda TNF-α düzeyi



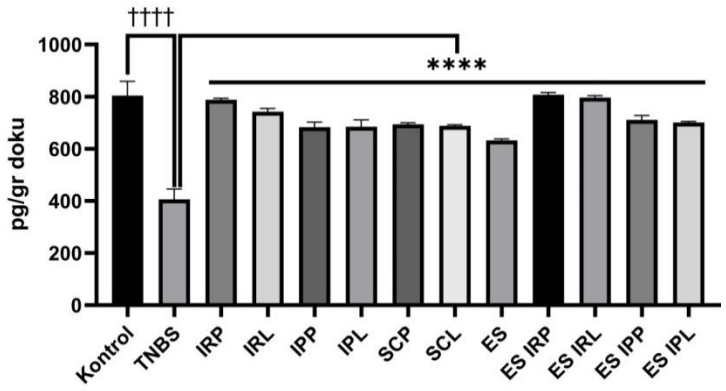
Şekil 11. Kolon dokusunda IL1-β düzeyi

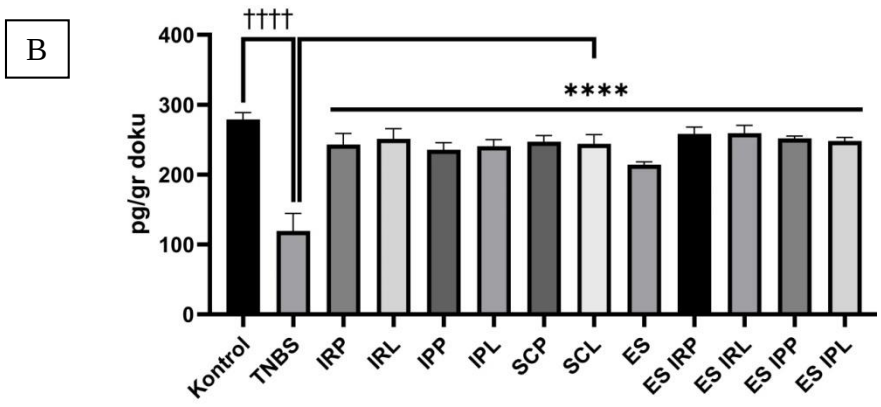


Şekil 12. Kolon dokusunda IL6 düzeyi

Kolon dokusundaki IL4 ve IL10 seviyeleri, kontrol gruplarına kıyasla TNBS gruplarında önemli ölçüde düşüktür (†††† = $p<0.0001$). IL4 ve IL10 ölçümleri, tedavi gruplarında TNBS grubunda kıyasla önemli ölçüde artmıştır ve kontrole yaklaşmaktadır (* = $p<0,05$; ** = $p<0,01$; *** = $p<0,001$; **** = $p<0,0001$) (Şekil 13 A ve B).

A





Şekil 13. Kolon dokusunda (A) IL4 düzeyi (B) IL10 düzeyi

TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde, kolon dokusunda tedavi gruplarının TNBS grubuna göre etkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluştuğu ve verilerin kontrole yaklaştığı belirlenmiştir. Sadece elektriksel stimülasyon grubu antioksidan enzimler olan CAT ve SOD düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmamışlardır.

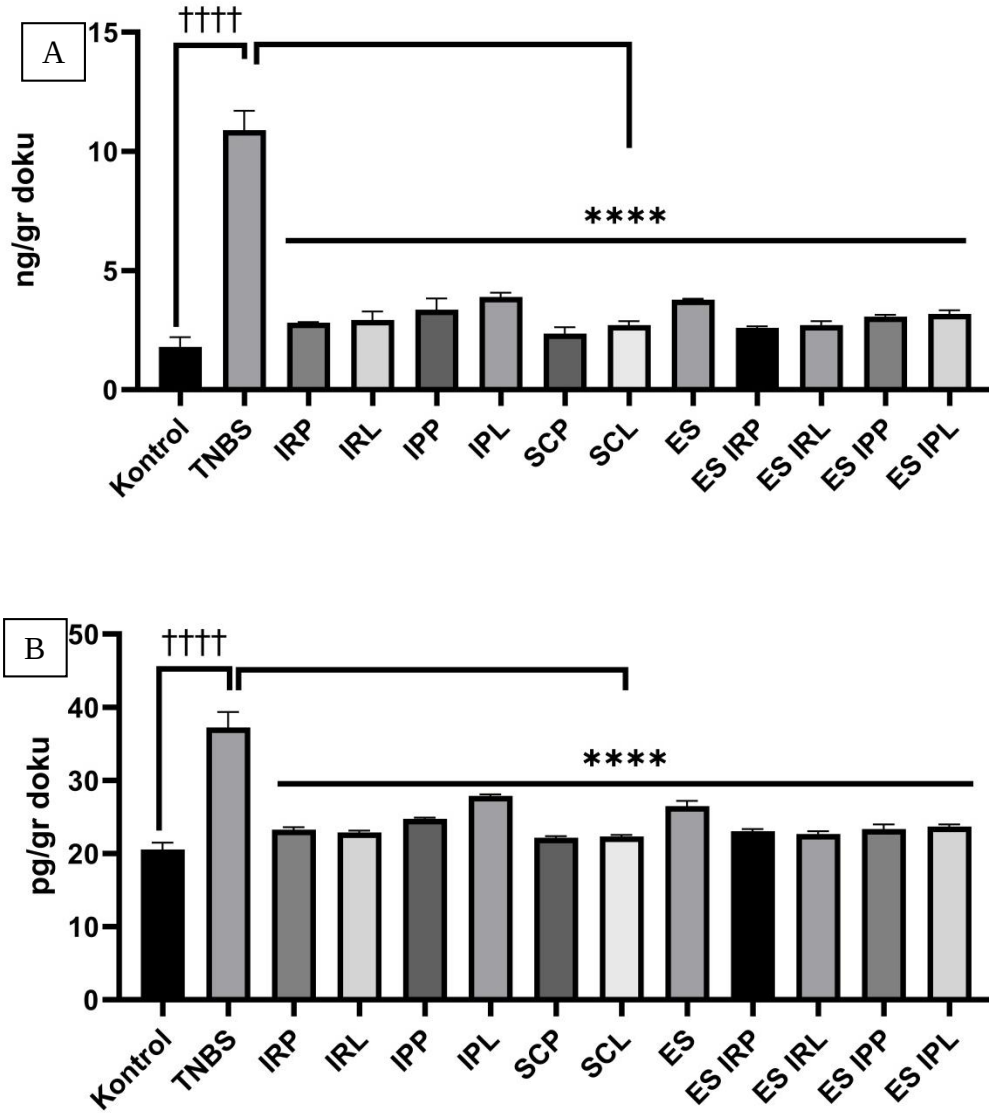
Kolon dokusunda tedavi gruplarının etkinlikleri birbiri ile kıyaslandığında MPO, CAT, SOD, GPx, IL1β, IL6 ve IL10 düzeylerinde istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kolon dokusunda MDA düzeyindeki değişim IRP grubu ile IPP, ES ve SCL grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0.05$) gözlenmiştir. Kolon dokusunda TNF-α düzeyi tedavi gruplarında kontrol düzeyine yaklaşmıştır. TNF-α düzeyi ES IRP grubu ile SCL grubundan ($p<0.05$), ES grubundan ($p<0.001$), ES IRL grubundan ($p<0.05$) ve ES IPL grubundan ($p<0.01$) istatistiksel olarak daha anlamlı düzeyde tedavi ettiği görülmüştür. ES IRP grubu istatistiksel olarak anlamlı şekilde ES grubundan daha etkili tedavi oluşturmaktadır. Benzer şekilde, ES IRP grubu tek başına ES grubundan daha etkili olarak ($p<0.05$) kolondaki IL4 verilerini yükselterek kontrole yaklaştırmıştır.

TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde prokain veya lidokain ve/veya elektriksel stimülasyonun tedavisinin böbrek dokusunda MPO, MDA, SOD, CAT, GPx, IL1β, IL4, IL6, IL10, TNF-α düzeyleri üzerine olan etkileri Tablo 6'de incelenmiştir.

Tablo 6. Böbrek dokusundaki biyokimyasal bulgular (TNBS grubuna göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir ve *=p<0.05; **=p<0.01, ***=p<0.001, **** = p<0.0001).

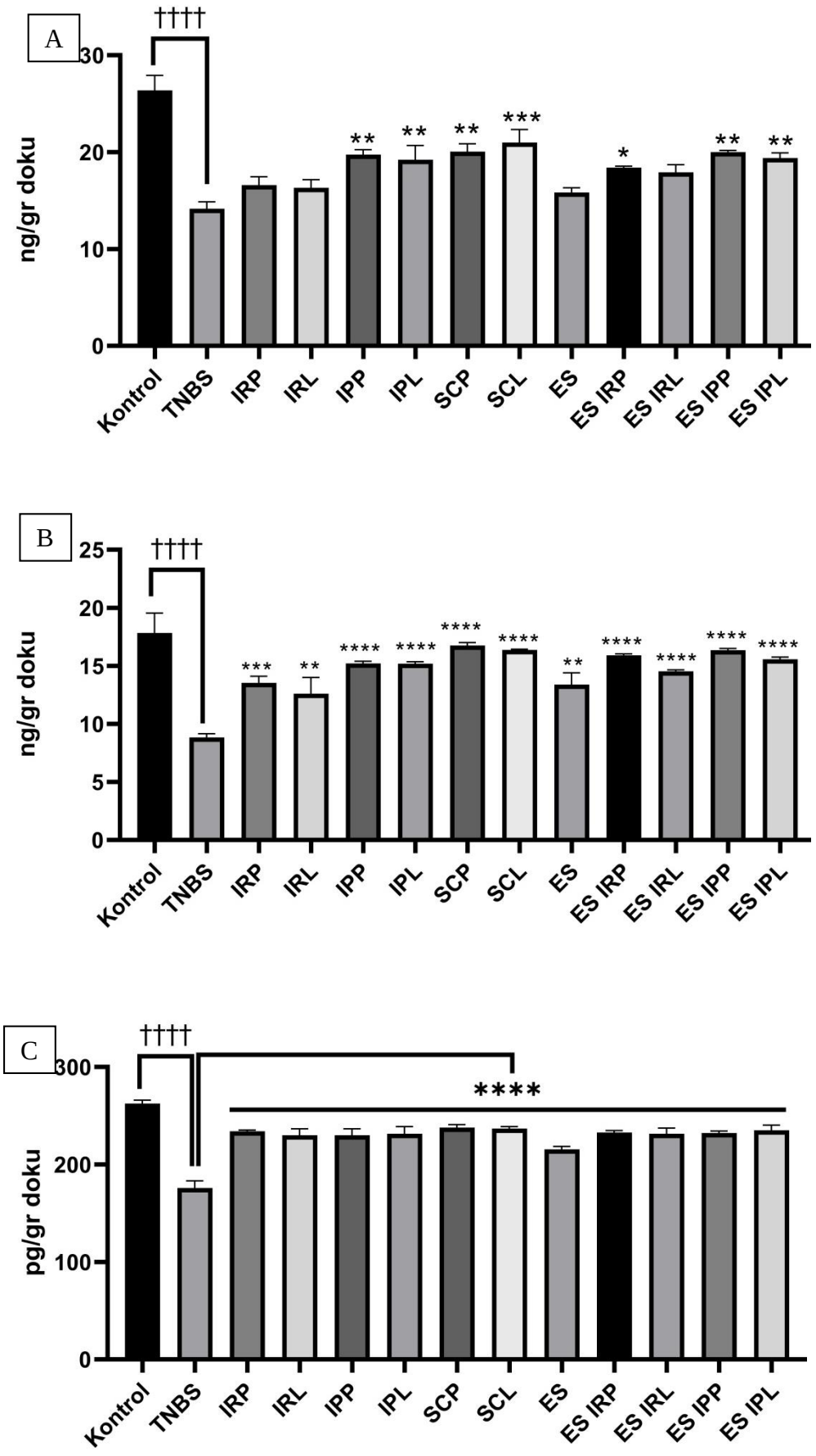
Grup	MDA	MPO	CAT	SOD	GPx	TNF	IL1B	IL6	IL4	IL10
Kontrol	20,56±2,11****	1,79 ±0,71****	26,38 ±3,45***	17,84 ±2,95****	262,5 ±8,22****	289,3±26,68****	171,3±19,65****	98,16 ±8,25****	730,9±44,28****	278,0 ±17,31***
TNBS	38,73 ±1.55	10,90 ±1,40	14,17±1.56	8,84 ±0.55	176,0 ±17,69	650,1 ±8,62	345,7 ±16,61	329,1 ±9,94	442,7 ±23,09	141,3 ±15,60
IRP	23,24 ±0,62****	2,81 ±0,03****	16,61 ±1,49	13,55 ±0,97****	234,2 ±1,90****	363,1 ±3,92****	199,1±17,99****	216,7±11,61****	609,7 ±21,88***	176,2±14,36
IRL	22,88 ±0,47****	2,92 ±0,62****	16,33 ±1,45	12,61 ±2,40****	229,9±11,87****	385,1 ±11,92****	205,0 ± 10,76****	224,4 ±5,76****	646,5 ± 19,96****	187,6± 18,24*
IPP	24,73 ±0,30****	3,36± 0,80****	19,76 ±0,88**	15,22 ±0,31****	230,0±11,44****	417,0 ± 7,20****	248,0 ± 13,03***	251,4±12,53****	662,6 ± 18,39****	188,3± 12,94*
IPL	27,88 ±0,38****	3,88 ±0,31****	19,23 ±2,51**	15,18 ±0,29****	231,5±12,86****	410,1 ± 18,32****	251,9 ± 11,54**	264,6±10,04****	665,8 ± 27,20****	203,7± 24,10**
SCP	22,17 ±0,35****	2,35 ±0,45****	20,05 ±1,42**	16,76 ±0,41****	237,9 ±5,12****	320,0 ± 4,10****	192,1 ± 4,62****	175,4 ± 11,21****	686,8 ± 8,64****	219,3± 12,31****
SCL	22,35 ±0,34****	2,70 ±0,29****	20,99 ±2,32***	16,37 ±0,11****	236,9 ±3,45****	326,0 ± 10,88****	195,0 ± 7,34****	184,8 ± 10,98****	697,7 ± 14,45****	217,0± 1,30***
ES	26,50 ±1,23****	3,78 ±0,06****	15,83 ±0,83	13,40 ±1,74****	215,5 ±5,12****	420,7 ± 20,55****	243,8 ± 7,49***	254,7 ± 9,73****	612,7 ± 8,70***	192,0± 4,84*
ES IRP	23,04±0,55****	2,59 ±0,11****	18,39 ±0,28*	15,92 ±0,20****	232,9 ±3,36****	358,3 ± 16,75****	194,4 ± 9,09****	212,3 ± 5,68****	618,4 ± 22,44***	209,0± 4,43***
ES IRL	22,69 ±0,63****	2,71 ±0,11****	17,92 ±1,39	14,53 ±0,21****	231,5±10,32****	362,6 ± 31,42****	201,6± 9,67****	215,9 ± 4,21****	610,5 ± 9,94***	204,2 ± 10,32**
ES IPP	23,37 ±1,07****	3,06 ±0,13****	19,99 ±0,33**	16,35 ±0,27****	232,2 ±3,48****	381,8 ± 32,52****	221,4± 28,80****	229,8 ± 3,98****	662,4 ± 14,72****	214,1 ± 4,22***
ES IPL	23,70 ±0,52****	3,17 ±0,27****	19,40 ±0,91**	15,57 ±0,32****	235,1 ±9,13****	401,4 ± 44,36****	259,7± 21,20**	228,3 ± 2,67****	625,5 ± 25,76***	207,5 ± 9,71***

Böbrek dokusunda MDA ve MPO seviyeleri, kontrol gruplarına kıyasla TNBS gruplarında önemli ölçüde artmıştır (ŧŧŧŧ = p<0,0001). MDA ve MPA ölçümleri, tedavi gruplarına TNBS grubunda kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ve kontrole yaklaşmıştır (*= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001) (Şekil 14 A ve B).



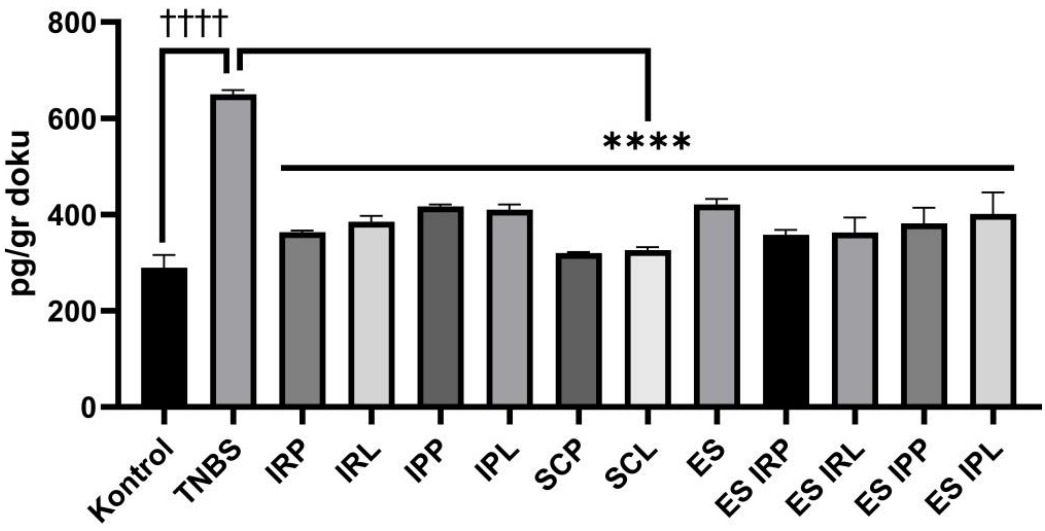
Şekil 14. Böbrek dokusunda (A) MPO düzeyi (B) MDA düzeyi

Böbrek dokusundaki CAT, SOD, GPx seviyeleri, kontrol gruplarına kıyasla TNBS gruplarında önemli ölçüde düşüktür (ŧŧŧŧ= p<0,0001). SOD ve GPx ölçümleri, tedavi gruplarında TNBS grubunda kıyasla önemli ölçüde artmıştır ve kontrole yaklaşmıştır. Fakat intraperitonal ve subkutan prokain ve lidokain tedavi gruplarını dışındaki gruplarda CAT düzeyinde anlamlı fark oluşmamıştır (*= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001) (Şekil 15 A, B ve C).

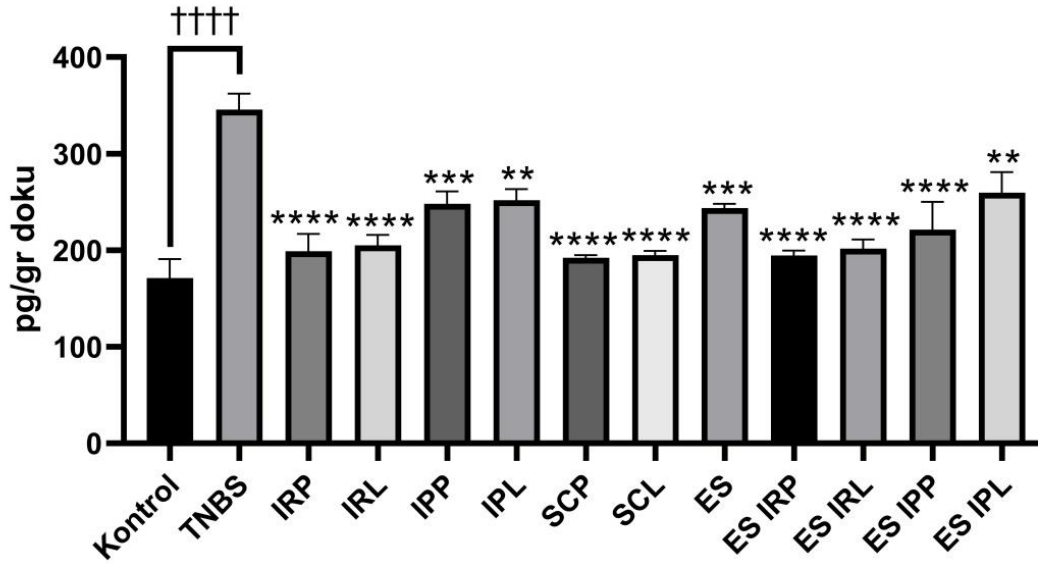


Şekil 15. Böbrek dokusunda (A) CAT düzeyi (B) SOD düzeyi (C) GPx Düzeyi

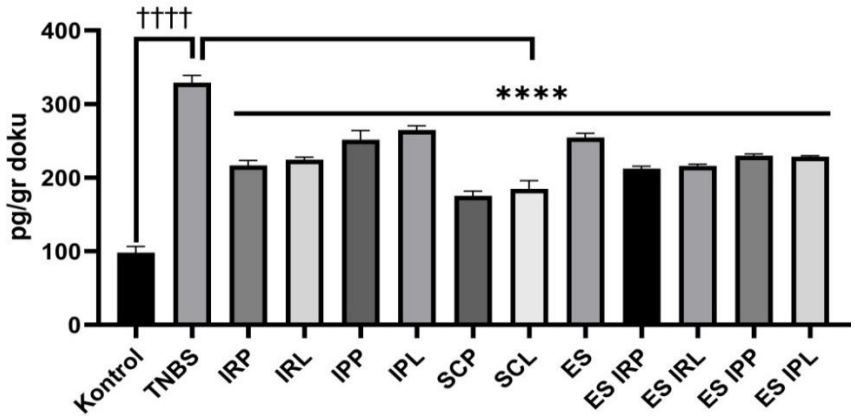
Böbrek dokusundaki TNF-α, IL1β ve IL6 seviyeleri, kontrol gruplarına kıyasla TNBS gruplarında önemli ölçüde yüksektir (ŧŧŧŧ= p<0,0001). Böbrek dokusundaki TNF-α, IL1β ve IL6 ölçümleri, tedavi gruplarında TNBS grubunda kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ve kontrole yaklaşmıştır (*= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001) (Şekil 16, 17 ve 18).



Şekil 16. Böbrek dokusunda TNF-α düzeyi

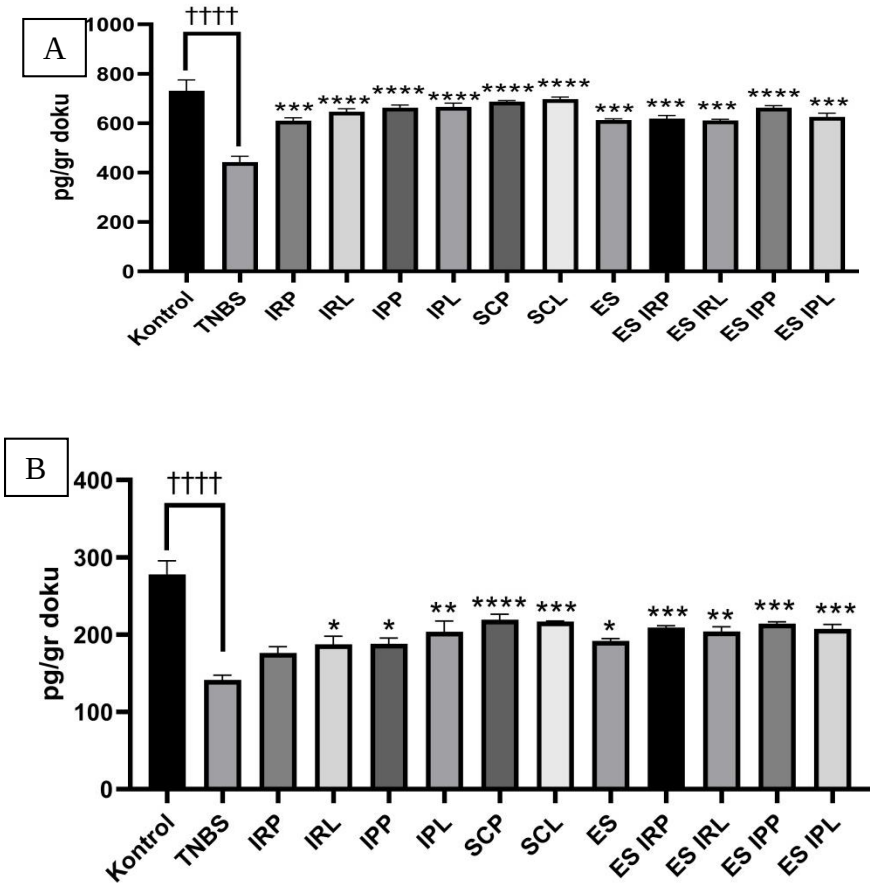


Şekil 17. Böbrek dokusunda IL1-β düzeyi



Şekil 18. Böbrek dokusunda IL6 düzeyi

Böbrek dokusundaki IL4 ve IL10 seviyeleri, kontrol gruplarına kıyasla TNBS gruplarında önemli ölçüde düşüktür (†††† = p<0.0001). Böbrek dokusundaki CAT, SOD, GPx ölçümleri, tedavi gruplarında TNBS grubunda kıyasla önemli ölçüde artmıştır ve kontrole yaklaşmaktadır (*=p<0.05; **=p<0.01, ***=p<0.001, ****=p<0.0001) (Şekil 19 A ve B).



Şekil 19. Böbrek dokusunda (A) IL4 düzeyi (B) IL10 düzeyi

TNBS ile deneysel kolit oluşturulmuş deneklerin ektraintestinal organ olarak böbrek dokusuna biyokimyasal analizler yapıldığında kısmen kolon dokusundakine benzer sonuçlar alınmıştır. Kısaca böbrek dokusunda tedavi gruplarının TNBS grubuna göre etkilerii karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluştuğu ve verilerin kontrole yaklaştığı gözlenmiştir. Fakat böbrek dokusunda CAT düzeyine IRP, IRL, ES, ES IRL tedavilerinin istatistiksel olarak anlamlı bir değişim yaparak böbrekte CAT düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme gözlenmemiştir.

Böbrek dokusunda tedavi gruplarının etkinlikleri birbiri ile kıyaslandığında MDA, MPO, CAT, GPx, TNF-α, IL1β, IL4 ve IL10 düzeylerinde istatistiksel olarak tedavi grupları arası anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

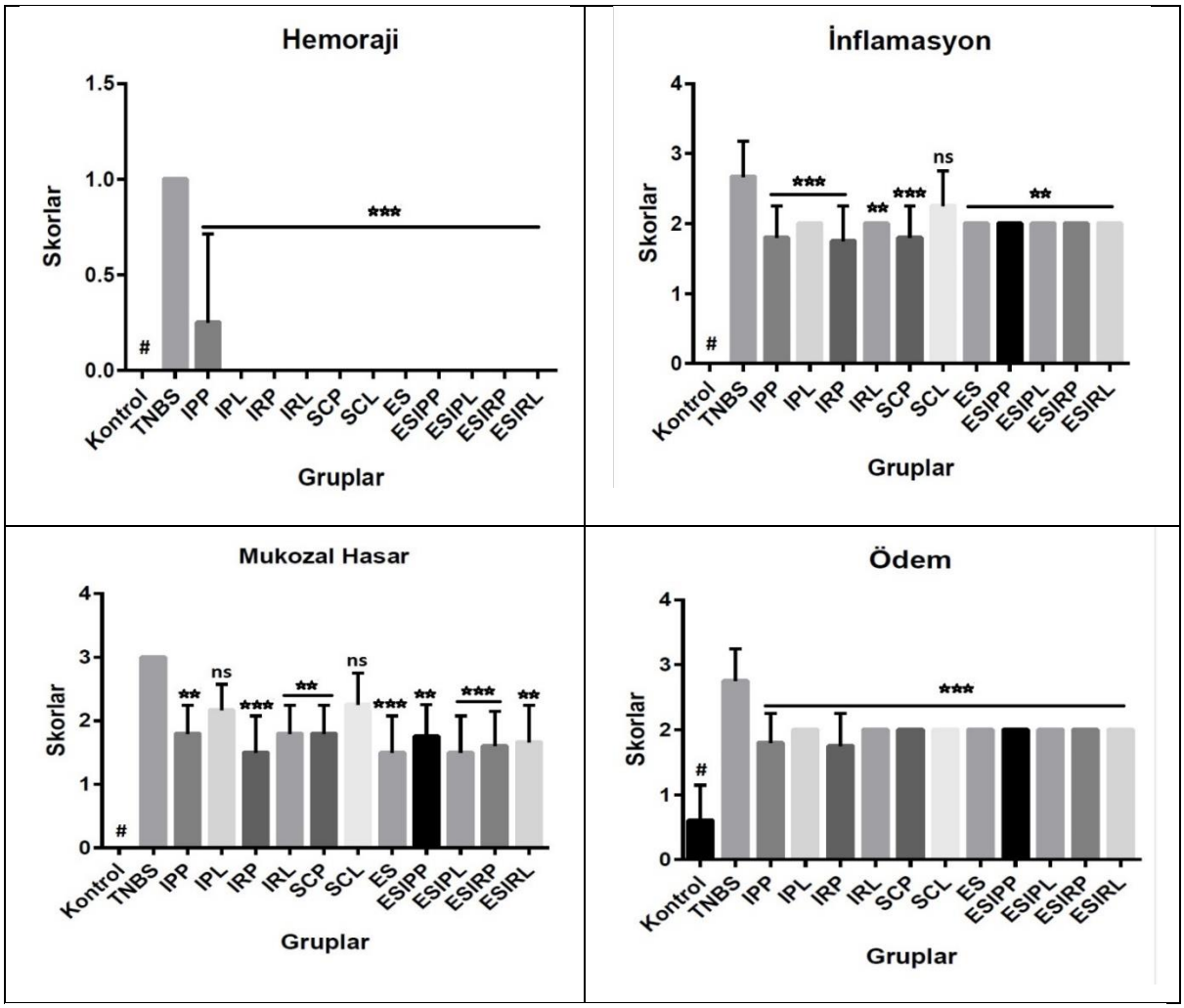
Böbrek dokusunda SOD düzeyindeki artış değerlendirildiğinde, SCP, SCL ve ES IPP grupları IRL grubundan istatistiksel olarak ($p<0.05$) daha etkili olduğu belielenmiştir. Gruplar arasında SOD sonuçlarına göre en etkisiz tedavi IRL grubunda olmuştur. Böbrekteki SOD düzeylerine göre SCP ve SCL grupları ES, ES IPP ve ES IPL gruplarından daha etkili bir tedavi oluşturmuştur.

Böbrek dokusunda IL6 düzeyi tedavi gruplarında kontrol düzeyine yaklaşmıştır. SCP grubu IPP, IPL ve ES gruplarından $p<0.0001$ düzeyinde anlamlı farklık oluştururken, ES IPP ve ES IPL gruplarından $p<0.01$ düzeyinde daha anlamlı etki oluşturmaktadır.SCL grubu ise IPP grubundan ($p<0.01$), IPL grubundan ($p<0.0001$), ES grubundan ($p<0.0001$), ES IPP ve ES IPL gruplarından ($p<0.05$) daha etkili bir tedavi oluşturmuştur. IL6 sonuçlarına göre gruplararası analizlerde SCP grubu en etkili tedavi grubu olmuştur.

Benzer şekilde, ES IRP grubu tek başına ES grubundan daha etkili olarak ($p<0.05$) kolondaki IL4 verilerini yükselterek kontrole yaklaştırmıştır.

4.3. Histopatolojik Bulgular

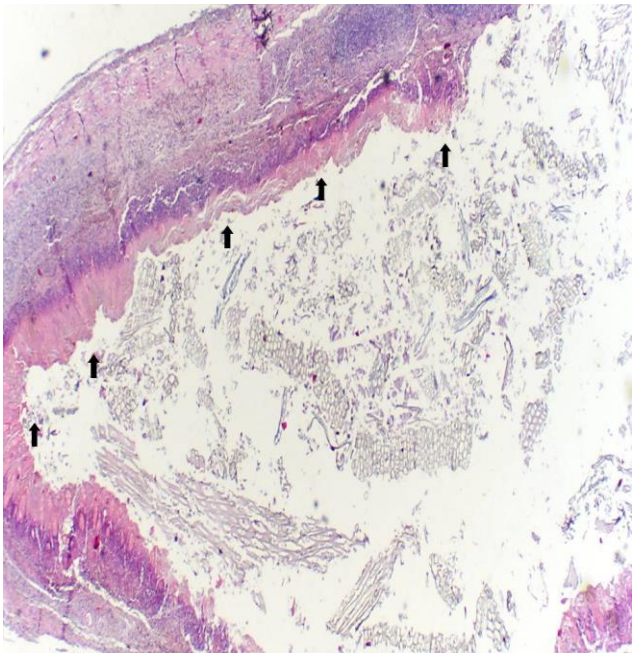
Kolon dokusunda mikroskopik skorlama yöntemine göre histopatolojik değerlendirmede TNBS grubunda hemoraji, inflamasyon, mukozal hasar ve ödem belirgin olarak görülmüştür. Tedavi edilen TNBS ile uyarılan gruplarda (IRP, IRL, IPP, IPL, SCP, SCL, ES, ESIRP, ESIRL, ESIPP, ESIPL) histolojik düzelme mevcuttur (Şekil 20).



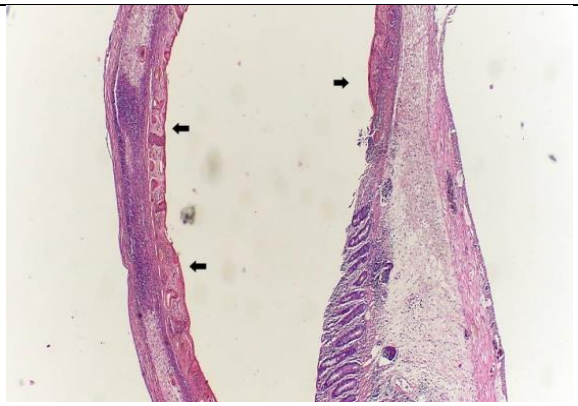
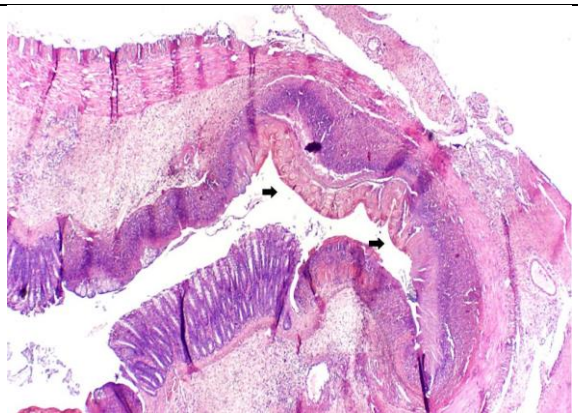
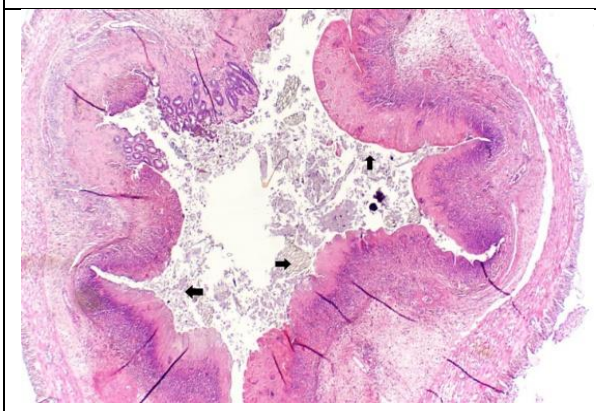
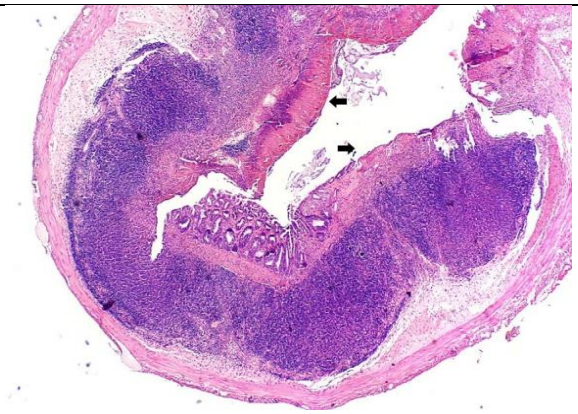
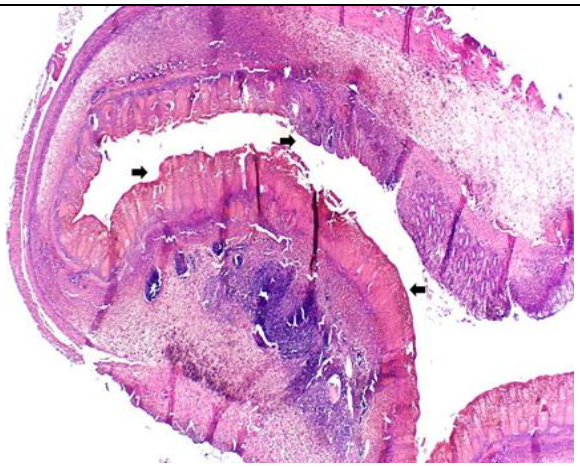
Şekil 20. Kolon dokusunda mikroskopik skorlama yöntemine göre histopatolojik değerlendirme (Kontrol grubuna göre değişimler # ile, TNBS grubuna göre değişimler * ile gösterilmiştir.)

Kontrol grubu, TNBS grubu ve diğer tedavi gruplarında kolon dokusununun histopatolojik görüntüleri Resim 13-16 arasında görülmektedir. Kontrol grubunda kolonun normal histopatolojik görüntüsü mevcuttur (Resim 13). TNBS grubunda ise hasarlı kolon mukozası görülmektedir (Resim 14). Tedavi gruplarında ise TNBS grubuna göre kolondaki düzelmeler izlenmektedir (Resim 15 ve 16).

Resim 13. Kontrol grubuna ait kolon dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme).

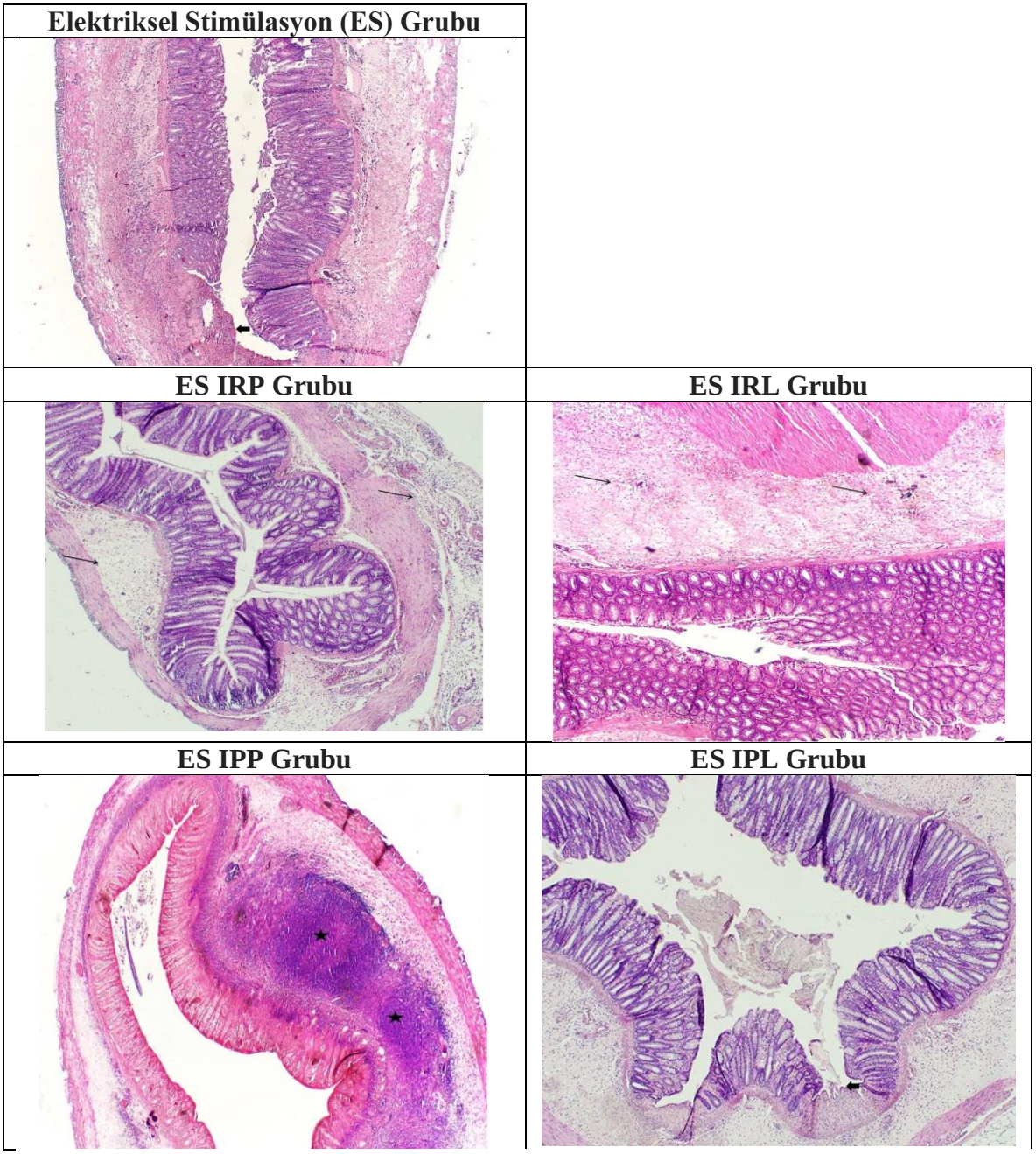


Resim 14. TNBS grubuna ait kolon dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme). Kolon mukozasında yoğun mukozal hasar/nekroz (skor 3) kalın oklar ile gösterilmektedir.

IRP Grubu	IRL Grubu
	
IRP Grubu	**IRL Grubu**
	
SCP Grubu	**SCL Grubu**
	

Resim 15. IRP, IRL, IPP, IPL, SCP ve SCL gruplarına ait kolon dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme; mukozal hasar /nekroz kalın oklarla gösterilmiştir).

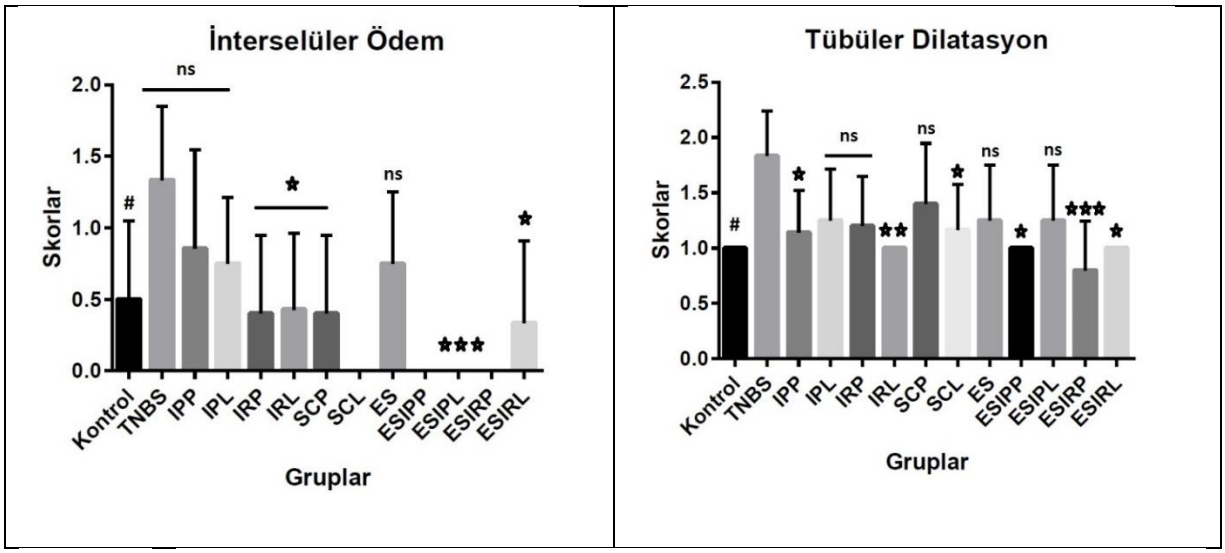
Resim 15’de: IRP, IRL, IPP ve IPL gruplarında kolon mukozasında histopatolojik incelemede mukozal hasar /nekroz görülmüş ve skor 2 olarak tanımlanmıştır. Kolon mukozasında mukozal hasar / nekroz SCP grubunda skor 1 ve SCL grubunda ise skor 2 olarak değerlendirilmiştir.



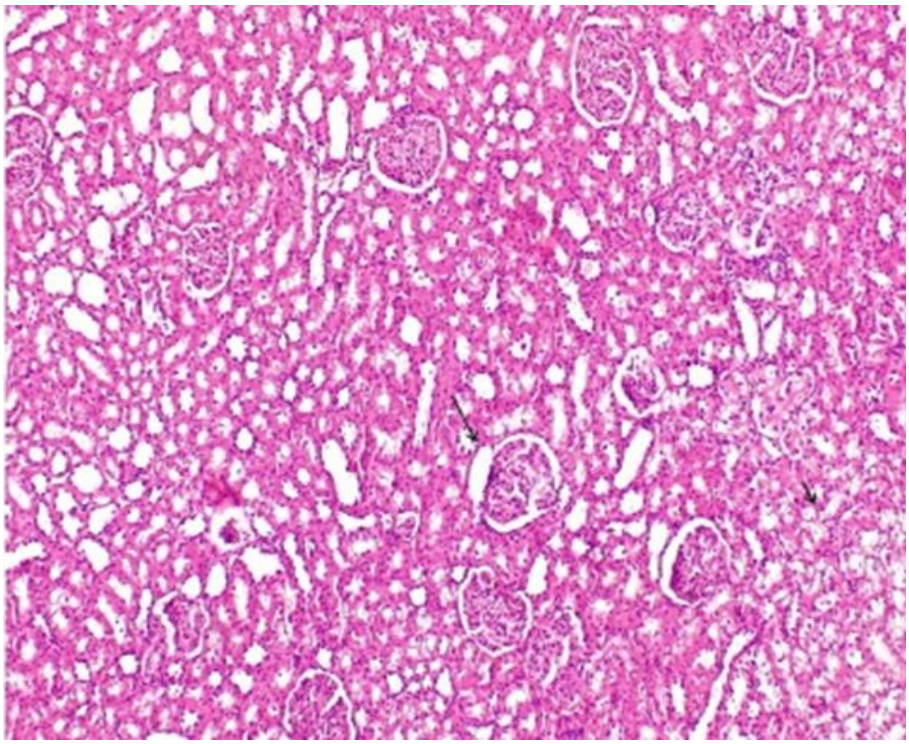
Resim 16. ES, ES IRP, ES IRL, ES IPP ve ES IPL gruplarına ait kolon dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x40 büyütme; mukozal hasar/nekroz kalın ok ile; ödem ve kronik inflamasyon uzun ok ile; submukozal kronik inflamasyon yıldız ile gösterilmektedir.).

Resim 16'da: ES grubunda kolon mukozasında mukozal hasar/nekroz (skor 1) gözlenmiştir. ES IRP ve ES IRL gruplarında kolon mukozasında ödem (skor 2) ve kronik inflamasyon (skor 1) /nekroz (skor 2) gösterilmektedir. ES IPP grubunda kolon mukozasında submukozal kronik inflamasyon (skor 2) belirlenmiştir. ES IPL grubunda kolon mukozasında fokal mukozal hasar/ nekroz (skor 1) gözlemlenmiştir.

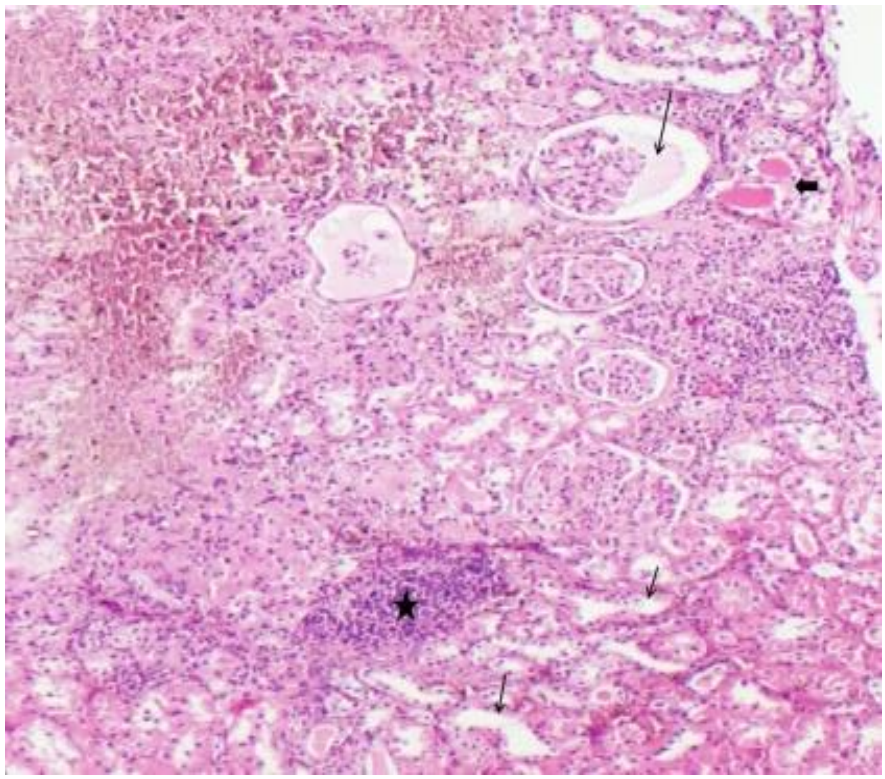
TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde ekstraintestinal belirtilerin görüldüğü böbrek dokusu histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede TNBS grubunda böbrek dokusunda interselüler ödem ve tubüler dilatasyon kontrole göre belirgin olarak görülmüştür. Tedavi edilen TNBS ile uyarılan grupların bazılarının böbrek dokularında histopatolojik düzelmeler gözlenmiştir (Şekil 21). Burada ES uygulamasının TNBS uygulaması sonucu oluşan deneysel kolit sonucu böbrek dokusunda hem interselüler ödem hem de tübüler dilatasyon oluşumuna etkileri incelendiğinde TNBS grubuna göre anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir. TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde böbrek dokusundaki histopatolojik değişiklikler Resim 18-20'de görülmektedir.



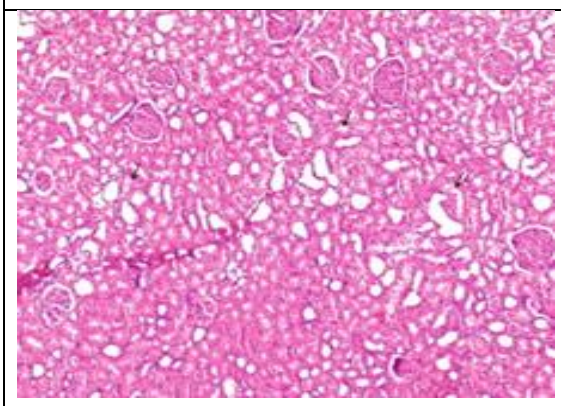
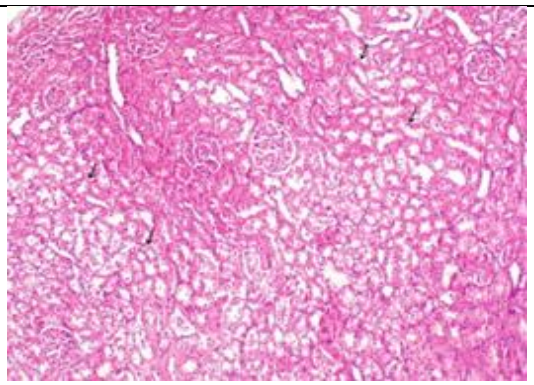
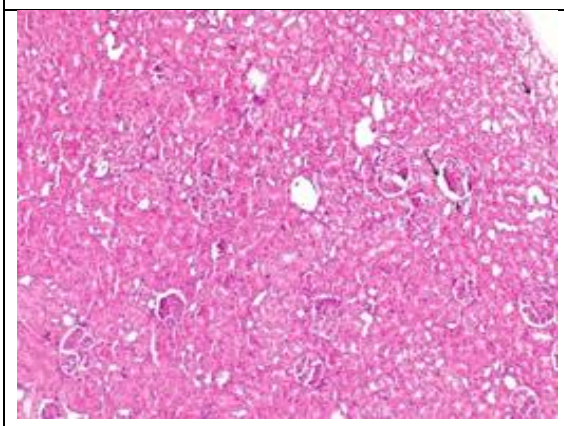
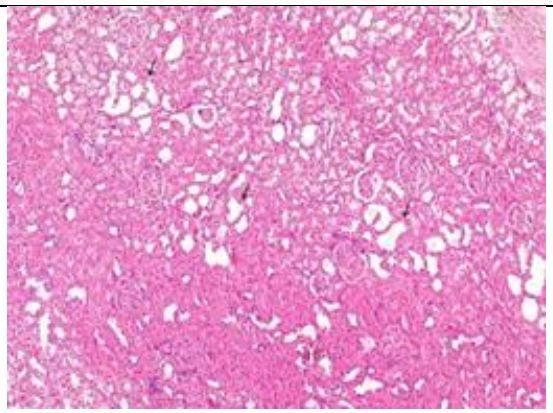
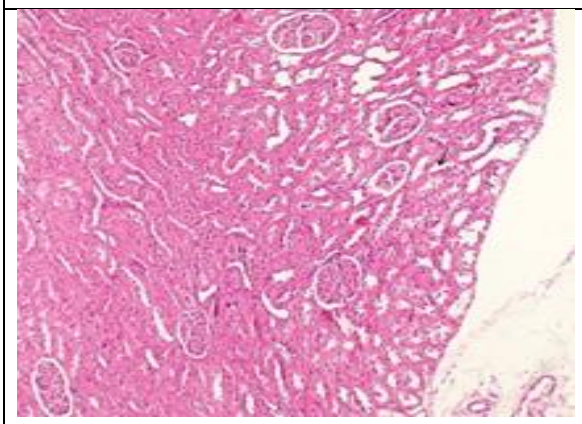
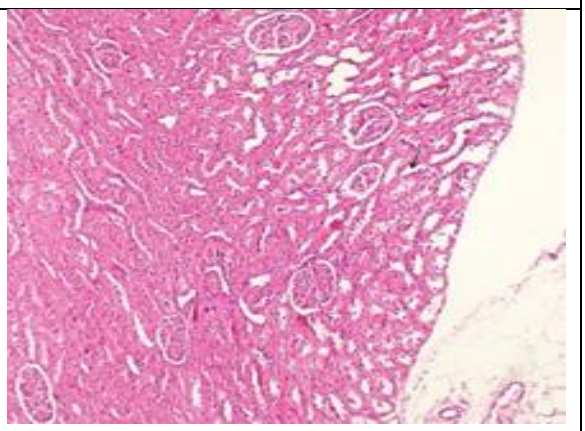
Şekil 21. Böbrek dokusunda mikroskopik skorlama yöntemine göre histopatolojik değerlendirme (Kontrole göre değişimler # ile, TNBS grubuna göre değişimler * ile gösterilmiştir)



Resim 17. Kontrol grubuna ait böbrek dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama – x100 büyütme). Hafif tubuler dilatasyon kısa ok ile gösterilmektedir.

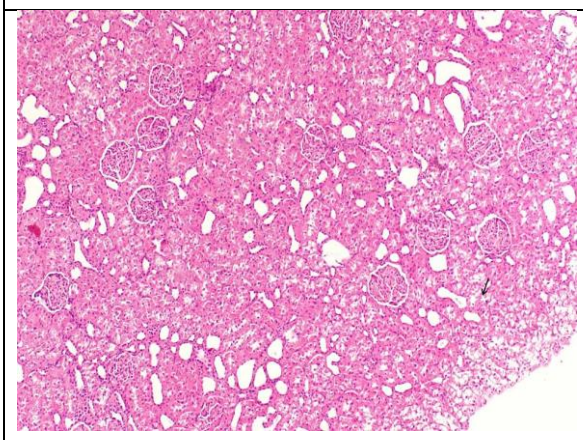


Resim 18. TNBS grubuna ait böbrek dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama – x100 büyütme). Glomerüler ödem uzun ok ile, tubuler dilatasyon (skor 2) kısa ok ile ve interstisyel kronik inflamasyon yıldız işaretiyle gösterilmektedir.

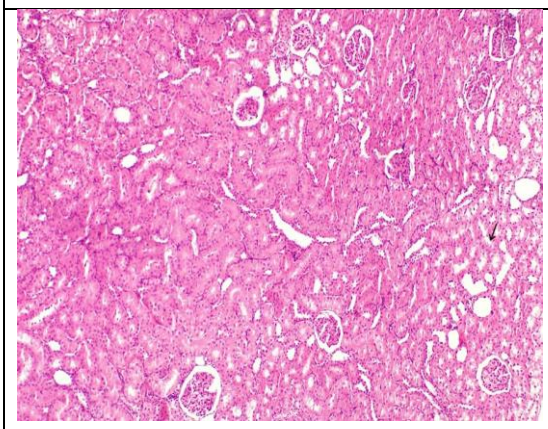
IRP Grubu	IRL Grubu
	
IPP Grubu	**IPL Grubu**
	
SCP Grubu	**SCL Grubu**
	

Resim 19. IRP, IRL, IPP, IPL, SCP ve SCL gruplarına ait böbrek dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x100 büyütme; Tübüler dilatasyon kısa ok ve glomerüler ödem uzun ok ile gösterilmektedir.).

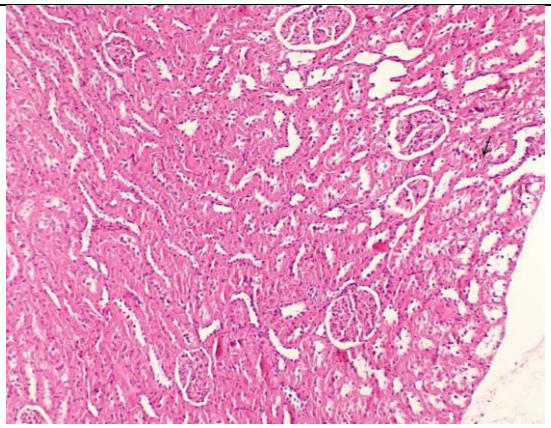
Elektriksel Stimülasyon (ES) Grubu



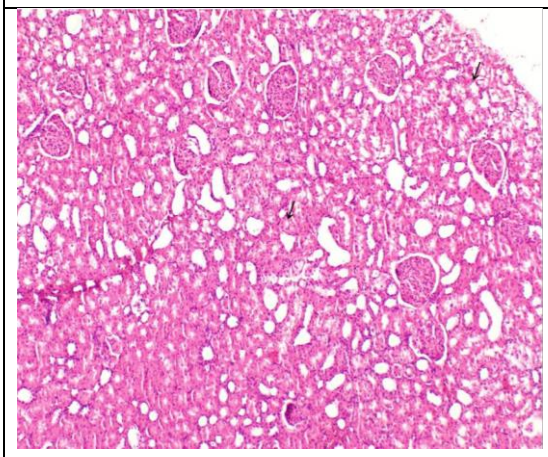
ES IRP Grubu



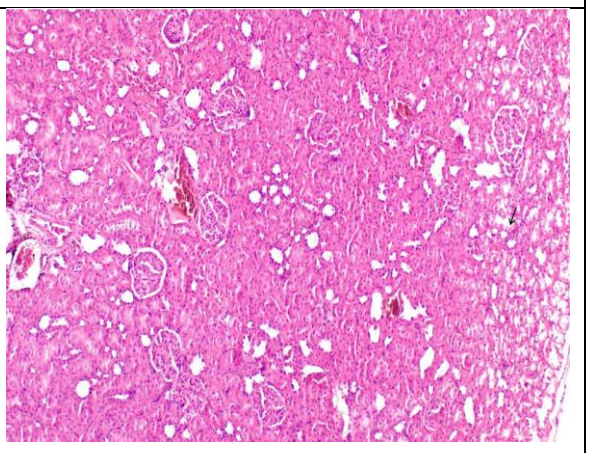
ES IRL Grubu



ES IPP Grubu



ES IPL Grubu



Resim 20. ES, ES IRP, ES IRL, ES IPP ve ES IPL gruplarına ait böbrek dokusunun histopatolojik özellikleri (HE boyama - x100 büyütme; Tübüler dilatasyon kısa ok ile gösterilmektedir).

Kontrol grubunun böbrek dokusunun histopatolojik incelenmesinde hafif tubuler dilatasyon belirlenmiştir (Resim 17). TNBS ile deneysel kolit oluşturulmuş deneklerin böbrek dokularında uygulanan tedavilere bağlı oluşan histopatolojik değişikler Resim 18, 19 ve 20'de görülmektedir. Resim 18'de TNBS grubunun böbrek dokusunda glomerüler ödem, tubuler dilatasyon (skor 2) ve interstisyel kronik inflamasyon gözlemlenmiştir. IRP ve IRL gruplarında böbrekte oluşan tübüler dilatasyon sırasayla skor 1 ve skor 2 olarak tanımlanmıştır. IPP grubunda böbrekteki glomerüler ödem ve tubuler dilatasyon (skor 1) gözlenirken, IPL grubunda ise böbrekte tubuler dilatasyon (skor 2) görülmektedir. SCP ve SCL gruplarında böbrekteki tübüler dilatasyon sırasıyla skor 2 ve skor 1 olarak tanımlanmıştır. Elektriksel stimülasyon içeren gruplarda histopatolojik inceleme sonucu tübüler dilatasyon skor 1 olarak tanımlanmıştır (Resim 20).

5. TARTIŞMA

Bağışıklık sistemimiz her gün çok sayıda endojen ve eksojen uyaranlara karşı savunma ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu nedenle proinflamatuar ve anti-inflamatuar faktörler arasında ince bir denge gerektirir. Böylece sistem, bağışıklığın aşırı tepki vermesi veya bağışıklık yetersizliği yönünde eğilir. Bugüne kadar gerek inflamatuar bağırsak hastalıkları, gerekse alerji ve otoimmün hastalıklar gibi bağışıklık sisteminin aşırı tepki verdiği hastalıkların sayısındaki artışa rağmen, ilaçlar çoğunlukla yan etkilerle birlikte kullanılmaktadır. Otoimmün hastalıklarda çoğunlukla yan etki açısından zengin uzun süreli ilaçlar reçete edilmektedir. Hastalar yeni, alternatif anti-inflamatuar ilaçlar aramaktadır. İBH şimdiye kadar yapılan klasik tedavinin içeriğini büyük ölçüde medikal yaklaşım tercih edilmektedir. Medikal tedavinin başarısız olduğu ve ilerleyen durumda cerrahi yapılmaktadır. İBH son yıllarda immün supresif ve biyolojik ajanların kullanılmasına rağmen yükselme eğilimindedir. İBH hastalıklarında yaygın olarak kullanılan medikal tedaviler, örneğin akut alevlenmeleri tedavi etmek için kullanılan kortizonu içerir ancak bu ilaçların uzun vadede çok yan etkisi olduğu gibi gerçek anlamada tedavide beklenen başarıyı göstermemektedir. İBH tedavisi için TNF-α alfa blokerleri gibi yeni ilaçlar onaylanmış olmasına rağmen, kronik bağırsak iltihabını tamamen iyileştirmek nadiren mümkün olmuştur. İBH hastaları uzun süreli ilaç tedavisine rağmen düzenli alevlenmeleri ve başka rahatsızlıkların ortaya çıkabileceğine kabul etmek zorundadır. Kullanılan ilaçların yan etkileri de küçümsenmeyecek derecede fazladır. Kısacası mevcut tedavi yaklaşımının beklenen başarıyı göstermediği görülmüştür. (Chong ve diğerleri, 2019; Lee ve diğerleri, 2018; Nazlıkul ve Bilgin, 2022). Anti-inflamatuar iyileştirme yöntemlerinde bir paradigma değişikliğine gitmek gereklidir ve bu çalışmamızda nöralterapi ve Geleneksel Çin tıbbındaki akupunktur uygulaması bir şekli olan elektriksel stimülasyonun bir seçenek olarak araştırılmıştır.

Nöralterapi, organizmanın organik ve organik olmayan lokal veya genel hastalıklarında, vejetatif sinir sisteminin afferent ve efferent yollarının, enterik sinir sisteminin, ve kısacası vejetatif sinir siteminin hem sempatik hem de parasematik ayağında önemli yer alan vagus disfonksiyonlarında lokal anestezik enjekiyonu ile uyarılması veya uyarının engellenmesiyle, bozulmuş doku ve organ perfüzyonunun yeniden regülasyonunu

sağlayan tedavinin adıdır (Fischer, 2020; Nazlıkul, 2015). Nöralterapi ve akupunktur, tüm vücudu değerlendiren ve anamnestik kriterlere göre yaklaşım sağlayan uygulama metotlarıdır (Eraltan ve Nazlıkul, 2002; Nazlıkul, 2015). Çalışmamızda bütüncül ve kişiye özgün olan bu hususlar gözönünde bulundurularak Batı araştırmaları ve Çin tıbbının kombinasyonu olan nöralterapi ve Mide 36 noktasına elektriksel stimülasyon uygulamasının İBH tedavisinde etkisini gözlemek için TNBS ile sıçanlarda oluşturulmuş deneysel kolit modeli seçilmiştir.

İBH için bahsedilen tüm tedavi alternatifleri, anti-inflamatuar sinyal yollarıyla bağlantılı olarak araştırıldığında, hem nöralterapi hem de akupunktur çalışmalarının sempatik tonus artışana neden olan endojen ve eksojen uyaranlarına etki ederek tedavi edici alternatif olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda nöralterapi ve akupunktur uygulaması olan elektriksel stimülasyon kullanırak anti-inflamatuar etki gözlenmiştir.

Nöralterapi de kullanılan lidokain ve gerekse prokainin sinir hücresi duvarlarını stabilize etmeye yardımcı olduğu gibi aynı zamanda damarlardaki kan dolaşımını arttırmaktadır (Fischer, 2019). Bu araştırmamızda gerek lidokain ve gerekse prokain enjeksiyonunun İBH başta olmak üzere ve inflamasyonu önleyici bir etkiye sahip olduğu TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde göstermektedir.

İBH intestinal ve ekstraintestinal belirtileri ile hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. Erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Tedavide kullanılan geleneksel tedaviler pahalıdır ve hastalarda değişken yanıtlar ile ciddi yan etkiler oluşturdukları için farklı tamamlayıcı ve düzenleyici tıp ilaçlarına yönelim artmıştır. İBH tedavisinde klinikte nöralterapi bütünsel yaklaşımı uygulanmaktadır ve hastaların yaşam kalitesi artmakta, hastaların prognozunda düzelme gözlenmektedir (Nazlıkul ve Bilgin 2022). Bu araştırmada İBH tedavisinde klinikte prokain veya lidokain ve/veya elektriksel stimülasyon kullanımı ile gözlenen etkiler, TNBS ile oluşturulmuş sıçanlardaki deneysel kolit modelinde prokain veya lidokain ve/veya elektriksel stimülasyon uygulaması ile biyokimyasal ve histopatolojik olarak gösterilmiştir.

Araştırmamız nöralterapi yaklaşımı ile yapılan lokal anestezik enjeksiyonları sorunun kaynağına yönelik bir tedavi seçeneği olacağını gözlemlendi. Daha geniş kapsamlı ve nöralterapi de ön görülen tüm protokollün kullanılması ön görülün tedavideki başarıyı artıracaktır. Örneğin nöralterapide İBH rutinde kullanılan stellat gangliyon blokunun bedenimizde yer alan inflamasyon hastalıklarında, bedenimizdeki multisistem

hastalıklarında, bedenimizde kısa süre içinde regülasyonu düzenleyebildiğini ve kan basıncını, hipertiroidizm, hiperinflamasyonda ve diğer hastalıkları üzerinde tedavi edici etkiye sahip olduğunu ayrıca bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalardan yola çıkarak, stellat gangliyon bloklarının kronik ülseratif kolitin tedavisinde de rol oynayabileceğini düşünülmüştür. Fischer ve diğerlerinin (2022) yaptığı çalışmaları sonucunda stellat gangliyon bloğu uygulamasının kronik ülseratif kolitte tedavi etkinliğini arttırdığını, hastalarda klinik semptomları hafiflettiğini ve inflamatuvar faktörlerin seviyesini azalttığını belirlenmiştir. Araştırmamız planlanırken stellat gangliyon blokajının tedavinin etkinliğini arttıracağı düşünülmesine karşın, deney hayvanı modelinde bu uygulamanın yapılma zorluğu nedeniyle gerçekleştirilememiştir.

İnflamatuar bağırsak hastalığı gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, kronik inflamasyonla seyreden ve nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık, çevresel faktörler, bağırsak bariyer fonksiyonunun düzensizliği ve immünolojik anomalilerle ilişkilendirilen kronik sistemik bir hastalıktır (Nazlıkul ve Bilgin, 2022). İBH'da proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, IL1β, IL6, IL8, IL12, INFγ) ve reaktif oksijen moleküllerinin (MDA) üretimi ve salınımdaki artış ile karakterizedir. Bununla birlikte İBH'da anti-inflamatuar sitokinler (IL4 , IL 10, IL11, IL13) ile doku antioksidan düzeylerinde (SOD, CAT, GSH, GPX) azalma gözlenmektedir (Nazlıkul, 2015). Bu çalışmamız sonucunda TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde TNBS grubunda oksidatif stress belirteçleri olan MDA ve MPO ile proinflamatuar yanıtta görev alan TNF-α, IL1β ve IL6 düzeylerinde artış gözlenirken, antioksidan savunma mekanizmasında görev alan SOD, CAT ve GPx düzeyleri ile anti-inflamatuar yanıtta rol alan IL4 ve IL10 sitokin düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır.

Hastalığın tedavi seçenekleri arasında beslenme, ilaç veya cerrahi müdahaleler yer almasına karşın nöralterapi, elektroakupunktur, bitkisel ilaç tedavileri gibi yeni tedavi yaklaşımları ile tamamlayı tedavi yöntemlerine ilgi giderek artmaktadır (Gilardi ve diğerleri, 2014; Nazlıkul, 2020). Nöralterapi düşük konsantrasyonda lokal anestezikler (prokain veya lidokain) enjeksiyonu ile vejetatif sinir sisteminin uyarılmasıyla regülasyonu sağlamayı amaçlıyan bir tedavi şeklidir (Nazlıkul ve Bilgin, 2022). Daha önce yapılan bir çalışmada lokal ya da sistemik lidokain uygulamasının TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolitte etkili olduğu bildirilmiştir (McCafferty ve diğerleri, 1994). Fakat lokal anesteziklerin koliti tedavi edici etkisi ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Deneysel kolit modelinde lidokain çalışması

kısıtlı sayıda bulunmaktadır (McCafferty ve diğerleri, 1994; Chevalier ve diğerleri, 2004). Nöralterapide kullanılan prokaine ait deneysel kolit çalışması literatürde bulunmamaktadır.

İBH tedavisindeki nöralterapide kullanılan lokal anestezik olan prokain ve lidokainin etkinliği bu araştırma ile TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde gösterilmiştir. Duman ve diğerleri (2010) deneysel kolit modelinde bir lokal anestezik olan levobupivakainin 7 gün 10 mg/kg intrarektal uygulamasının anti-inflamatuar etki ile serum IL6 düzeyini azaltmasına karşın TNF-α düzeyinde ve kolon dokusunda mikroskobik iyileşme göstermediğini bildirmiştir. TNBS ile uyarılmış kolit modelinde, bir başka lokal anestezik olan bupivakainin, 10 mg/kg olarak 3 gün intrakolonik uygulamasınında istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde MPO aktivitesini azalttığı ve kolondaki hiperemi ve nekroza etki etmediği bildirilmiştir (Chevalier ve diğerleri, 2004). Bu sonuçlar nöralterapi uygulamalarında kullanılmayan lokal anesteziklerin deneysel kolit modelinde etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızda nöralterapide kullanılan lokal anestezikler olan prokain ve lidokain tercih edilmiştir.

Nöralterapide kullanılan lokal anesteziklerin (prokain ve lidokain) farmakolojik ve sempatik etkileri dokulara kan akışını artırır ve inflamasyonu azaltır. Nöralterapi uygulamaları doku hipoksisini düzenleyerek ve inflamasyonu azaltarak ağrının giderilmesinde önemli rol oynarlar. Hastalarda gerek inflamasyonun azaltılması ve ağrının giderilme süresi, lokal olarak anestezinin etki süresinden çok daha uzundur. İnflamasyon ve ağrı sempatik sinirin katılımı olmadan gelişmez (Schaibel, 2014). Nöralterapide gözlenen etki sadece lokal anesteziklerin farmakolojik özelliğinden ziyada eş zamanlı olarak hipoksiyi ortadan kaldırdığından farmakolojik yarılanma özelliğinden daha uzun sürmektedir. Ağrı ve inflamasyon bağımsız uyaranlar değildir ve bunu ilişkilendiren sistem sempatik sinir sistemidir (Elmacıoğlu ve diğerleri, 2022). Araştırmamızda da benzer şekilde kronik inflamasyonun belirteçlerinin arttığı klinik tablo olan deneysel kolit modelinde, nöralterapi uygulaması ile inflamasyondan sorumlu proinflamatuar sitokinlerde azalma ve anti-inflamatuar sitokinlerde de artış gözlenmiştir.

Chevalier ve diğerleri (2004) 10 mg/kg /gün subkutan lidokain uygulamasının TNBS ile uyarılmış deneysel kolit modelinde kolonda makroskopik hasara ve MPO düzeyine anlamlı bir etki göstermediği bildirilmiştir. Bu sebeple araştırmada subkutan prokain veya lidokain ile elektriksel stimülasyon uygulamaları Mide 36 akupunktur noktasına uygulanmıştır ve tedavi edici etkinlik biyokimyasal ve histopatolojik olarak gösterilmiştir.

McCafferty ve diğerleri (1994) deneysel kolit modelinde 10 mg/kg lidokain uygulamasının kolitte etkili doz olduğunu ve subkutan uygulamanın intrarektal uygulamaya göre daha az etkili olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde 10 mg/kg lidokain dozu kullanılmıştır. Bu doza benzer etki göstermesi için 10 mg/kg prokain dozu seçilmiştir. Ayrıca kolondaki biyokimyasal ve histopatolojik uygulamalarda en etkili uygulamanın intrarektal uygulama olduğu görülmüştür.

TNBS ile uyarılmış kolit modelinde sıçanlara intrakolonik lidokain (1, 3 ve 10 mg/kg) uygulaması (3 gün) doza bağlı olarak kolondaki makroskopik hasarı ve MPO aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, lidokainin (10 mg/kg/gün) 3 gün uygulamasının TNBS ile uyarılmış plazma ekstravazasyonunu azalttığını görülmüştür ve bu etkinin lidokainin membran stabilize ve sinir bloke edici etkilerine bağlı olduğu belirtilmiştir (Chevalier ve diğerleri, 2004). Çalışmamızda 10 mg/kg lidokain ve prokain ilaç dozu kullanılmıştır ve makroskopik hasarda düzeltme ve kolitte artmış olan MPO aktivitesinde azalma görülmüştür.

Chevalier ve diğerleri (2004) TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde 10 mg/kg lidokain uygulamasının etkili olduğunu belirtirken 10 mg/kg bupivakain uygulamasının etkili olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda nöralterapi uygulamalarında kullanılan lidokain ve prokain kullanılarak etki gösterilmiştir.

Elektriksel stimülasyon ile TNBS ile deneysel kolit modeli oluşturulmuş sıçanlarda Mide 36 ve Mide 37 akupunktur noktalarının uyarılması ile kolon inflamasyonunun ciddiyetini, visseral hipersensitiviteyi ve kolitli sıçanların arka ayaklarındaki hiperaljiyi azalmaktadır (Lv ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda ise TNBS ile deneysel kolit oluşturulmuş deneklerin Mide 36 noktalarına bilateral olarak elektriksel stimülasyon uygulandığında benzer sonuçlar deneklerde gözlenmiştir.

Mide 36 noktasına uygulanacak elektriksel stimülasyonun serum TNF-α konsantrasyonu ile kolonik TNF-α mRNA ekspresyon düzeyini azaltmasıyla kolonik myeloperoksidaz aktivitesi düşürerek ve kolon inflamasyon hasarını hafiflettiği ve ülseratif kolitte tedavi edici etki gösterdiğini bildirilmiştir (Tian ve diğerleri, 2003). Bu araştırmada ülseratif kolit patagonezinde TNF-α'nın anahtar inflamatuar mediyatör olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda da TNBS grubunda artmış olan TNF-α değerlerinde uygulanan tedavi ile anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir. Elektriksel stimülasyon ve intrarektal prokain grubunda, deneklerin kolon dokusundaki TNF-α değerinde diğer

gruplara göre daha anlamlı olarak azalma gözlenmiştir. Deneysel kolit modelinde elektriksel stimülasyon ile nöralterapinin birlikte uygulandığı çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki ilk sonuçlardır.

TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde, Mide 36 noktasına uygulanan elektriksel stimülasyon sonucu, kolon dokusundaki makroskopik ve mikroskobik lezyonlarda düzelme, kolonda MPO ve plazmada proinflamatuar sitokinler olan TNF-α, IL1β ve IL6 düzeylerini azalma gözlenmiştir (Jin ve diğerleri, 2019). Bu sonuç elektriksel stimülasyonun vagal aktiviteyi upregule ve sempatik aktiviteyi downregüle ederek sempatovagal dengenin düzelmesini işaret etmektedir. Kısaca elektriksel stimülasyonun proinflamatuar sitokinleri, vagal sinir stimülasyonunda olduğu gibi otonomik mekanizmaların aktivasyonuyla inhibe etmektedir. Çalışmamızda da benzer sonuçlar alınmıştır.

Sıçanlarda kolit oluşturulduktan 12 ve 36 saat sonra iki taraflı olarak Kalın Bağırsak 4 ve Mide 36 noktaları uyarılmış (2 Hz, 0,05 ms, 2V, 20 dakika) ve deneklerin kolon mokozası kolit oluşturulduktan 3 gün sonra incelendiğinde elektriksel ostimülasyon uygulamasının kolondaki mokraskopik hasarı ve MPO düzeyini azalttığı bildirilmiştir (Kang ve diğerleri, 2004). Çalışmamızda 4,56 Hz puls şeklinde günde 10 dakika olmak üzere 3 gün süreyle bilateral olarak Mide 36 noktasına elektriksel stimülasyon ve/veya prokain veya lidokain uygulanmıştır. Elektriksel stimülasyon uygulanan grupta kolonda MPO düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.0001$) ve kolondaki mikrokopik skorlamada hemoraji, inflamasyon, mukozal hasar ve ödemde anlamlı bir düzelme gözlenmiştir..

Mide 36 noktasına TNBS ile kolit oluşturulmadan 1 saat önce ve kolit oluşturulduktan 24 ve 48 saat sonra uygulanan 20 dakika elektriksel stimülasyon (darbeli kare dalga, 100 Hz, 1 mA, 1 saniye) uygulaması kolonda MPA aktivitesini, MDA konsantrasyonunu, IL1β konsantrasyonunu ve iNOS ekspresyonunu azaltırken IL10 konsantrasyonunu arttırmaktadır (Goes ve diğerleri, 2014). Bu durum elektriksel stimülasyonun immün düzenleyici ve antioksidatif özellikleriyle IL10 düzeyini arttırırken iNOS ve inflamastuar mediatör olan IL1β düzeyini azaltmaktadır. Çalışmamızda üç gün süresince uygulanan elektriksel stimülasyon uygulaması sonucu MPO, MDA, IL1β ve IL10 düzeyleri açısından benzer sonuçlar alınmıştır.

Oksidatif stres ve takip eden lipid peroksidasyonu bağırsak mukoza bariyerinin bütünlüğünü bozması ve inflamatuar mediatörleri aktive etmesi bir çok çalışmada kolon

MDA düzeyinde artışa neden olmuştur (Şirinyıldız ve Cesur, 2022; Ferrat ve diğerleri, 2019; Ek ve diğerleri, 2014; Zhu ve diğerleri, 2019). Uygulanan antioksidan yada antiinflamatuar tedaviler sonucu ülseratif kolit olan sıçanlarda MDA düzeyi azalmaktadır. Çalışmamızda benzer sonuçlar prokain veya lidokain ve/veya elektrostimülasyon uygulaması ile gözlenmiştir.

İBH'da nötrofillerde bulunan bir lizozomal protein olan MPO hastalık durumunu değerlendirmek için geçerli bir biyobelirteç görevi görebilmektedir. İBH'da doku MPO değeri arttarken, tedavi etkinliğini ölçerken MPO seviyeleri yanıtın kalitesinin göstergesidir (Hansberry ve diğerleri, 2017). Deneysel kolit modelinde lidokain, gadolinium klorür, berberin klorür, vb ajanlar artmış MPO seviyesini dramatik olarak düşürmektedir (McCafferty ve diğerleri, 1994; Ferrat ve diğerleri, 2019; Zhu ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda benzer sonuçlar prokain veya lidokain ve/veya elektrostimülasyon uygulaması ile gözlenmiştir.

İBH patogenezinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki denge bozulmuştur. Antioksidan özelliği olan SOD, CAT ve GPx hücreleri oksidan hasardan koruyan bağışıklık sistemi mekanizmalarıdır. Literatürdeki deneysel kolit modeliyle ilgili birçok çalışmada SOD, CAT ve GPx düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Uygulanan çeşitli ajanların etkisiyle deneklerden azalan hücresel aktioksidan özelliği belirgin olan GSH, CAT ve SOD seviyelerinde artış gözlenmiştir (Chaudhary ve diğerleri, 2017; Amirshahrokhi, 2019; Şirinyıldız ve Cesur, 2022; Hong ve diğerleri, 2022). Çalışmamızda tedavi gruplarında kolon SOD, CAT ve GPx aktiviteleri TNBS grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

TNF-α hücre çoğalması, sağkalım ve ölüm gibi birçok süreçte görev alan bir proinflamatuar sitokindir. Ayrıca, siklooksijenaz-2 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz gibi birçok inflamatuar yolağınn düzenlenmesiyle ilişkilidir. Bu nedenle TNF-α primer inflamatuar sitokin olup, IBH patogenezi içinde önemli rol oynar. İBH hastalarının mukozada ve lamina propriada yükselen TNF-α doku seviyeleri, mukozal immün hücrelerin düzensizliği ve doku hasarı ile ilişkilidir (Gareb ve diğerleri, 2020). Çalışmamızda, intrarektal prokain ve intrarektal lidokain gruplarında kolit grubuna kıyasla TNF-α seviyesi kolon dokusunda sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.01$ olacak şekilde azaldığı ve kontrol grubuna yaklaştığı görülmektedir. Benzer şekilde intrarektal prokain ve intrarektal lidokain gruplarında IL1β ve IL6 seviyeleri de kontrol grubuna yaklaşmıştır. Elektriksel stimülasyon gruplarında da benzer sonuçlar gözlenmiştir.

İnsan kan örneğinde lipopolisakkarit ile uyarılmış lökositlerde lokal anesteziklerin (23 örnekte) TNF-α sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Burada nöralterapide kullanılan prokain TNF-α sekresyonunu başlangıç değerlerinin %67,1'ine düşürürken ve lidokain ise %68'ine düşürdüğü belirlenmiştir. Sonuçta bu ajanların aşırı bağışılık reaksiyonları ve kronik inflamasyonda etkili ilaç olacağı bildirilmiştir (Weinschenk ve diğerleri, 2022). Çalışmamızda prokain veya lidokain uygulaması sonucu kronik bir inflamasyon olan İBH'nın deneysel modeli olan TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde de prokain ve ya lidokain uygulamalarıyla benzer şekilde TNF-α inhibe edildiğinden kolonda TNF-α düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma gözlenmiştir.

IL10 sitokini özellikle mukozal immün sistem üzerinde çok önemlidir. IL10 sitokin eksikliğinde yardımcı T hücreleri (TH1) aracılı intestinal inflamasyon geliştiği gösterilmiştir. IL10, TH hücrelerin aktivitesini arttırmak suretiyle TNF-α, IL1β, IL6 ve IL8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak anti-inflamatuvar etkiyi oluşturmaktadır (Lee ve diğerleri, 2018). Çalışmamızda kolon dokusunda anti-inflamatuar sitokin olan IL4 ve IL10 düzeyleri tedavi gruplarında TNBS grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0.0001$) belirgin olarak artmıştır.

İBH hastalığına benzer tablo olan deneysel kolit modeli, etanol içinde çözünmüş TNBS'nin intrarektal yoldan uygulamasıyla oluşmaktadır. Etanol mukoza epitel bariyerinde hasar oluşturmasını takiben TNBS'nin bağırsak duvarına nüfuz etmesini sağlamaktadır ve bağırsakta transmural kolite oluşturmaktadır. TNBS kolit modelinde kolonda yaygın mukozal ödem, nekroz, inflamasyon ve ülserasyonlar gözlenirken kontrol grubunda mukozal hasar gözlenmemiştir (Goyal ve diğerleri, 2014; Randhawa ve diğerleri, 2014; Tokmak ve diğerleri, 2021). Çalışmamızda TNBS ve kontrol gruplarında benzer histopatolojik bulgular gözlenmiştir. TNBS ile kolit oluşturulan ve prokain veya lidokain ve/veya Elektriksel stimülasyon ile tedavi edilen gruplarda inflamasyon, mukozal hasar ve ödem gözlenmiştir. IPP grubunda bu bulgulara ek olarak hemoraji de gözlenmiştir. Mikroskopik skorlama sonucu kontrol grubunda skor 0 iken TNBS grubunda skor 3 olarak belirlenmiştir. Sonuçta, intrarektal prokain veya lidokain tedavileri ve elektrostimülasyon ile birlikte uygulanan i.r. veya i.p lokal anestezik tedavileride kolonda hafif mukozal hasar gözlenmiş ve skor 1 olarak belirlenmiştir. Bu tedavilerin kolonda daha fazla iyileştirici etki gösterdiğini şeklinde belirtilmiştir.

TNBS ile uyarılmış kolit modelinde histopatolojik olarak böbrek hasarı (fırsamsı kenar kaybı, intertisiyel ödem, tübüler dilatasyon ve tübüler nekroz) saptanmıştır (Hosohata ve diğerleri, 2014). Çalışmamızda TNBS ile uyarılmış kolit modelinde böbrek histopatolojik incelemesinde intrasellüler ödem ve tübüler nekrozun yoğun olduğu (skor 2) gözlenirken özellikle elektriksel stimülasyon ile birlikte uygulanan tedavilerde hafif tübüler dilatasyon (skor 1) gözlenmiştir.

TNBS'ye bağlı deneysel kolit sonucu oluşan histolojik değişiklikler ve mukozal mast hücre hiperplazisi 7 gün süresince günde bir kez intrarektal veya subkutanöz uygulanan lidokain sonucu düzelme gösterdiği bildirilmiştir (McCafferty ve diğerleri, 1994). Çalışmamızda TNBS uygulamasını takiben 3 gün intrarektal, intraperitonal ve subkutan tedaviler uygulanmıştır ve McCafferty ve diğerleri (1994) sonuçlarına benzer biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürde, TNBS ile uyarılan deneysel kolit modelinde denekler 3 gün süre ile uygulanan tedavileri takiben sakrifiye edilmektedirler ve dokuları biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelenmektedir (Mañé ve diğerleri; 2009; Chevalier ve diğerleri, 2004; Robinson ve diğerleri, 2017; Tokmak ve diğerleri, 2021; Şirinyıldız ve Cesur, 2022). Çalışmamızda TNBS uygulamasını takiben 3 gün sonra denekler sakrifiye edilerek biyokimyasal ve histopatolojik uygulamalar yapılmıştır.

TNBS ile deneysel kolit modelinde subkutan lidokain uygulamasının intrarektal uygulamaya göre daha az etkili olduğu bildirilmiştir (McCafferty ve diğerleri, 1994). Çalışmamızda da benzer sonuçlar kolon dokusundan yapılan incelemelerde gözlenmiştir.

İBH'da ekstraintestinal belirtilerde sık görülmektedir. Bu çalışmada TNBS ile kolit hayvan deney modelinde bütün gruplarda böbrek dokusunda oluşan değişimler biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelendiğinde kolon dokusuna benzer sonuçlar gözlenmiştir.Yani böbrek dokusunda tedavi gruplarında MDA, MPO, TNF-α, IL1β ve IL6 seviyelerinde azalma görülürken SOD, CAT, GPx, IL4 ve IL10 düzeylerinde artış gözlenmiştir. Histopatolojik olarak böbrek dokusunda TNBS grubunda belirgin olarak gözlenen intersellüler ödem ve tübüler dilatasyonun, tedavi gruplarında kısmen azaldığı belirlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İBH'nın insidansının toplumda giderek artan bir kronik inflamatuar hastalıktır. Semptomları en iyi şekilde ortadan kaldırmak için, nedene bağlı olarak bir çok farklı tedavi yöntemi mevcut olduğundan, bağırsak iltihabının tetikleyicilerini ve hastalığın tipik semptomlarını bilmek önemlidir ve bunun içinde nedene yönelik regülasyon tıbbı uygulaması olan nöralterapi İBH ile mücadele etmek için önemli bir tedavi alternatifi olabilir. Nöralterapide kullanılan lokal anesteziklerin bu deneysel çalışma ile kronik inflamasyonun azaltılmasında etkin olduğunu gösterildi. İBH'da kullanılan ilaçların yan etki potansiyellerinin ve maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle, nöralterapi yaklaşımının İBH'da tedaviye entegre edilmesi uygun olacaktır. İBH tedavisinde başarılı olmanın yegane koşullu nedene yönelik yapılan tedavilere bağlıdır. Başarılı olmak için nörojenik inflamasyonu durdurmak önemlidir. Bununla birlikte, yaşam tarzı değişiklikleri, diyet değişiklikleri, mikrobiyota ve besin takviyeleri gibi uygulamalar semptomları iyileştirmeye yardımcı olabilmektedir. Bazı belirtiler vagus sinirine elektriksel uyarılar gönderen bir cihazla tedavi edilebilir. Ancak gerek vagus sinirinin ve gerekse enterik sinir sisteminin en etkili tedavisi, vejetatif sinir sisteminin işlevseliği göz önünde bulunduran lokal anesteziklerle yapılan nöralterapi ile gerçekleşmektedir.

Sıçanlarda TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde nöralterapi ve elektriksel stimülasyonun etkisi araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar ortaya konmuştur:

- TNBS ile sıçanlarda deneysel olarak kolit ve ekstraintestinal tutulum (böbrek tutulumu) oluşturulması sağlanmıştır.

- TNBS ile deneysel kolit modelinde intrarektal, intraperitonal ve subkutan prokain veya lidokain tedavisi ve/veya Mide 36 akupunktur noktasına elektriksel stimülasyon uygulamasının etkisi biyokimyasal ve histopatolojik ilişkili olarak gösterilmiştir.

- Nöralterapi uygulamasında kullanılan 10mg/kg prokain ve 10mg/kg lidokain dozları TNBS ile oluşturulan kolitin mikroskobik ve makroskopik değerlendirilmesi açısından belirgin bir iyileşme göstermiştir.

- Proinflamatuar sitokinler olan TNF-α, IL–1β, IL–6'nın TNBS ile kolit oluşumu sonucunda kolon ve böbrek dokusunda belirgin olarak arttığı ve nöralterapi ve/veya

elektriksel stimülasyon tedavisi ile azaldığı görülmüştür. Anti-inflamatuar sitokin olan IL4 ve IL10 düzeyinin TNBS ile kolit oluşumu sonrasında kolon ve böbrek dokusunda azaldığı ancak nöralterapi ve/veya elektriksel stimülasyon tedavisi ile arttığı görülmüştür.

▪ Nötrofil sekestrasyonunun bir göstergesi olan MPO'nun TNBS ile kolit oluşumuna sekonder kolon ve böbrek dokusundaki değerlerinin yükseldiği ve tedavi gruplarında kolit oluşturulan gruba göre anlamlı olarak gerilediği belirlenmiştir.

▪ Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA'nın kolon ve böbrek dokusundaki düzeyleri TNBS ile kolit oluşumu ile belirgin olarak yükseldiği ve tedavi gruplarında kolit oluşturulan gruba göre anlamlı olarak gerilediği belirlenmiştir.

▪ Antioksidan mekanizmada rol alan CAT, SOD ve GPx düzeyleri TNBS ile kolit oluşumuna bağlı olarak kolon ve böbrek dokusundaki değerlerinin düştüğü görülmüştür. Nöralterapi ve kombine tedavi (Nöralterapi+elektriksel stimülasyon) uygulamalarında, kolon dokusunda bu üç enzimin düzeyi belirgin olarak yükselmiştir fakat elektriksel stimülasyon tedavisi kolon dokusunda CAT ve SOD düzeyinde değişikliğe neden olmamıştır. Böbrek dokusunda ise CAT düzeyi intrarektal prokain, intrarektal lidokain, elektrik stimülasyonu ve intrarektal lidokain+elektrik stimülasyonu grubunda anamlı olarak değişmemiştir. Böbrek dokusunda SOD ve GPx düzeyleri kolon dokusuna benzer şekilde yükselmiştir.

İlerideki çalışmalarda;

▪ Nöralterapi de yapılan araştırmalar anti-inflamatuar etkinin sempatik sinir sistemi başta olmak üzere , vejetatif sinir sistemi ve tüm sinir sistemine odaklanmaktadır. Vejetatif sinir sistemindeki lifleri, merkezi sinir kontrollü hormon kaskadları, ağrı iletimi ve "immünolojik homunculus", çok sayıda reseptör bölgesinde etkilenebilen sinyal yollarını oluşturur. Nöralterapinin olası modülatör etkilerini belirlemek için, gelecekteki çalışmalar sinyal iletimini daha yakından incelenebilir.

▪ İBH'da ekstraintestinal belirtilerinde nöralterapi ve/veya elektriksel stimülasyonun etkileri hayvan deney modellerinde araştırılıp tanımlanabilir.

▪ Deneysel kolit modelinde etkili prokain veya lidokain dozunun belirlenmesi için farklı doz ve sürelerde daha fazla deneysel çalışmalarla araştırılması, olası tedavi protokolleri için gerekli bilgiyi ortaya koyabilir.

- Deneysel kolit modelinde etkili prokain veya lidokain nöralterapide öngörülen protokolleri dahilinde segment uygulamaların yapılması, olası doğru tedavi protokolleri için gerekli bilgiyi ortaya koyabilir.

- Deneysel kolit modelinde etkili prokain veya lidokain de nöralterapi yaklaşımı ile parasempatik sinirin özellikle de vagus siniri ve S2-S4 uyarılmasının tedavi protokolündeki etkiyi ortaya koyabilir.

- Deneysel kolit modelinde etkili prokain veya lidokain ile nöralterapide ön görülen gangliyon özellikle de stellat gangliyon ve çölyak gangliyon uygulamaları tek tek ve kombinasyonları kapsamlı tedavi protokolünün oluşmasına katkı sunabilir.

- Deneysel kolit modelinde Mide 36 akupunktur noktasına uygulanan elektrik stimülasyon tedavisi için farklı doz (frekans, şiddet, atım süresi) ve sürelerinde araştırılması olası tedavi protokolleri için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

- Elektriksel stimülasyonun Mide 36 noktası ile birlikte yada farklı kombinasyonlarda bağırsak sistemine etkili farklı akupunktur noktalarına farklı doz (frekans, şiddet, atım süresi) ve sürelerde uygulanarak etkinliği değerlendirilmelidir.

- Bu araştırmadan deneysel olarak İBH'da etkinliği gösterilmiş olunan nöralterapi ve elektriksel stimulasyon (yani akupunktur) tedavisinin, bu yöntemler hakkındaki ön yargıların giderilmesi ve daha fazla hastanın bu bütüncül yöntemden faydalanabilmesi için daha farklı hastalık modellerinde etkinlikleri araştırılabilinir.

- Bu deneysel hayvan modeli araştırması, İBH klinik tedavisinde kullanılan prokain ve lidokain enjeksiyonu şeklinde uygulanan nöralterapi ve Mide 36 gibi bağırsak ile ilgili çeşitli akupunktur noktalarına uygulanan elektriksel stimülasyon tedavilerinin mekanizmalarını aydınlatıcı bilgiler içermektedir. Bu bilgiler nöralterapi ve/veya elektriksel stimülasyon (akupunktur) tedavilerin klinikte daha yaygın kullanımına olanak açabilir.

KAYNAKLAR

Abdel-Rehim, M., Bielenstein, M., Askemark, Y. (2000). High-performance liquid chromatography-tandem electrospray mass spectrometry for the determination of lidocaine and its metabolites in human plasma and urine. *Journal of Chromatography B:Biomedical Sciences and Applications, 741*(2), 175-188. doi:10.1016/s0378-4347(00)00054-2

Ajayi, T.A., Innes, C.L., Grimm, S.A., Rai, P., Finethy, R., Coers, J., … Fessler, M.B. (2019). Crohn's disease IRGM risk alleles are associated with altered gene expression in human tissues. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 316*(1), G95-G105. doi:10.1152/ajpgi.00196.2018

Amirshahrokhi, K. (2019). Febuxostat attenuates ulcerative colitis by the inhibition of NF-κB, proinflammatory cytokines, and oxidative stress in mice. *International Immunopharmacology, 76*, 105884. doi:10.1016/j.intimp.2019.105884

Amor, S., Peferoen, L.A., Vogel, D.Y., Breur, M., van der Valk. P., Baker, D., van Noort, J.M. (2014). Inflammation in neurodegenerative diseases--an update. *Immunology, 142*(2), 151-166. doi: 10.1111/imm.12233.

Barletta, M., Reed, R. (2019). Local Anesthetics: Pharmacology and Special Preparations. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 49*(6), 1109-1125. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.07.004

Barop, H. (2019). *Nöralterapi Cep Atlası*. H. Nazlıkul (Çeviri Ed.) (1. bs.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Ben-Menachem, E. (2001). Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *Journal of Clinical Neurophysiology, 18*(5), 415–418. doi:10.1097/00004691-200109000 -00005

Bilgin, M.D. (2012). Barsak İmmunolojisi. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji,5*, 6-10.

Binder, H.N. (2006). Causes of choronic diarrhea. *The New England Journal of Medicine, 355*(3), 236-239. doi: 10.1056/NEJMp068124

Bonaz, B., Sinniger, V., Hoffmann, D., Clarencon, D., Mathieu, N., Dantzer, C., … Pellissier, S. (2016). Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterology and Motility, 28,* 948–953. doi: 10.1111/nmo.12792

Buran, T. (2017). İnflamatuar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji, Prevalans ve İnsidans. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*. *10*(1), 15-17.

Chaudhary, G., Mahajan, U.B., Goyal, S.N., Ojha, S., Patil, C.R., Subramanya, S.B. (2017). Protective effect of Lagerstroemia speciosa against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice. *American Journal of Translational Research, 9*(4),1792-1800.

Chevalier, E., Pétoux, F., Chovet, M., Langlois, A. (2004). Beneficial effect of trimebutine and N-monodesmethyl trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Life Science*, *76*(3), 319-329. doi:10.1016/j.lfs.2004.08.011

Chong, P.P., Chin, V.K., Looi, C.Y., Wong, W.F., Madhavan, P., Yong, V.C. (2019). The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136

Cohen, L.J., Cho, J.H., Gevers, D., Chu, H. (2019). Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, *156*(8), 2174-2189. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.017

Day, A.S., Leach, S.T., Lemberg, D.A. (2017). An update on diagnostic and prognostic biomarkers in inflammatory bowel disease. *Expert Review of Molecular Diagnostics,* 17, 835–843. doi: 10.1080/14737159.2017.1364160

Duman, U., Yilmazlar, A., Ozturk, E., Aker, S., Sarandol, E., Yilmazlar, T. (2010). Anti-inflammatory efficiency of levobupivacaine in an experimental colitis model. *World Journal of Gastroenterology, 16*(20), 2537-2541. doi: 10.3748/wjg.v16.i20.2537.

Elmacıoğlu, M.A., Karakan, M., Nazlıkul H. (2022). Nöralterapi ve lokal anesteziklerin Etkileri. C.A. Babacan (Ed.), *Ozon ve Nöralterapi*. (1. bs, ss. 45-50). Ankara: Türkiye Klinikleri.

Eichele, D.D., Young, R. (2019). Medical Management of Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America*, *99*(6), 1223-1235. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.011.

Ek, R.O., Serter, M., Ergin, K., Cecen, S., Unsal, C., Yildiz, Y., Bilgin, M.D. (2014). Protective effects of citicoline on TNBS-induced experimental colitis in rats. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *7*(4), 989-997.

El-Boghdadly, K., Pawa, A., Chin, K. J. (2018). Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local and Regional Anesthesia*, *11*, 35-44. doi: 10.2147/LRA.S154512

Eraltan, E.H., Nazlıkul H. (2002). Vücut Akupunkturu. H. Nazlıkul ve E.H. Eraltan (Eds.) *Akupunktur -Tamamlayıcı Tıp* (1.bs., ss. 71-79), İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.

Erdoğan, D. (2015). Enterik Sinir Sistemi (ESS) ve İnsan Sağlığındaki Rolü. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 9*(3), 9-16.

Ferrat, M., Moulahoum, H., Boumaza, B.M.A., Mouzaoui, S., Périanin, A., Djerdjouri, B. (2019). Gadolinium chloride attenuates acetic acid-evoked colitis in mice by reducing neutrophil infiltration and pro-oxidative enzyme activity. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *392*(3), 299-311. doi: 10.1007/s00210-018-1592-3

Fischer, L. (2017). Physical Principles-Neurobiological Principles. In T. Liem, P. van der Heede (Eds.), *Foundations of Morphodynamics in Osteopathy* (pp. 67-96), Edinburgh: Handspring Publishing.

Fischer, L. (2019). *Nöralterapi-Nörofizyoloji, Enjeksiyon Teknikleri ve Tedavi Önerileri.* H. Nazlıkul, Y. Tamam (Çeviri Eds.) (1.bs.), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Fischer, L., Barop, H., Ludin, S.M., Schaible, H.G. (2022). Regulation of acute reflectory hyperinflammation in viral and other diseases by means of stellate ganglion block. A conceptual view with a focus on Covid-19. *Autonomic Neuroscience*. *237*,102903. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102903

Flynn, S., Eisenstein, S. (2019). Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*, *99*(6), 1051-1062. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.001.

Furness, J.B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *9*(5), 286-294. doi: 10.1038/nrgastro.2012.32.

Gareb, B., Otten, A.T., Frijlink, H.W., Dijkstra, G., Kosterink, J.G.W. (2020). Review: Local Tumor Necrosis Factor-α Inhibition in Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceutics*, *12*(6), 539. doi: 10.3390/pharmaceutics12060539

Gershon, M.D. (1999). The enteric nervous system: a second brain. *Hospital Practice*, *34*(7), 31-52. doi:10.3810/hp.1999.07.153

Gilardi, D., Fiorino, G., Genua, M., Allocca, M., Danese, S. (2014). Complementary and alternative medicine in inflammatory bowel diseases: What is the future in the field of herbal medicine? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. *8*, 835-846. doi: 10.1586/17474124.2014.917954

Goes, A.C., Pinto, F.M., Fernandes, G.C., Barbosa, J.S., Correia, E.S., Ribeiro, R.A, … Rodrigues LV. (2014). Electroacupuncture ameliorates experimental colitis induced by TNBS through activation of interleukin-10 and inhibition of iNOS in mice. *Acta Cirurgica Brasileira*, *29*(12), 787-293. doi: 10.1590/S0102-86502014001900004.

González, R., Rodríguez, S., Romay, C., Ancheta, O., González, A., Armesto, J., … Merino, N. (1999). Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid-induced colitis in rats. *Pharmacological Research.* 39(1),55-59.

Goyal, N., Rana, A., Ahlawat, A., Bijjem, K.R., Kumar, P. (2014). Animal models of inflammatory bowel disease: a review. *Inflammopharmacology*, *22*(4), 219-233. doi: 10.1007/s10787-014-0207-y

Gradinaru, D., Ungurianu, A., Margina, D., Moreno-Villanueva, M., Bürkle, A. (2021). Procaine–The Controversial Geroprotector Candidate: New Insights Regarding Its Molecular and Cellular Effects, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2021*, 3617042. doi: 10.1155/2021/3617042.

Guan, Q. (2019). A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*. *2019*, 7247238. doi: 10.1155/2019/7247238.

Guo, J., Chen, L., Wang, Y.H., Song, Y.F., Zhao, Z.H., Zhao, T.T., … Sun, J.H. (2022). Electroacupuncture Attenuates Post-Inflammatory IBS-Associated Visceral and

Somatic Hypersensitivity and Correlates With the Regulatory Mechanism of Epac1-Piezo2 Axis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne), 13*, 918652. doi: 10.3389/fendo.2022.918652

Hansberry, D.R., Shah, K., Agarwal, P., Agarwal, N.(2017). Fecal Myeloperoxidase as a Biomarker for Inflammatory Bowel Disease. *Cureus Journal of Medical Science*, *9*(1), e1004. doi: 10.7759/cureus.1004.

Heliö, T., Halme, L., Lappalainen, M., Fodstad, H., Paavola-Sakki, P., Turunen, U., … Kontula, K. (2003). CARD15/NOD2 gene variants are associated with familially occurring and complicated forms of Crohn's disease. *Gut, 52*(4), 558-562. doi: 10.1136/gut.52.4.558.

Herrlinger, K. (2020) Labordiagnostik bei CED. In J.C. Hoffmann, B. Klump, A. Kroesen, B. Siegmund (Eds.), *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis (*3rd ed.*)*, Springer Verlag.

Hong, C.J., Chen, S.Y., Hsu, Y.H., Yen, G.C. (2022). Protective effect of fermented okara on the regulation of inflammation, the gut microbiota, and SCFAs production in rats with TNBS-induced colitis. *Food Research International, 157*,111390. doi: 10.1016/j.foodres.2022.111390.

Hosohata, K., Ando, H., Fujimura, A. (2014). Early detection of renal injury using urinary vanin-1 in rats with experimental colitis. *Journal of Applied Toxicology*, *34*(2),184-190. doi: 10.1002/jat.2849

Jin, H., Guo, J., Liu, J., Lyu, B., Foreman, R.D., Yin, J., Shi, Z., Chen, J.D.Z. (2017). Anti-inflammatory effects and mechanisms of vagal nerve stimulation combined with electroacupuncture in a rodent model of TNBS-induced colitis. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, 313*(3), G192-G202. doi: 10.1152/ajpgi.00254.2016

Juillerat, P., Manz, M., Sauter, B., Zeitz, J., Vavricka, S.R. (2020). Therapies in Inflammatory Bowel Disease Patients with Extraintestinal Manifestations. *Digestion, 101*(suppl 1), 83-97. doi: 10.1159/000502816.

Kang, J.W., Kim, T.W., La, J.H., Sung, T.S., Kim, H.J., Kwon, Y.B., … Yang, I.S. (2004). Electroacupuncture ameliorates experimental colitis induced by acetic acid in rat. *Journal of Veterinary Science, 5*(3), 189-195.

Kirchhoff, S. (2020). Kopfschmerzbehandlung mit Akupunktur aus Sicht der TCM. *Akupunktur Praxis, 1*, 33-45.

Lakatos, P.L. (2009). Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Digestive Diseases*. *27*(3), 215-225. doi: 10.1159/000228553.

Lee, S.H., Kwon, J.E., Cho, M.L. (2018). Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal Research, 16*(1), 26-42. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.26

Lembo A.J., Conboy L., Kelley J.M., Schnyer R.S., McManus C.A., Quilty M.T., Kerr C.E., Drossman D., Jacobson E.E., Davis R.B. (2009). A treatment trial of acupuncture in IBS patients. *American Journal of Gastroenterology, 104*(6),1489-1497.

Li, H., He, T., Xu, Q., Li, Z., Liu, Y., Li, F., … Liu, C.Z. (2015). Acupuncture and regulation of gastrointestinal function. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(27), 8304-8313. doi: 10.3748/wjg.v21.i27.8304.

Lirk, P., Picardi, S., Hollmann, M.W. (2014). Local anaesthetics: 10 essentials. European Journal of Anaesthesiology, 31(11), 575-585. doi: 10.1097/EJA.0000000000000137

Liu, T.C., Stappenbeck, T.S. (2016). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annual Review of Pathology*. *11*(1),127-148. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044152.

Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A.N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T.W., … Huttenhower, C. (2019). Multi-Omics of the Gut Microbial Ecosystem in Inflammatory Bowel Diseases. *Nature, 569*(7758), 655–662. doi: 10.1038/s41586-019-1237-9.

Loftus, E.V.Jr. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Journal of Gastroenterology*, *126*(6), 1504-1517. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.063

Lv, P.R., Su, Y.S., He, W., Wang, X.Y., Shi, H., Zhang, X.N., … Jing X.H. (2019). Electroacupuncture Alleviated Referral Hindpaw Hyperalgesia via Suppressing Spinal Long-Term Potentiation (LTP) in TNBS-Induced Colitis Rats. *Neural Plasticity, 2019*, 2098083. doi: 10.1155/2019/2098083

McCafferty, D.M., Sharkey, K.A., Wallace, J.L. (1994). Beneficial effects of local or systemic lidocaine in experimental colitis. *American Journal of Physiology, 266* (4Pt 1), G560-G567. doi: 10.1152/ajpgi.1994.266.4.G560

Mahid, S.S., Minor, K.S., Soto, R.E., Hornung, C.A., Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings, 81*(11), 1462-1471. doi: 10.4065/81.11.1462

Mañé, J., Lorén, V., Pedrosa, E., Ojanguren, I., Xaus, J., Cabré, E., … Gassull, M.A. (2009). Lactobacillus fermentum CECT 5716 prevents and reverts intestinal damage on TNBS-induced colitis in mice. *Inflammotory Bowel Diseases, 15*(8), 1155-1163. doi: 10.1002/ibd.20908

Martins, N.B., Peppercorn, M.A. (2004). Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Managed Care,* 10, 544-552.

Mayer, E.A., Savidge, T., Shulman, R.J. (2014). Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology, 146,* 1500–1512. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037.

Millar, A.D., Rampton, D.S., Chander, C.L., Claxson, A.W., Blades, S., Coumbe, A., … Blake, D.R. (1996). Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis. *Gut, 39*(3), 407-415. doi: 10.1136/gut.39.3.407

Nazlıkul, H., Acarkan, T. (2014). Bağırsak ve enterik sinir sisteminin regülasyondaki önemi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *8*(1), 1-7.

Nazlıkul, H. (2015). *Nöralterapi-Ders Kitabı* (2.bs), İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.

Nazlıkul, H. (2020). İnflamatuvar Bağırsak hastalığı regülasyon tıbbı nöralterapi yaklaşımı. *Journal of Complementary Medicine, Regulation and Neural Therapy*. *14*(3), 80-92.

Nazlıkul, H., Bilgin, M.D. (2022). Nöralterapi nedir? Kronik inflamatuar hastalıklarda (kronik inflamatuar bağırsak hastalıkları) nöralterapi etkinliği. C.A. Babacan (Ed.), *Ozon ve Nöralterapi* (1.bs., ss.36-44), Ankara: Türkiye Klinikleri.

Ng S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., … Kaplan, G.G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet, 390*(10114), 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0

Ni, J., Wu, G.D., Albenberg, L., Tomov, V.T. (2017). Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. *14*(10), 573-584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.

Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology, 11*(1), 1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5.

Oh, J.E., Kim, S.N. (2022). Anti-Inflammatory Effects of Acupuncture at ST36 Point: A Literature Review in Animal Studies. *Frontiers in Immunology, 12*, 813748. doi: 10.3389/fimmu.2021.813748

Oświęcimska, J., Szymlak, A., Roczniak, W., Girczys-Połedniok, K., Kwiecien, J. (2017). New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Advences in Medical Sciences, 62*(1), 17–30. doi: 10.1016/j.advms.2016.11.001

Ott, C., Schölmerich, J. (2013). Extraintestinal manifestations ve complications in IBD. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology, 10*(10), 585-595. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117

Piegeler, T., Votta-Velis, E.G., Bakhshi, F.R., Mao, M., Carnegie, G., Bonini, M.G., … Minshall, R.D. (2014). Endothelial barrier protection by local anesthetics: ropivacaine and lidocaine block tumor necrosis factor-α-induced endothelial cell Src activation. *Anesthesiology, 120*(6), 1414-1428. doi: 10.1097/ALN.0000000000000174

Randhawa, P.K., Singh, K., Singh, N., Jaggi, A.S.. (2014). A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology, 18*(4), 279-288. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.4.279

Reuter, U.R.M., Oettmeier, R., Nazlıkul, H. (2017). Procaine and Procaine-Base-Infusion: A Review of the Safety and Fields of Application after Twenty Years of Use. Clinical Research. 4(1), 1-7. doi: 10.16966/2469-6714.127

Robinson, A.M., Rahman, A.A., Miller, S., Stavely, R., Sakkal, S., Nurgali, K. (2017). The neuroprotective effects of human bone marrow mesenchymal stem cells are dose-dependent in TNBS colitis. *Stem Cell Research & Therapy, 8*, 87. doi: 10.1186/s13287-017-0540-3

Scholz, A. (2002). Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels, *British Journal of Anaesthesia, 89* (1), 52-61. doi: 10.1093/bja/aef163

Seyedian, S.S., Nokhostin, F., Malamir, M.D. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life, 12*(2), 113-122. doi: 10.25122/jml-2018-0075

Song, S., An, J., Li, Y., Liu, S. (2019). Electroacupuncture at ST-36 ameliorates DSS-induced acute colitis via regulating macrophage polarization induced by suppressing NLRP3/IL-1β and promoting Nrf2/HO-1. *Molecular Immunology, 106,* 143-152. doi: 10.1016/j.molimm.2018.12.023

Space, S., Dubuquoy, L. (2017). Chronic bowel inflammation and inflammatory joint disease: Pathophysiology. *Joint Bone Spine*, *84*(4): 417-420. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.12.016.

Stenson, W.F. (2004). Inflammatory bowel disease. In L. Goldman, D. Ausiello (Eds.), *Cecil Textbook Of Medicine* (22nd ed., pp. 861-868), New York: Saunders Philadelphia.

Sun, Y., Li, L., Xie, R., Wang, B., Jiang, K., Cao, H. (2019). Stress Triggers Flare of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adults. *Frontiers in Pediatrics. 7*, 432. doi: 10.3389/fped.2019.00432

Şirinyıldız, F., Cesur, G. (2022). Investigation of the effects of Apelin 13 on experimental ulcerative colitis. *Meandros Medical and Dental Journal, 23*, 233-239. doi:10.4274/meandros.galenos.2022.86729

Tian, L., Huang, Y.X., Tian, M., Gao, W., Chang, Q. (2003). Downregulation of electroacupuncture at ST36 on TNF-α in rats with ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology, 9*(5),1028-1033. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.1028.

Tokmak, D., Şirinyıldız, F., Ek, R.O. (2021). Protective and therapeutic effects of beta glucan administration on experimental ulcerative colitis model induced by TNBS. *Düzce Medical Journal, 23*(3), 276-281. doi: 10.18678/dtfd.991389

Wallace, J.L., Le, T., Carter, L., Appleyard, C.B., Beck, P.L. (1995). Hapten-induced chronic colitis in the rat: alternatives to trinitrobenzene sulfonic acid. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 33*(4), 237-239. doi: 10.1016/1056-8719(95)00001-x.

Wei, D., Xie, L., Zhuang, Z., Zhao, N., Huang, B., Tang, Y., … Wu, Q. (2019). Gut Microbiota: A New Strategy to Study the Mechanism of Electroacupuncture and Moxibustion in Treating Ulcerative Colitis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 9730176. doi: 10.1155/2019/9730176.

Weinschenk, S., Weiss, C., Benrath, J., von Baehr, V., Strowitzki, T., Feisst, M. (2022). Anti-Inflammatory Characteristics of Local Anesthetics: Inhibition of TNF-alpha Secretion of Lipopolysaccharide- Stimulated Leucocytes in Human Blood Samples. *International Journal of Molecular Sciences, 23*, 3283. doi: 10.3390/ijms23063283

Wright, E.K., Ding, N.S., Niewiadomski, O. (2018). Management of inflammatory bowel disease. *The Medical Journal of Australia, 209*(7), 318-323. doi: 10.5694/mja17.01001

Wu, J., Liu, Q., Hu, Y., Wang, W., Gao, X. (2020). Discovery of Novel Procaine-İmidazole Derivative as Inhibitor of Monoamine Oxidase-B for Potential Benefit in Parkinson's Disease. *ChemistrySelect, 5*(35):10928-10932. doi:10.1002/slct.202002303

Zhu, L., Gu, P., Shen, H. (2019). Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats. *International Immunopharmacology, 68*, 242-251. doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.036.

EKLER

EK 1. Adü-Hadyek Belgesi

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)

Aydın, 19/11/2020

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2020 Yılı VI. Oturum

Sayı : 64583101/2020/117

Proje Başlığı : Sıçanlarda Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) ile Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Lokal Anestezikler ve Elektriksel Stimülasyonun Etkisinin Araştırılması.

ProjeYürütücüsü : Mehmet Dinçer BİLGİN

Proje Ekibi : Hüseyin NAZLIKUL

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötusu kullanılması

İnsan embriyosu ve fötusu dokularının kullanılması

Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması

İnsanlarda araştırma

İnsan olmayan primatların kullanılması

Transgenik hayvanların kullanılması

Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

(Değerlendirmede Bulunmadı)

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Prof. Dr. Oğuz TÜRKOZAN
Üye

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Dr. Öğr. Üyesi Umut DEMETOĞLU
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER Sor. Vet. Hek.
Üye

Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Sor. Vet. Hek
Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Mustafa ÇOBANOĞLU
Sivil Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

(AYDIN ADÜ-HADYEK)

Aydın, 24/08/2023

Sayı: 64583101/2023/108

Konu: Başvuru Hakkında Bilgilendirme

Sayın, Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN

ADÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Biyofizik Anabilim Dalı

Kurulumuza dilekçe ile başvuruda bulunarak; 19/11/2020 tarihli 64583101/2020/117 numara ile onay alınan "Sıçanlarda Trinitrobenzen Sülfonik Asit (TNBS) ile Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Lokal Anestezikler ve Elektriksel Stimülasyonun Etkisinin Araştırılması" isimli projeniz görüşülmüş olup; "Sıçanlarda Trinitrobenzen Sülfonik Asit ile Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Nöralterapi ve Elektriksel Stimülasyonun Etkisinin Araştırılması" konu başlığı değişikliği talebiniz uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Murat SARIERLER

ADÜ-HADYEK Başkanı

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

"Sıçanlarda Trinitrobenzen Sülfonik Asit ile Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Nöralterapi ve Elektriksel Stimülasyonun Etkisinin Araştırılması" başlıklı Doktora tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Hüseyin NAZLIKUL

28/08/2023

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : NAZLIKUL Hüseyin

Uyruk : Alman

Mavi Kart TC No : 30083160124

Doğum yeri ve tarihi : Pazarcık/ 10.05.1963

Telefon : 0533 746 95 64

E-posta : hnazlikul@web.de

Yabancı dil : Almanca, İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik (Tıp)	08.2023
Lisans	İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	07.1992

BURSLAR ve ÖDÜLLER

- 1997-1996, Erich Fromm Bursu
- 2000, Akupunktur Derneği DAGfAN, Bachmann Başırı Ödülü
- 2002, Akupunktur Derneği DAGfAN,Bütüncül Tıp Ağrı Tedavi Ödülü
- 2004, Kineziyolojdeki Çalışmalarından Dolayı ICAK Başarı Ödülü
- 2005, İsviçre Nöralterapi Onursal Üyelik ve Çalışkanlık Ödülü
- 2008, IGNH Derneği, Huneke'ye Göre Uluslararası Nöralterapi Huneke Madalyası
- 2012, İspanya Nöralterapi Derneği Onursal Başkanlık Ödülü
- 2012, Avusturya Manuel Terapi Derneğinin Başarı Ödülü
- 2016, ÖNR Avusturya Nöralterapi Derneği Onursal Ödülü

- 2018, DGfAN Almanya Akupunktur Nöralterapi Derneği Onursal Başkanlığı
- 2017, İsviçre Üstün Ağrı Tedavisi Başarı Ödülü
- 2021, Ludwig Onursal Başarı Ödülü
- 2022, Kolombiya Ulusal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Onursal Başarı Ödülü

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
1993-1998	Giessen Tıp Fakültesi	Hekim
1998-2002	Frankurt Spor Klübü Hekimi	Uzm Dr.
2002-2004	Bad Nauheim FTR/Algoloji	Uzm Dr.
2004-2008	Giessen Tıp Fakültesi FTR/Algoloji	Uzm.Dr.
2004-2023	Naturel Sağlık Merkezi /İstanbul	Uzm.Dr.
2019-2023	IFMANT	Başkan

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

- Nazlıkul, H. (2000). Ergänzende Therapie bei ankylosierender Spondylitis. *Komplementere und Integrative Medizin*, *49*, 22-25.
- Nazlıkul, H. (2007). Fibromiyalji. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, 1,10-19.
- Nazlıkul, H. (2008). Nöralterapi Etki Mekanizmaları. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 1,*10-21.
- Nazlıkul, H. (2008). Uyku ve uykunun önemi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 2,*14-19.
- Nazlıkul, H. (2008). Ergänzende Therapie bei ankylosierender Spondylitis. Komplementere, *Integrative Medizin*, *49*, 22-25.

- Nazlıkul, H. (2009). Lateral Epikondiliti olan 80 Vakanın Nöralterapi ve Manuelterapi ile Tedavisi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 3*, 1-8.
- Nazlıkul, H. (2010). Thorakale Blockaden und Wirkung der Neuraltherapie in Kombination mit manueller Therapie. *Manuelle Medizin*, 48, 329-338.
- Nazlıkul, H. (2010). Neurovegetativum, Blockaden und manuelle Medizin. *Zeitschrift Manuelle Medizin, 48*, 435-439.
- Nazlıkul, H. (2011). İnfertilite tedavisinde Nöralterapinin yeri ve önemi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *5*, 2.
- Nazlkul, H. (2014) Fibromiyalji Sendromu. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 8*(1),1-9.
- Nazlıkul, H., Acarkan, T. (2014). Barsak ve enterik sinir sisteminin regülasyondaki önemi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 8* (2), 1-7.
- Tamam, Y., Özdemir, H.H., Gedik, A., Tamam, C., Nazlıkul, H. (2016). Efficacy of peripheral lidocaine application (neural therapy) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Neurourology and Urodynamics, 36* (7), 1832-1838.
- Uğurlu, F.G., Mollahaliloğlu, S., Nazlıkul, H. (2016). Case Report Physical Therapy and Rehabilitation. Acupuncture for Lateral Epicondylitis. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences , 24*(1), 27-30.
- Acarkan, T., Nazlıkul, H. (2016) Postherpetik Nevralji vr Toksin Yüklenmesi olan Karaciğerde Nöralterapi Yaklaşımı, *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 10*(3), 11-14.
- Nazlıkul, H. (2016). Erektil Disfonksiyon. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 10*(2), 1-7.
- Reuter, U.R.M., Oettmeier, R., Nazlıkul, H. (2017). Procaine and Procaine-Base- Infusion: A Review of the Safety and Fields of Application after Twenty Years of Use. *Clin Res Open Access, 4*(1),1-7.
- Karakan, M., Nazlıkul, H. (2017). Oksidatif Stres ve Serbest Radikallerin Vücut Üzerindeki Etkisi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, *11*(2), 7-11.

- Dürer, T.S., Karakan, M., Nazlıkul, H. (2017). Gömük Kanin ve Molar Diş Kaynaklı Kronik Ağrıda Nöralterapi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 11*(2), 22-26 .
- Acarkan, T., Nazlıkul, H. (2017). Fasya Fonksiyonları, İşlevsel Görevleri ve Nöralterapi Yaklaşımı. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 11*(3), 9-15.
- Acarkan, T., Nazlıkul, H. (2017). Depresyona Tamamlayıcı Tıp Yaklaşımı. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 11*(1),20-23.
- Ural, F.G., Öztürk, T.G., Nazlıkul, H. (2017). Evaluation of Neural Therapy Effects in Patients with Lateral Epicondylitis: A Randomized Controlled Trial. *Ankara Medical Journal, 4,* 260-266.
- Özkan, N., Nazlıkul H. (2017). Fonksiyonel ve Dejeneratif Bel Şikayetlerinde Nöralterapi ve Manuel Tıp Yaklaşımı. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 11*(3), 1-8.
- Okur, S.Ç., Firdin, F., Kılıç Öztürk, S., Acarkan, T., Edemci, Ş., Vural, M., Nazlıkul, H. (2018). Non-Spesifik Boyun Ağrısında Manipülasyonun Eklem Hareket Açıklığı ve Ağrıya Etkisi: Erken Dönem Sonuçlar. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 12*(1), 11-13.
- Karakan, M., Öncel, O., Secerli Dürer, T., Tamam, Y., Nazlıkul, H. (2018). Servikal Distoni Etiyolojisinde Gömük Dişler ve Nöralterapi ile Tedavi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 12* (1), 22-25 .
- Elmacıoğlu, M.A., Karakan, M., Nazlıkul, H. (2018). Migren Hastalarına Bütünsel Nöralterapi Yaklaşımı. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 12*(2), 7-9..
- Uyar Köylü, S., Bozkurt, S., Nazlıkul, H. (2018). Rotator Manşon ilişkili Omuz Ağrısında Intraartiküler Kortikosteroid Enjeksiyonuna Kıyasla Nöralterapi Etkinliğinin Kısa Dönem Sonuçlarii: Ön Çalışma. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 12* (2), 1-6.
- Dilek, A., Nazlıkul, H. (2018). Kronik Pelvik Ağrıda Nöralterapinin Etkinliği; Olgu Sunumu. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 12*(2), 22-23.
- Elmacıoğlu, M.A., Acarkan, T., Nazlıkul, H. (2018). Kronik Ağri ve Komorbiditeler. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 12*(1),5-10

- Nazlıkul, H. (2018). Fibromiyaljili Hastalarda Akupunkturun Ağri ve Yorgunluk Üzerine Etkisi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 12*(3), 1-3.
- Nazlıkul, H. (2018). Ağır Metal Yüklenmesi ve Arındırma Protokolü. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *12*(3), 21-33.
- Nazlıkul, H., Ural, F.G., Öztürk, G.T., Tanay-Öztürk, A.D. (2018). Evaluation of neural therapy effect in patients with piriformis syndrome. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, *31*(6), 1105-1110.
- Yalçın-Bahat P., Turan, G., Nazlıkul, H., Polat, İ. (2018) Nöropatik Vulvar Nevraljide Nöralterapinin Yeri. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, *1*(3),127-131.
- Acarkan, T., Elmacıoğlu, M.A., Nazlıkul, H. (2019). Faset Eklem Sendromu ve Klinik Yansimaları. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, 13*(1), 8-13.
- Çakar, N., Bilgin, M., Tamam, Y., Nazlıkul, H. (2019). Kortizon uygulamasına dirençli el egzama tedavisinde düzenleyici yöntemler: olgu sunumu. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 13*(2), 36-39.
- Karakan, M., Hasanoğlu, G., Torun, B., Elçi, M., Tamam, Y., Nazlıkul, H. (2019). Servikal distoni ve epilepsi etiyolojisinde molar gömük dişler ve nöralterapi tedavisi. Bilimsel *Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *13*(2), 25-32.
- Nazlıkul, H. (2019). Fibromiyaljili Hastalarda Akupunkturun Ağrı ve Yorgunluk Üzerine Etkisi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *13*(1), 1-3.
- Dizdar, D., Nazlıkul, H. (2019). Bel Ağrısı Olan Hastalarda Kinesyotaping Uygulamasının Etkinliği. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *13*(1), 65-69.
- Nazlıkul, H., Babacan, A. (2019). Nöralterapi ve enjekisiyonlardaki rolü. C.A. Babacan (Ed.), *Ağrı ve Enjeksiyonlar* (1.bs., ss.110-117), Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Ural Nazlıkul, F.G., Nazlıkul, H. (2019). Diz Osteoartriti (Gonartroz) olan Hastalarda Akupunktur Uygulaması. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *13*(3), 43-47.
- Ural Nazlıkul, F.G., Aydın, E., Nazlıkul, H. (2020). Diz Osteoartriti (Gonartroz) olan Hastalarda Egzersiz ve Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

Uygulamasının Karşılaştırılması. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *14*(2), 25-29.

- Nazlıkul, H., Ural Nazlıkul, F.G., Çağlar Okur, S., Türk, A., Tamam, C., Firdin, F., Tamam, Y. (2020). Lokomotor Sistem Hastalıklarında Kayropraktik Yaklaşımlar. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *14*(2), 47- 52.
- Topbas Selcuki, N.F., Bahat, P.Y., Cakmak, K.B., Kaya, C., Nazlıkul, H. (2020). The Role of Local Anesthetics in the Management of Adverse Effects Associated with Intrauterine Device Application. *Journal of Community Medicine and Public Health Reports,1*(5), 1-5.
- Nazlıkul, H. (2020). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Regülasyon Tıbbı Nöralterapi Yaklaşımı. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, *14*(3), 86-98.
- Bölük Şenlikci, H., Odabaşı, Ö.S., Ural Nazlıkul, F.G., Nazlıkul, H. (2021). Effects of local anaesthetics (neural therapy) on pain and hand functions in patients with De Quervain tenosynovitis: A prospective randomised controlled study. *International Journal of Clinical Practice, 75*(10), e14581. doi: 10.1111/ijcp.14581
- Nazlıkul, H., Türk, A., Ural Nazlıkul, F.G., Tamam, Y., Firdin, F., Çağlar, S. (2021). Sporcularda Manuel Tıp ve Kayropraksi İlkeleriyle Sakroiliak Disfonksiyon Tanısı. *GERMENİCA Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 2*(1), 16-29.
- Yalçın Bahat, P., Topbaş Selçuki, N.F., Nazlıkul, H. (2022). Jinekolojik ve ürogenital hastalıklarda nöralterapi. C.A. Babacan (Ed.), *Ozon ve Nöralterapi* (1.bs., ss.51-54), Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Nazlıkul, H., Bilgin, M.D. (2022). Nöralterapi nedir? Kronik inflamatuar hastalıklarda (kronik inflamatuar bağırsak hastalıkları) nöralterapi etkinliği. C.A. Babacan (Ed.), *Ozon ve Nöralterapi* (1.bs., ss.36-44), Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Nazlıkul, H., Ural Nazlıkul, F.G. (2023). Regülasyon tıbıbında nöralterapi ve manuel terapi uygulamalarının yeri. A.Türk (Ed.), *Regülasyon Tıbbında Spor ve Sağlık*. (1.bs., ss.8-14), Ankara: Türkiye Klinikleri.

2. PROJELER

3. BİLDİRİLER

A) Uluslarası Kongrelerde Sunulan Bildiriler

- Nazlıkul, H., What is neural therapy? The effect of neural therapy on chronic inflammatory diseases (chronic inflammatory bowel diseases), IX. International Neural Therapy Congress, XVIII. Traditional Herget Neural Therapy and Regulatıon Medicine Symposium, 2-4 June 2023, İstanbul, Türkiye.
- Nazlıkul, H., Fonksiyonel Diyafram Hastalıklarında Manuel terapi ve Nöralterapi - Neural therapy and Manual Therapy in Functional Diaphragma Disorders. IX. International Neural Therapy Congress, XVIII. Traditional Herget Neural Therapy and Regulatıon Medicine Symposium, 2-4 June 2023, İstanbul, Türkiye.
- Nazlıkul, H., Dirençli Hastalıklarda Torakal Blokaj ve Nöralterapinin Önemi - Importance of Thoracic Blockage and Neural Therapy in Resistant Diseases. 39. DGfAN Congress, 20-23 April 2023, Erfurt, Germany.
- Nazlıkul, H., Torakal Blokajın Etkin Tedavisi - Effective Treatment of Thoracic Blockage. Colombia 3rd Internatıonal Congress Neuraltherapeutic Medicine and Neurofocal Dentistry, 6-8 October 2022, El Dorado, Bogota, Colombia.
- Nazlıkul, H., Kronik Bel Ağrılarında Sakroiliak Eklemin Önemi - The Importance of Sacroiliac Joint in Chronic Low Back Pain . Colombia 3rd Internatıonal Congress Neuraltherapeutic Medicine and Neurofocal Dentistry, 6-8 October 2022, El Dorado, Bogota, Colombia.
- Nazlıkul, H., Fibromiyalji Sendromunda Nöralterapi Etkinliği. 55. Medizinische Woche Baden-Baden 2022, 28 October- 2 November 2022, Baden-Baden, Germany.
- Nazlıkul, H., Nonspesifik Bel Ağrısında Bütüncül Yaklaşım -Holistic Approach in Non-Specific Low Back Pain. 35. ICMART World Medical Acupuncture Congress, 14-16 October 2022, Bologna İtalya.
- Nazlıkul, H., Post-covid Hastalarında Akupunktur ve Nöralterapinin Etkinliği - Effectiveness of Acupuncture and Neural Therapy in Postcovid Patients. 35. ICMART World Medical Acupuncture Congress, 14-16 October 2022, Bologna İtalya.
- Nazlıkul, H., Anti Aging – Vital Besinler - Anti Aging – Vitalstoffe. 54. Medizinische Woche Baden-Baden 2021, 29 October- 3 November 2021, Baden-Baden, Germany.

- Nazlıkul, H., Antiinflamatuar Beslenme - Antientzündlice Ernährung. 54. Medizinische Woche Baden-Baden 2021, 29 October- 3 November 2021, Baden-Baden, Germany.
- Nazlıkul, H., Nöralterapinin Etki Mekanizması. 11. Uluslararası Katılımlı Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp E- Kongresi 11-12 Aralık 2021.
- Nazlıkul, H., Kronik Bel Ağrılarında Etkin Nöralterapi ve Akupunktur Kombinasyonu. 11. Uluslararası Katılımlı Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp E- Kongresi, 11-12 Aralık 2021.
- Nazlıkul, H., Workshop: Bel Ağrılarının Fonksiyonel Tanısı. 11. Uluslararası Katılımlı Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp E- Kongresi, 11-12 Aralık 2021.
- Nazlıkul, H., Fibromiyalji Hastalığında Bütüncül Yaklaşım - Ganzheitlicher Ansatz bei Fibromyalgie. 138. ZEAN Tamamlayıcı Tıp ve Regülasyon Tıbbı Kongresi. 18-22 March 2020, Freundenstadt, Almanya.
- Nazlıkul, H., Schmerztherapie mit Neuraltherapie 6. Heidelberger Tagung Neural therapie, 10-11 Juli 2020, Almanya.
- Nazlıkul, H., Baş Boyun Ağrılarında Nöralterapi Akupunktur Etkinliği - Wirksamkeit der Neuraltherapie-Akupunktur bei Kopf- und Nackenschmerzen. 38. DGfAN Congress, 26-29 March 2020, Erfurt, Germany.
- Nazlıkul, H., Efficacy of peripheral lidocaine application (neural therapy) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. 5. Heidelberger Tagung Neuraltherapie, 27- 29 Juni 2019, Almanya.
- Nazlıkul, H., Thoracic blockages and the effect of neural therapy in combination with manual therapy. 3. Forum Neural Therapy International 2019, Viyana, Avusturya.
- Nazlıkul, H., Successfully treat cervical spine syndrome. 3. Forum Neural Therapy International 2019, Viyana Avusturya.
- Nazlıkul, H., Multiborbit hastalıklarda Nöralterapi ve Akupunktur Etkinliği. WFAS 2019 International Symposium on Acupuncture – Moxibution, 14-17 November 2019, Antalya, Turkiye.
- Nazlıkul, H., Nöralterapi ve Akupunktur Kombinasyonun İnflamasyon ile Mücadele Etkinliği. WFAS 2019 International Symposium on Acupuncture – Moxibution, 14-17 November 2019, Antalya, Turkiye.

- Nazlıkul, H., Neural Therapy Effectiveness in Chronic Low Back Pain. IV. Dünya Nöralterapi IFMANT Kongresi & VII. Uluslararası Katılımlı Nöralterapi BNR Kongresi, 7 - 10 Ekim 2018, İstanbul, Turkiye.
- Nazlıkul, H., Wirksamkeit der neuraltherapie bei zugewiesenen patienten mit resistenz auf konventionelle therapiemassnahmen. 4. Heidelberger Tagung Neuraltherapie 2018, Almanya.
- Nazlıkul, H., Effectiveness of Magnetic, Acupuncture and Neural Therapy in Priformis Syndrome. ICMART-ISAMS 2018 XXXII. World Congress on Medıcal Acupuncture, 7-9 September 2018, Munich, Germany.
- Nazlıkul, H., New Insights into Neural Therapy. ICMART-ISAMS 2018 XXXII. World Congress on Medical Acupuncture, 7-9 September 2018, Munich, Germany.
- Nazlıkul, H., Einfache Untersuchungs- und Injektionstechnik am Iliosakralgelenk. 3. Dıe Hunter Gruppe Heidelberg University Neural Therapy Education And Research Group, 22-25 June 2017, Heidelberg, Almanya.
- Uğurlu, F.G., Öztürk, G.T., Nazlıkul, H., Neural Therapy is more Superior to Acupuncture in Treatment of Frozen Shoulder. ICMAR-World Medical and Veterinarian Acupuncture Congress, 2 - 4 June 2017, Mexico City, Mexico.
- Nazlıkul, H., Acupuncture and Neural Therapy Combination of Trigeminus Neuralgia. ICMAR-World Medical and Veterinarian Acupuncture Congress, 2 - 4 June 2017, Mexico City, Mexico.
- Nazlıkul, H., Upper Cervical Workshop. ICMAR-World Medical and Veterinarian Acupuncture Congress, 2 - 4 June 2017, Mexico City, Mexico.
- Nazlıkul, H., Metabolik Sendromda Neuraltherapinin Etkinliği - Effectiveness of Neuraltherapy in Metabolic Syndrome. International Neural Therapy Conference. 11-13, May 2017, Canada.
- Nazlıkul, H., Procain Baz İnfüzyonun Endikasyonları ve Antienflamatuvar Etkinliği. 132. ZAEN Kongresi Tamamlayıcı Tıp ve Regülasyon Tıbbı Kongresi, 29 March-2 April 2017, Freudenstadt, Germany.
- Nazlıkul, H., Servikal Gangliyonların Nöralterapide Etkinliği. 560 Yıllık Tıp Fakültesi Ernst-Moritz-Arndt Üniversitesi Anatomi Kürsüsünde V. Greifswald BNR Sempozyumu, 25-28 May 2017, Greifswald , Germany.

- Nazlıkul, H., Gangliyon Ptyerpaltinum Etkinliği ve Anatomik Özellikleri. 560 Yıllık Tıp Fakültesi Ernst-Moritz-Arndt Üniversitesi Anatomi Kürsüsünde V. Greifswald BNR Sempozyumu, 25-28 May 2017, Greifswald , Germany.
- Nazlıkul, H., Çoklu Bozucu Alanlarla Etkin mücadele - Wirksame Bekämpfung mehrerer Störfelder. 36. Kongress der DGfAN – Biologische Rhythmen 30 March -2 April 2017, Erfurt, Germany.
- Nazlıkul, H., Kronik Bel Ağrısında Dirençli Bir Vaka. VI.International Congress for Neural Therapy, 2 - 5 June 2016, İstanbul, Turkiye.
- Nazlıkul, H., Makula Dejenerasyonunda Nöralterapi Yaklaşımı. VI.International Congress for Neural Therapy, 2 - 5 June 2016, İstanbul, Turkiye.
- Nazlıkul, H., Prostatit Sonrası Erektil Disfonksiyon. VI.International Congress for Neural Therapy, 2 - 5 June 2016, İstanbul, Turkiye.
- Nazlıkul, H., Chronic inflammation of the lumbar spine - Therapy with neural therapy. 2. Heidelberger Tagung Neural Therapie, 1-2 July 2016, Heidelberg Germany
- Nazlıkul, H., Die Fibromyalgie Verstehen und Behandeln. Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2015) 20-23 October 2015, Berlin, Germany.
- Nazlıkul, H., Darm als Basistherapie der Gesundheit . 1. Heidelberger Tagung Neural therapie 2015, Heidelberger, Germany.
- Nazlıkul, H., Neural Therapy and Complementary Medicine Approaches in the Biological Treatment of Cancer Diseases. Uluslararası Katılımlı V. Nöralterapi Kongresi 22 - 25 May 2014, İstanbul, Turkiye.
- Nazlıkul, H., Acarkan, T. Bel Ağrılarında Nöralterapi Yaklaşımı. 124. ZAEN Kongresi & 55. IGNH Kongresi, 27 February – 3 March 2013, Freundenstadt, Germany.
- Nazlıkul, H., Bağdokusu ve Matriksin Önemi. Greifswald Ernst Moritz Arndt Üniversitesi Anatomi ve Hücresel Biyoloji Anabilim Dalı, IGNH- BNR Sempozyumu, 24-28 February,2011, Greifswald, Germany.
- Nazlıkul, H., Torakal Blokajın Vejetatif Sinir Sistemine Etkisi. Avusturya Nöralterapi Derneğinin Forum Neuraltherapie Kongresi, 2010 Viyana, Avusturya.

- Nazlıkul, H., Chronic Low Back Pain – Neural Therapy. Colombia 1st International Congress Neuraltherapeutic Medicine and Neurofocal Dentistry, 4-12 October 2010, El Dorado, Bogota, Colombia.
- Nazlıkul, H., Nöralterapinin Etki Mekanizması. 22. FTR Kongresi, Haziran 2009 İstanbul.
- Nazlıkul, H., Bozucu Alan Nedir ve Nasıl Tedavi Edilir. Uluslararası katılımlı 1. Nöralterapi Kongresi, 2-6 Haziran 2006, İstanbul, Turkiye.
- Nazlıkul, H., Nöralterapi Nedir ve Nasıl Etki Eder. Uluslararası katılımlı 1. Nöralterapi Kongresi, 2-6 Haziran 2006, İstanbul, Turkiye.
- Nazlıkul, H., Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrısında Nöralterapinin Yeri. Uluslararası katılımlı 1. Nöralterapi Kongresi, 2-6 Haziran 2006, İstanbul, Turkiye.

B) Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

- Nazlıkul, H., Anti-inflamatuar Beslenme. XVII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Regülasyon Tıbbı Sempozyumu, 24-25 Eylül 2022, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Anti Oksidan Beslenme. XVII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Regülasyon Tıbbı Sempozyumu, 24-25 Eylül 2022, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Nörolojik Hastalıkların Tedavisinde Nöralterapi. XVII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Regülasyon Tıbbı Sempozyumu, 24-25 Eylül 2022, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Tinnitus. 10. Ulusal Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp e-Kongresi, 14 -15 Kasım 2020.
- Nazlıkul, H., Vital Besinlerin ve Antioksidanların Önemi. 15. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 12 - 13 Ekim 2019, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Disbiyozis E. Coli ve Probiotiklerin Etkinliği. 15. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 12 - 13 Ekim 2019, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Sakroiliak Disfonksiyonunda Manuel Tıp ve Nöralterapinin Etkinliği. 14. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 6-7 Ekim 2018 İstanbul.
- Nazlıkul, H., Fasyal Nöralterapi. XIII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 7-8 Ekim 2017, İstanbul.

- Nazlıkul, H., Nöralterapi ve Manuel Tıp Yaklaşımı ile Visseral Teknikler. XIII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 7-8 Ekim 2017, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Tetik Nokta Ve Postizometrik Relaksasyon Tekniklerinin Tedavideki Yeri. XIII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 7-8 Ekim 2017, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Duygusal Beyin Bağırsak. Asya Avrupa Tamamlayıcı ve Regülasyon Tıbbı Federasyonu (AATRTF) 2. Uluslararası Regülasyon Tıbbı Kongresi, Mart 2017, Antalya.
- Nazlıkul, H., Sağlıklı ve Dengeli Beslenme. Asya Avrupa Tamamlayıcı ve Regülasyon Tıbbı Federasyonu (AATRTF) 2. Uluslararası Regülasyon Tıbbı Kongresi, Mart 2017 Antalya.
- Nazlıkul, H., Sporcu Yaralanmaları Tedavisinde Bütüncül Yaklaşım. 16. Ulusal Spor Hekimliği Kongresi, 2-5 Nisan 2017, Antalya.
- Nazlıkul, H., WS. Trigger Noktalarında lokal anestezik ve Nöralterapi Etkinliği. 16. Ulusal Spor Hekimliği Kongresi, 2-5 Nisan 2017, Antalya.
- Nazlıkul, H., Detoks – Şelasyonda Nöralterapinin Etkinliği. XII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 1-3 Ekim 2016, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Ortomoleküler Tıp ve Vital Besinler. XII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 1-3 Ekim 2016, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Akroiliak Disfonksiyonun Manuel terapi ve Nöralterapi Kombinasyonu ile Değerlendirilmesi. XI. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, Eylül 2016, İstanbul.
- Nazlıkul, H., MAPS – Bozucı Alan Diyagnozu. X. Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 27-28 Eylül 2014, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Lenfatik Sistemin İmmun Sistem İlişkisi. X. Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 27-28 Eylül 2014, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Self Organizasyonu ve Nöralterapi Yaklaşımları. VIII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 22-23 Eylül 2012, İstanbul.

- Nazlıkul, H., Eksen Organ Yaklaşımında Fasetin Önemi ve Nöralterapi Tedavisinde Yaklaşım. VIII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 22-23 Eylül 2012, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Erektil Disfonksiyonda Nöralterapi Etkinliği Nazlıkul H. VII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 3-8 Eylül 2011, Gaziantep.
- Nazlıkul, H., Pelvik Ağrılarında Nöralterapi ve Akupunktur Etkinliği. VII. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 3-8 Eylül 2011, Gaziantep.
- Nazlıkul, H., Baş Ağrısı ve Migrende Nöralterapi Yaklaşımı. VI. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 317-19 Eylül 2010, Kuşadası, Aydın.
- Nazlıkul, H., İnfertilitete ve Hormonal Disfonksiyonda Nöralterapi Yaklaşımı. VI. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 317-19 Eylül 2010, Kuşadası, Aydın.
- Nazlıkul, H., İmmunsistem ve Lenfatik Sistemin Klinik Önemi. V. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 6-12 Eylül 2009, Antalya.
- Nazlıkul, H., Romatizmal Hastalıklarda Nöralterapinin Yeri. V. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 6-12 Eylül 2009, Antalya.
- Nazlıkul, H., FMS Ozon ve Nöralterapi Kombinasyonu. I. Uluslararası Ozonterapi Kongresi, 4-6 Aralık 2009, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Cilt Hastalıkların Tedavisinde Ozon ve Nöralterapi Kombinasyonu. . Uluslararası Ozonterapi Kongresi, 4-6 Aralık 2009, İstanbul.
- Nazlıkul, H., Anti Aging – Nöralterapi. IV. Geleneksel Herget Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 12-17 Eylül 2008, Bodrum, Muğla.
- Nazlıkul, H., MAPS Akupunktur ve Nöralterapi Kombinasyonu. 1. Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 2007, Bodrum, Muğla.
- Nazlıkul, H., Sindirim Sistem Hastalıklarında Nöralterapi. 2.Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 2007, Bodrum, Muğla.
- Nazlıkul, H., Ağıziçi Akupunkturun Bozucu Alan İncelemesindeki Önemi. 2.Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 2007, Bodrum, Muğla.
- Nazlıkul, H., Femurbaşı Nekrozunda Ozon ve Nöralterapi Kombinasyonun Önemi. I. Uluslararası Medikal Ozon Kongresi, 16-18 Haziran 2006, İstanbul.

- Nazlıkul, H., İmmün sistem Hastalıklarında Nöralterapi Yeri. Nazlıkul H. 1. Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 2006, Bodrum, Muğla.
- Nazlıkul, H., Miyofasiyal Triger Tedavisinde Nöralterapi. Nazlıkul H. 1. Nöralterapi ve Tamamlayıcı Tıp Sempozyumu, 2006, Bodrum, Muğla.