

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ
DOKTORA PROGRAMI
DR-2023-0048

STATİN UYGULANAN SIÇANLARDA KURKUMİNİN PERİFERİK
SİNİRLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

FATİH SIRIKEN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
VTF-21020 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle Doktora tez çalışmamın konu seçiminde, planlanmasında, hazırlanmasında ve yürütülmesinde bana her konuda yardımcı olan, çalışmalarım süresince, bana her türlü anlayış ve ilgiyi gösteren, bilgi, tecrübe ve hoşgörüsünü esirgemeyen, kendisiyle çalışma fırsatına sahip olduğum için şanslı hissettiğim, bilim insanı sıfatı ve yüce gönüllü kişiliğiyle her zaman kendime örnek alacağım değerli hocam, danışmanım sayın Doç. Dr. Cengiz Ünsal'a çok teşekkür eder saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca bana çalışmalarım süresince her konuda yardımcı olan hocalarım Prof. Dr. Hümeysra Ünsal, Prof. Dr. Muharrem Balkaya, Prof. Dr. Ferda Belge, Dr. Öğretim Üyesi Ece Koç Yıldırım, ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayşegül Bildik ve diğer Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve Biyokimya bölümü doktora öğrencisi Bilgehan Akar, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Prof. Dr. Bülent Bozdoğan, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Özge Çevik ve Araştırma Görevlisi Dr. Ömer Erdoğan, Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı biyoloğu Efkan Kaya, Samsun On dokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Su Ürünleri Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden ablam Prof. Dr. Belgin Sırıken, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Selim Sekkin'e, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi destek hizmetleri görevlisi Rıfat Aydın'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Statinler.....	3
2.1.1. Statinlerin Yan Etkileri.....	4
2.2. Nöronlar.....	5
2.3. Periferik Sinir Sistemi	8
2.4. Sıçan Siyatik Siniri (<i>Nervus Ischiadicus</i>).....	10
2.5. Sinirlerde İmpuls Oluşumu ve İletimi	11
2.6. Sinir İletimi ve Na ⁺ -K ⁺ -ATPaz Aktivitesi.....	12
2.7. Nöronlarda Enerji Metabolizması	14
2.8. Periferik Nöropati ve Statinler.....	15
2.9. Kurkumin.....	16
2.10. Oksidatif Stres ve Nöronlar	17
2.11. Sitokinler ve Nöronlar	19

2.12. Motor Sinir İletim Hızı ve Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Gereç.....	23
3.1.1. Cihazlar.....	23
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	23
3.1.3. Hayvan Materyali	24
3.2. Yöntem	25
3.2.1. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü	25
3.2.2. Elektronöromiyografik Ölçümler	25
3.2.3. Serum ve Doku Örneklerinin Hazırlanması	29
3.2.4. Kan Parametreleri Analizi	29
3.2.4.1. Total Oksidan Seviyenin Belirlenmesi	29
3.2.4.2. Total Antioksidan Seviyenin Belirlenmesi.....	30
3.2.4.3. Tümör Nekrozis Faktör- α ve İnterlökin-6 Düzeylerinin Belirlenmesi.....	30
3.2.4.4. Total Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi.....	30
3.2.5. Doku Homojenizasyonu	30
3.2.5.1. Total Protein Analizi	30
3.2.5.2. Siyatik Siniri Na^+ - K^+ ATPaz Aktivite Düzeyinin Belirlenmesi.....	31
3.3. Histopatolojik İnceleme İçin Doku Örneklerinin Hazırlanması.....	31
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
4.1. Canlı Ağırlık Değişimleri	34
4.2. Kolesterol Düzeyleri.....	35
4.3. Tümör Nekroz Faktörü Alfa Düzeyleri	35
4.4. İnterlökin-6 Düzeyleri	36
4.5. Total Oksidan Düzeyleri.....	37

4.6. Total Antioksidan Düzeyleri	38
4.7. Na ⁺ - K ⁺ ATPaz Düzeyleri	39
4.8. Motor Sinir İletim Hızı	40
4.9. Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli Düzeyleri	41
4.10. Histopatoloji	42
5. TARTIŞMA.....	49
5.1. Vücut Ağırlığı.....	49
5.2. Kolesterol	50
5.3. Total Antioksidan Seviyesi ve Total Oksidan Seviyesi.....	51
5.4. Tümör Nekrozis Faktör Alfa ve İnterlökin-6	52
5.5. Motor Sinir İletim Hızı ve Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli	53
5.7. Na ⁺ - K ⁺ ATP az Aktivitesi	55
5.8. Histopatolojik İnceleme.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR.....	60
EKLER..	81
Ek 1. Etik Kurul İzni	81
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	82
ÖZ GEÇMİŞ.....	83

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	:	Alfa
β	:	Beta
BKAB	:	Bileşik kas aksiyon potansiyeli
COX-2	:	Siklooksijenaz-2
dk	:	Dakika
δ	:	Delta
D-BKAP	:	Distal bileşik kas aksiyon potansiyeli
EMG	:	Elektromiyografi
ENMG	:	Elektronöromiyografi
γ	:	Gama
g	:	Gram
GSH	:	Glutatyon
HE	:	Hematoksilen eozin
HMG-KoA	:	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
IL	:	İnterlöykin
KVH	:	Kardiyovasküler hastalıklar
kg	:	Kilogram
LFB-PAS	:	Luksol fast blue periodik asit schift
L4-L6	:	Lumbar 4 ve lumbar 5
MMP-9	:	Matriks metalloproteinaz
μ	:	Mikron
μmol	:	Mikromol
mg	:	Miligram

ml	:	Mililitre
mm	:	Milimetre
mV	:	Milivolt
MSİH	:	Motor sinir iletim hızı
MSS	:	Merkezi sinir sistemi
Na⁺-K⁺-ATPaz	:	Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz
PSS	:	Periferik sinir sistemi
P-BKAB	:	Proksimal bileşik kas aksiyon potansiyeli
RPM	:	Dakikadaki devir sayısı
SH	:	Schwann hücreleri
SPSS	:	Sosyal bilimler için istatistik paketi
TAS	:	Total antioksidan seviye
TOS	:	Total oksidan seviye
TSE	:	Türk standartları enstitüsü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Doğal ve sentetik statinlerin kimyasal formülleri (Furberg, 1999).....	4
Şekil 2. Sinir liflerinin genel sınıflandırılması (Hall ve Hall, 2021).....	7
Şekil 3. Bir sinirin yapısı (Betts ve diğerleri, 2017).....	9
Şekil 4. Latans ve aksiyon potansiyeli örneği.	27
Şekil 5. Sıçanlarda ortalama vücut ağırlığı değişimleri.	34
Şekil 6. Serum ortalama kolesterol düzeyleri.....	35
Şekil 7. Serum TNF- α düzeyleri.	36
Şekil 8. Serum IL-6 düzeyleri	37
Şekil 9. Sıçanlarda serum total oksidan düzeyleri.....	38
Şekil 10. Sıçanlarda serum total antioksidan seviyeleri	39
Şekil 11. Sıçan siyatik sinir dokusu Na ⁺ - K ⁺ ATPaz düzeyleri.....	40
Şekil 12. Sıçanlarda motor sinir iletim hızı değerleri.....	41
Şekil 13. Sıçanlarda bileşik kas aksiyon potansiyeli değerleri.....	42

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** ENMG ölçümü yapılan sıçanlarda kayıt elektrotlarının yerleşimi.28
- Resim 2.** ENMG ölçümü yapılan sıçanlarda proksimal uyarım noktası.28
- Resim 3.** ENMG ölçümü yapılan sıçanlarda distal uyarım noktası.28
- Resim 4.** Atorvastatin alan sıçanlarda siyatik sinirin enine kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Truncu ok; intramyelinik vakuolasyonlar.43
- Resim 5.** Atorvastatin-kurkumin alan sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Turuncu ok: intramyelinik vakuolasyonlar.43
- Resim 6.** Atorvastatin- kurkumin grubu sıçanlarda siyatik sinir boyuna kesiti. (LFB-PAS boyama). Yeşil ok: Schwann hücresi, Kırmızı ok: makrofaj, Turuncu oklar: dejenere aksonlar.44
- Resim 7.** Kurkumin alan sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Turuncu ok: normal aksonların görünümü D; kan damarı.44
- Resim 8.** Kontrol grubu sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Kırmızı ok; kan damarı, Yeşil ok; normal miyelin, Sarı ok; Schwann hücresi P; perinöryum.45
- Resim 9.** Kontrol grubu sıçanlarda siyatik sinirin enine kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Kırmızı ok; kan damarı, E; epinöryum, P; perinöryum, AD: akson demetleri.45
- Resim 10.** Atorvastatin-kurkumin grubu sıçanlarda boyuna kesitte Büngner bandı (Turuncu ok) (HE boyama). Kırmızı ok; makrofaj.46
- Resim 11.** Atorvastatin grubu sıçanlarda boyuna kesitte Büngner bandı (HE boyama). Artan Schwann hücre proliferasyonu, "Büngner bandı" olarak adlandırılır, bol miktarda soluk bazofilik sitoplazma ve büyük oval çekirdeklere sahip hücrelerin doğrusal sütunları ile karakterize edilirler.46
- Resim 12.** Atorvastatin-kurkumin grubunda epinöryium içerisinde hücre infiltrasyonları (HE boyama). Turuncu oklar; makrofajlar, kırmızı ok; mast hücresi.47

- Resim 13.** Kurkumin alan sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (HE boyama).
Kırmızı ok: perinöyrium, Yeşil oklar: normal miyelinli aksonların görünümü, Sarı oklar: Schwann hücreleri.....47
- Resim 14.** Kontrol grubu sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (HE boyama). ...48
- Resim 15.** Kontrol grubu sıçanlarda siyatik sinirin enine kesit görünümü (HE boyama).
Kırmızı ok; kan damarı, Truncu oklar; normal miyelinli aksonlar48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kullanılan kimyasal ve sarf malzemelerin listesi.....	24
---	----

ÖZET

STATİN UYGULANAN SIÇANLARDA KURKUMİNİN PERİFERİK SİNİRLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sırıken F. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Fizyolojisi Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2023.

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) insanlarda önde gelen ölüm nedenidir ve dünya çapındaki ölümlerin yaklaşık 1/3'ü KVH'lardan kaynaklanmaktadır. Statinler, yaygın olarak KVH'nın önlenmesi veya tedavisi için kullanılan kolesterol düşürücü bir ilaç sınıfıdır. Statinlerin güvenli ve tolere edilebilir şekilde uzun süreli kullanımı kronik hiperkolesterolemi için önemlidir. Kurkumin ise antioksidan, nöroprotektif, antiinflamatuvar, antikarsinojenik özellikleri olan polifenolik bir bileşiktir. Bu çalışmada, sıçanlarda statin uygulaması ile oluşması beklenen polinöropatide kurkuminin olası koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Otuz sekiz adet erkek *Wistar Albino* cinsi sıçan dört gruba ayrıldı: i) statin grubu (40 mg/kg atorvastatin); ii) statin (40 mg/kg atorvastatin) + (400 mg/kg kurkumin) grubu; iii) kurkumin (400mg/kg) grubu; iv) kontrol grubu (serum fizyolojik). Atorvastatin ve kurkumin 30 gün boyunca intragastrik verildi. Deney sonunda, sinir iletim hızı, Na⁺- K⁺ ATPaz, total kolesterol, total oksidan ve antioksidan, IL-6, TNF- α düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Atorvastatin, diğer gruplarla karşılaştırıldığında SİH'de bir azalmaya yol açtı (p<0,0001). Ayrıca Na⁺- K⁺ ATPaz aktivitesinin statin grubunda, kontrol ve kurkumin gruplarına göre daha düşük olduğu belirlendi (p=0,001). Atorvastatin'in, TNF- α düzeylerini artırdığı (p=0,014), ancak IL-6 düzeyleri üzerinde etkisi olmadığı saptandı (p=0,239). TOS, gruplar arasında farklılık göstermezken (p=0,604), atorvastatin + kurkumin grubunda TAS'ın diğer gruplara göre arttığı saptandı (p=0,002). Siyatik sinir kesitlerinde miyelin kılıfın düzensiz ve parçalı olduğu ve buna eşlik eden vakuolasyonlar görüldü.

Sonuç: Bu bulgular, statinlerin Na⁺- K⁺ ATPaz aktivitesini azaltarak polinöropati oluşturma potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte statinle birlikte verilen kurkumin SİH ve Na⁺- K⁺ ATPaz aktivitesindeki azalmayı iyileştirmiştir. Sonuç olarak,

kurkumin alımı, statin tedavisi sırasında oluşabilecek periferik nöropati üzerinde koruyucu etkilere sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin, Sıçan, Sinir İletim Hızı, Siyatik Sinir, Statin.

ABSTRACT

INVESTIGATING THE EFFECTS OF CURCUMIN ON PERIPHERAL NERVES IN THE STATIN-ADMINISTERED RATS

Siriken F. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Science, Veterinary Physiology Program, Doctorate Thesis, Aydın, 2023.

Objective: Cardiovascular diseases (CVDs) are one of the leading cause of mortality in humans, and about 1/3 of deaths worldwide occur due to CVDs. Statins are a class of cholesterol-lowering drugs, commonly used to prevent or treat CVDs. Safe and tolerable long-term use of statins is important for chronic hypercholesterolemia. Curcumin is a polyphenolic compound which has neuroprotective, anti-inflammatory, and anticancer properties. This study aimed to investigate curcumin's possible protective effects and mechanism in polyneuropathy, which is expected to be induced by the statin administration in rats.

Material and Methods: Thirty-eight male *Wistar Albino* rats were divided into four groups: i) statin group (40 mg/kg atorvastatin); ii) statin (40 mg/kg atorvastatin) + curcumin (400 mg/kg) group; iii) curcumin group (400 mg/kg) group; and iv) control group (saline). Atorvastatin and curcumin were given via intragastric route for 30 days. At the end of the experiment, nerve conduction velocity, Na⁺- K⁺ ATPase, total cholesterol, total oxidant and antioxidant capacity, TNF- α and, IL-6 levels were determined.

Results: Atorvastatin reduced NCV, compared with the other groups (p<0.0001). In addition, Na⁺- K⁺ ATPase activity was lower in the statin group than in the control and curcumin groups (p=0.001). Atorvastatin increased TNF- α levels (p=0.014) but did not affect on IL-6 levels (p=0.239). While the total oxidant status was not different between groups (p=0.604), the total antioxidant status increased in the atorvastatin+curcumin group (p=0.002) compared to the other groups. When sciatic nerve were examined, the myelin sheath was determined to be irregular and fragmented, accompanied by vacuolation.

Conclusion: These findings suggest that statins may potentially induce polyneuropathy by decreasing Na⁺- K⁺ ATPase activity. Notably, curcumin administration ameliorates the reduced NCV and Na⁺- K⁺ ATPase activity. Curcumin intake may have protective effects on peripheral neuropathy that might occur during statin treatment.

Key words: Curcumin, Nerve Conduction Velocity, Rat, Sciatic Nerve, Statin.

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2019 yılında tahminen 17,9 milyon insan kalp damar hastalıklarından hayatını kaybetmiştir. Bu istatistiksel verinin dünya genelindeki ölümlerin % 32'sini temsil ettiği ve bunun da % 85'inin kalp krizi ve inme nedeniyle gerçekleştiği görülmektedir (WHO, 2021).

Geçmişinde koroner kalp hastalığı öyküsü olan veya olmayan kişilerde kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olan yüksek kan kolesterolünü azaltmak, farmakoterapinin önemli bir amacıdır ve bu nedenle de statinler ilk tercih edilen ajanlardır (Taylor ve diğerleri, 2013). Günümüzde statinler, tüm dünyada en çok kullanılan ve satan ilaç sınıfıdır. Bugün dünya çapında tahminen 40 milyon insan statin grubu ilaçları kullanmaktadır (Endo, 2017). Statinlerin bir üyesi olan atorvastatin, ilk olarak 1985 yılında sentezlenmiş ve 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. O tarihten itibaren atorvastatin, farmasötik tarihinde en çok satan ilaçlardan biri haline gelmiştir. Çin'de, atorvastatin en yaygın kullanılan lipid düşürücü ilaçtır ve KVH'nın ikincil önlenmesinde toplam statin kullanımının yaklaşık % 40'ını oluşturmaktadır (Li ve diğerleri, 2012). Statinle ilişkili görülen ve sıklıkla karşılaşılan yan etkiler; statinle ilişkili miyalji, kramp, rabdomiyoliz, statinle ilişkili kas semptomları, statinle ilişkili nekrotizan otoimmün miyopati, statinle ilişkili diyabet, merkezi sinir sistemi (MSS)'de kolesterol sentezinin inhibisyonuna bağlı etkiler, yüksek karaciğer fonksiyon testleri, renal fonksiyonda azalma, tendon rüptürü, hemorajik inme, düşük testosteron düzeyi, depresyon ve uyku bozukluklarıdır (Thompson ve diğerleri, 2016). Statinlerin yaygın kullanımı göz önüne alındığında, görülen potansiyel yan etkileri saptamak için hastaları izlemek önemlidir (Svendsen ve diğerleri, 2017). 1990'larda vaka serileri üzerinde yapılan bir dizi çalışma sonunda, statin kullanımının polinöropatiye neden olabileceği bildirilmiştir (Ahmad, 1995; Phan ve diğerleri, 1995; Ziajka ve Wehmeier, 1998). Sinir iletim hızında yavaşlamayla birlikte sinir dokusundaki Na⁺-K⁺ ATPaz enzim aktivitesindeki azalmanın nöropati gelişiminde rol oynadığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (Greene, 1988; Hirata ve Okoda, 1990).

Son zamanlarda, polifenoller gibi diyet antioksidanlarının insan sağlığındaki rolüne olan ilgi, birçok inflamatuvar hastalığı tedavi edebilme potansiyelleri hakkında çok sayıda araştırmayı

karşımıza çıkarmaktadır (Mansouri ve diğerleri, 2020; Tagde ve diğerleri, 2021). Bu polifenollerden birisi de geleneksel Asya Mutfağı ile Asya Tıbbında uzun süredir kullanılan kurkumindir. Kurkumin, *Curcuma longa*'nın köksapında bulunan bir polifenoldür. Zerdeçal tozu kurkumin içerir ve gıda boya maddesi olarak kullanılan turuncu-sarı renkli bir bileşiktir. Zerdeçal tozu; antioksidan, nöroprotektif, antiinflamatuvar, antikarsinojenik etkisi nedeniyle destekleyici tedavi olarak halen Asya ülkelerinde hastalıklarla mücadelede kullanılmaktadır (Caillaud ve diğerleri, 2020; Lestari ve Indrayanto, 2014). Kurkuminin çoklu hücre sinyal yolları ve proteinleri modüle etme ve bunlarla etkileşime girme yeteneği, bu polifenolün birçok hedefe etkili bir bileşik olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymuştur (Hasima ve Aggarwal 2012; Sun ve diğerleri, 2019).

Motor sinir iletim hızı ve duyuusal sinir iletim hızı gibi elektrofizyolojik parametreler, sinir hasarının ciddiyetini göstererek sinirlerin işlevi hakkında önemli bilgi sağlar (Matsuoka ve diğerleri, 2016). Kurkuminin kemoterapi kaynaklı nöropatide motor ve duyuusal sinir iletim hızını iyileştirdiği, inflamatuvar proteinleri ve sitokinleri baskılayarak koruyucu etki yaptığı bildirilmektedir (Agthong ve diğerleri, 2015; Babu ve diğerleri, 2015; Basu ve diğerleri, 2021; Zhang ve diğerleri, 2020).

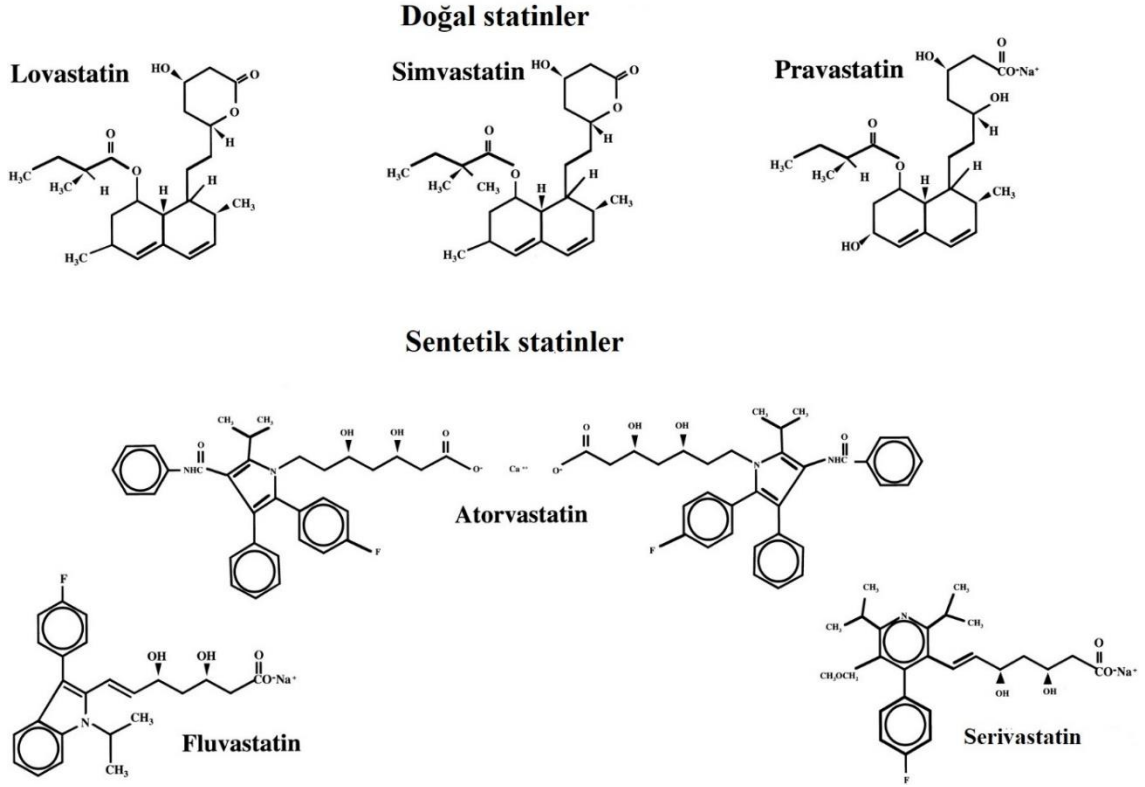
Statin kullanımının yaygın olması ve yan etkilerinin bulunması nedeniyle buna ilişkin çalışmaların yapılması hala önemini korumaktadır. Polinöropati uzun süre statin kullananlarda karşılaşılabilecek yan etkilerden biri gibi görünmektedir. Polinöropatinin statin tedavisiyle doğrudan bağlantısı net değildir, çünkü birçok etiyolojik veya kafa karıştırıcı faktörün de eşlik ettiği kompleks bir durumdur. Polinöropati üzerinde kurkuminin faydalı etkilerine dair literatürde çalışmalar vardır, fakat statinle birlikte kurkumin kullanımının polinöropatiye etkilerine ilişkin bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışma, Wistar Albino ırkı sıçanlarda olası statin kaynaklı periferik nöropati varlığını ve bu etkileri azaltmak üzere kullanılacak kurkuminin etkilerini elektronöromiyografik, histopatolojik ve biyokimyasal yöntemler aracılığıyla ortaya koymayı amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Statinler

Statinler ilk olarak 1970 yılında Japon bilim adamı Akiro Endo ve arkadaşları tarafından antimikrobiyal ajanların araştırılması esnasında, doğada bulunan bir mantar olan *Penicillium citrinum*'dan ‘'kompaktin (ML-236B)’’ adı verilen aktif bir metabolit olarak keşfedilmiştir (Endo ve diğerleri 1976). Araştırmacılar bu madde ile 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA reduktaz (HMG-KoA redüktaz) enzimi arasında yapı bakımından benzerlik tespit etmişlerdir. Daha sonraki yıllarda *Aspergillus terreus*'dan izole edilerek geliştirilen ve insanda kullanımı uygun görülen ilk ticari statin olan lovastatin üretilmiştir. Statin grubu ilaçlar, benzer kimyasal özellikleri paylaşıyorlar da moleküler sentezleri, çözünürlükleri ve farmakokinetik özellikleri bakımından önemli farklılıklar gösterirler (Şekil 1). Elde edilişlerine göre statinler doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılırlar; Doğal statinler; lovastatin, pravastatin, simvastatin, mevastatindir. Sentetik statinler ise; atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, serivastatin ile fluvastatindir (Alberts ve diğerleri. 1980; Davidson, 2002; Endo, 2010; Ersanlı, 2007). İlk jenerasyon statinlerden simvastatin, pravastatin, fluvastatin ile yapılan çalışmalar sonucunda bu ilaçlar güvenli bulunmuştur. Serivastatin ölümcül ve ölümcül olmayan rabdomiyoliz olgularında artış yaratması nedeniyle piyasadan çekilmiştir.

Dünyada en çok reçete edilen atorvastatin ise 1997 yılından itibaren üretilmeye başlamıştır (Ersanlı, 2007). Atorvastatinin lipid profili üzerine etkilerinin simvastatin, pravastatin, lovastatin ve fluvastatinin gibi diğer statin grubu ilaçlara göre daha güçlü olduğu bildirilmektedir (Jones ve diğerleri, 1998).



Şekil 1. Doğal ve sentetik statinlerin kimyasal formülleri (Furberg, 1999).

2.1.1. Statinlerin Yan Etkileri

Statinler, dislipidemiye etkili bir şekilde tedavi etmek için yaygın olarak reçete edilen bir ilaç sınıfını temsil eder. Kapsamlı klinik araştırma verileri, kardiyovasküler hastalıkların birincil ve ikincil önlenmesinde kullanımlarını desteklemektedir (Baigent ve diğerleri, 2005; Cheung ve diğerleri, 2004). Statinler genellikle iyi tolere edilse de bazı hastalarda yan etkiler görülebilir. Bu etkiler, bozulmuş protein prenilasyonundan, mitokondriyal elektron taşınmasında ve antioksidan korumada yer alan koenzim Q eksikliğinden, dolikol eksikliğine bağlı anormal protein glikozilasyonundan veya selenoprotein eksikliğinden kaynaklanmaktadır (Beltowski ve diğerleri, 2009).

Miyopati, statinlerin en sık görülen yan etkisidir ve bazı durumlarda şiddetli rabdomiyoliz şeklinde olabilir (Sathasivam ve Lecky, 2008). Daha az görülen yan etkiler arasında hepatotoksisite, periferik nöropati, bozulmuş miyokardiyal kontraktilite ve otoimmün hastalıklar, diyabet, yüksek karaciğer fonksiyon testleri, renal fonksiyonda azalma, hemorajik

inme, düşük testosteron düzeyi ve uyku bozukluklarını içerir (Beltowski ve diğeri, 2009; Thompson ve diğeri, 2016).

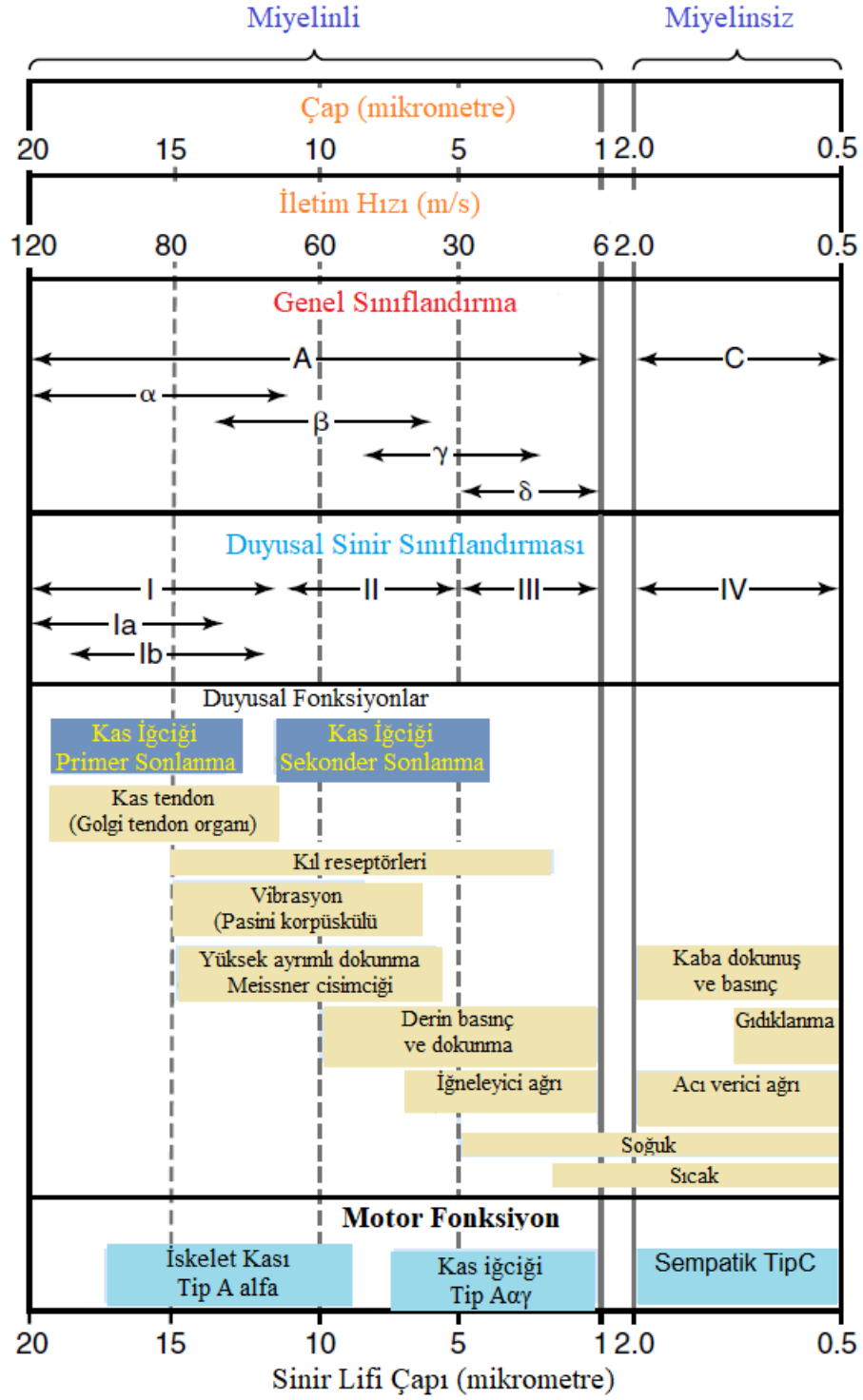
İlaça bağılı nöropati, periferik nöropatilerin ana nedenlerinden biridir. Bu çok önemlidir, çünkü erken teşhis ile reçete edilen ilacın kesilmesiyle uygun tedavi önemli ölçüde iyileşme sağlar (Weimer, 2003). Statin kullanımı ile polinöropati arasındaki ilişki üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar şüpheli sonuçlar vermiştir (Corrao ve diğeri, 2004; Davis ve diğeri, 2008; Gaist ve diğeri, 2001; Nielsen ve Nordestgaard 2014). Simvastatin, periferik nöropatiye neden olduğu varsayılan ilk hipokolesterolemik ajandır. Simvastatinin duyu ve motor nöropati özelliklerine sahip bir klinik sendromu indüklediği iddia edilmiş ve kesilmesi ile klinik semptomların azaldığı bildirilmiştir (Lo ve diğeri 2003; Phan ve diğeri, 1995; Rajabally ve diğeri, 2004). Statinlerin periferik nöropatiye neden olma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Birkaç mekanizma öne sürülse de en çok kabul gören teori, bu ajanların HMG-KoA redüktazı inhibe etme yetenekleriyle ilgilidir. Bu enzimi inhibe ederek, statinler sadece kolesterol üretimini değil aynı zamanda farnesil pirofosfat ara maddelerinin, özellikle ubiquinonların üretimini de azaltır (Chong ve diğeri, 2004). Bu mekanizmalardan ilki, hücre zarının hem lipit hem de proteinden oluşması ve kolesterolde belirgin azalma ile ilişkili olarak, membran bileşimini veya işlevini değiştirebileceği ile ilgili olmaktadır. Kolesterol, hücre zarlarının her yerde bulunan bir bileşeni olduğundan, sentezine müdahalenin birçok sonucu olabilir (Jacobs, 1994). Muhtemeldir ki daha düşük lipofilik durum hücre zarında protein interaksiyonlarının daha az olmasına izin verir (Werner ve diğeri, 2002), İkinci olası mekanizma, mitokondriyal solunum zincirinde önemli bir enzim olan ubiquinon ile ilişkilendirilmektedir. Ubiquinon seviyelerindeki bir eksiklik veya azalmanın nöronlarda enerji kullanımını bozabileceği ileri sürülmüştür (Walravens ve diğeri, 1989).

2.2. Nöronlar

Nöronlar ve nöroglia, sinir sistemini oluşturan iki hücre kategorisidir. Nöroglial hücreler, işlevlerini yerine getirmede nöronları destekler, korur ve yardımcı olur. Glial ve nöronal hücre soylarının ayrışması, embriyonal dönemde nöral krest hücrelerin göçü aşamasında tamamen sonlandırılmayan bir süreç içinde gerçekleşir (Le Douarin ve diğeri, 1991).

Nöronun yapısı fonksiyonel özelliklerini yansıtır. Nöron hücresi gövdesinin boyutu, birkaç mikrometreden 100 µm'nin üzerinde çapa kadar değişir. Nöron sitoplazması, büyük miktarda düz endoplazmik retikulum içerir. Golgi aygıtı, sinyal moleküllerinin depolanmasında rol oynar, aynı zamanda nörotransmitterlerin sentezinde yer alır. Nöronların yüksek enerji talebini desteklemek için, özellikle iyon pompalarının aktivitesi ve zar potansiyelinin korunması düşünüldüğünde, çok sayıda mitokondri gereklidir. Dendritler genellikle nöron yüzeyinin en büyük bölümünü oluşturur, hücre gövdesinin kısa ve dallanmış uzantılarıdır, akson ise hücre gövdesinden kaynaklanan uzun benzersiz bir uzantıdır (Catala ve Kubis, 2013).

Hall ve Hall (2021), nöron sınıflandırmasını “genel sınıflandırma” (A ve C lifleri) ve “duyusal sinir sınıflandırması” şeklinde yapmıştır (Şekil 2). Genel sınıflandırmaya göre A tipi lifler spinal sinirlerin geniş ve orta kalınlıktaki miyelinli lifleri olup α , β , γ ve δ alt gruplarına ayrılmaktadır. Otonom postgangliyonik lifler ile duyusal sinirlerin birçoğunu kapsayan C tipi lifler ise ince miyelinsiz liflerdir ve impuls iletim hızları düşüktür. Nöronlar, morfolojik olarak uzantılarının sayısı, uzunluğu ve dallanma şekline göre; unipolar, bipolar ve multipolar nöronlar (Splittgerber, 2020), işlevlerine göre; afferent, efferent ve ara nöronlar olarak da sınıflandırılmaktadır (Widmaier ve diğerleri, 2013).



Şekil 2. Sinir liflerinin genel sınıflandırılması (Hall ve Hall, 2021).

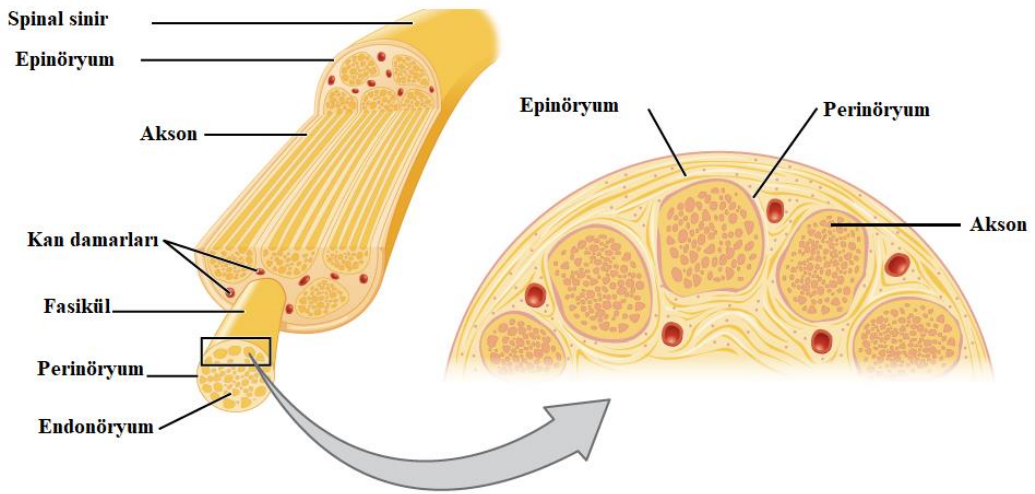
2.3. Periferik Sinir Sistemi

Bulunduğu yere göre sinir sistemi merkezi ve periferik kısımlara ayrılır. MSS, beyin (serebrum, serebellum ve beyin sapı) ve omurilikten oluşur. Periferik sinir sistemi (PSS), periferik ile beyin ve omurilik arasında bağlantıyı sağlar (Uemura, 2015). Jortner (2011)'e göre periferik olarak yönlendirilmiş aksonlara sahip motor nöronların hücre gövdeleri MSS içinde bulunduğu ve periferik duyuşal nöronların kapsamlı merkezi bağlantıları olduğundan, periferik ve merkezi sinir sistemi kavramlarını ayırmak gerçekçi değildir.

PSS, MSS ile karşılaştırıldığında sinir sisteminin nispeten basit bir parçası olarak kabul edilir. PSS, innerve edilen bölgeye göre somatik ve otonom sinirler olmak üzere alt bölümlere ayrılır (Widmaier ve diğerleri, 2013). PSS'nin iskelet kaslarını innerve eden somatik bölümü, nöromüsküler kavşak yoluyla çizgili iskelet kaslarına uzanan efferent motor lifler ve afferent duyuşal liflerden oluşur. Otonom bölüm ise iç organ homeostazisinin sağlanmasında önemlidir ve düz kas, kalp kası, bezler ve mide bağırsak sistemi gibi iç organları innerve eden sinirlerden oluşur. Spinal sinirlerin duyuşal lifleri medulla spinalise radix dorsalis aracılığıyla girerler. Motor iplikler ise, radix ventralis aracılığıyla medulla spinalisi terk ederler. Duyuşal ve motor lifler, canalis vertebralis foramen intervertebrale aracılığıyla beraberce "truncus spinalis" adıyla terkederler (Catala ve Kubis, 2013). 12 çift kranial sinirle birlikte omuriliğe bağlı 31 çift spinal sinirden oluşan periferik sinirler spinal sinirlerin ayrıldığı omurilik seviyesine göre servikal, torasik, lumbal, sakral ve koksigeal olarak sıralanırlar. PSS'nin somatik efferent bölümünün büyük çaplı miyelinli aksonları MSS'den ayrıldıktan sonra herhangi bir sinaps yapmadan kasa ulaşırlar (Widmaier ve diğerleri, 2013).

Periferik sinir gövdesinin bağ dokusu endonöryum, perinöryum ve epinöryumdan oluşur (Şekil 3). Bu dokular yapı, gerilme, mukavemet ve elastikiyet sağlar. Endonöryum, tek tek sinir liflerini çevreleyen ve sinir köklerinin ince bağ dokusu tabakası ile devam eden ince bir kolajen bağ dokusu tabakasıdır. Sinir gövdesinde, miyelinli ve miyelinsiz sinir lifi demetleri fasiküller halinde düzenlenir. Her fasikül, sıkı hücre bağlantıları oluşturmak için birbirine kenetlenen ve immünolojik olarak ayrıcalıklı bir endonöyral ortamı koruyan kan-sinir bariyerini oluşturan perinöyral hücrelerden oluşan perinöryum ile çevrilidir. Tipik bir spinal sinir gövdesi, dura materin bir uzantısını oluşturan intervertebral ektrafasiküler epinöryum ile ayrılmış çeşitli sayıda fasiküllerden oluşur. Son olarak, sinir gövdesi, sinirin enine ve boyuna düzlemlerde pasif

hareketine izin veren mesonöryum olarak adlandırılan gevşek bir koruyucu areolar doku tabakası ile çevredeki yapılarla bütünleşir (Jankovic ve diğerleri, 2022).



Şekil 3. Bir sinirin yapısı (Betts ve diğerleri, 2017).

PSS’de tüm aksonlar, yapısal ve metabolik destek sağlayan Schwann hücresi (SH) adı verilen oldukça özelleşmiş hücrelerle çevrilidir. SH periferik sinirlerin gelişimi, bakımı, işlevi ve yenilenmesinde önemli roller oynarlar. SH, gelişimini tamamlamış sinir sisteminde miyelin sentezleyen ve miyelin sentezlemeyen SH olmak üzere iki ana sınıfa ayrılabilir. Miyelin sentezlemeyen SH’leri daha küçük aksonlarla birleşerek birkaç aksonu sarar ve Remark demetlerini oluştururlar. Genel olarak, küçük çaplı aksonlar (otonom sinir sistemi ve küçük ağrı lifleri) basitçe SH’nin sitoplazması tarafından sarılır ve bu sinir lifleri miyelinsiz olarak bilinir. Büyük çaplı lifler, bir miyelin kılıfı oluşturan SH plazma zarının değişen sayıda eş merkezli katmanları tarafından sarılır; bu tür sinir lifleri ise miyelinli lifler olarak tanımlanır. MSS’de miyelinleşme, miyelin kılıflarının oligodendrosit olarak adlandırılan hücreler tarafından oluşturulması dışında PSS’dekine benzerdir. Tüm sinir liflerinde aksiyon potansiyellerinin iletim hızı aksonun çapıyla ters orantılıdır; bununla birlikte miyelinleşme, aynı çaptaki miyelinsiz bir lifle karşılaştırıldığında akson iletim hızını büyük ölçüde artırır (Lavdas ve Matsas, 2014, Young ve diğerleri, 2014).

Miyelin zarının temel boyutları MSS’de ve PSS’de farklıdır. MSS’de miyelin kalınlığı 15,7 nm iken PSS’de yaklaşık 18,5 nm dir. Miyelin zarı, ıslak ağırlığın en az % 20’sini oluşturan protein, lipid ve su içermektedir. Miyelinin lipid içeriği % 70-80 civarındadır, bunun yanında

MSS ve PSS’de miyelinin lipid içerikleri farklılık göstermektedir. Ana lipid türleri, kolesterol (en yaygın tek molekül), fosfolipidler ve glikosfingolipidlerdir. Minör lipid türleri arasında; galaktosilgliseridler, fosfoinositidler ve gangliositler bulunur. MSS ve PSS miyelini, bazı inflamatuvar demiyelinizan durumlarda önemli antijenleri oluşturan düşük konsantrasyonlarda asidik glikolipidler de içermektedirler (Crossman, 2021).

Miyelin kılıfının dış kısmında nörolemma ismi verilen Schwann kılıfı mevcuttur. SH bazal lamina ile çevrenmekte olup, çekirdek ve bazı organelleri yapısında bulundurur. Miyelin kılıfı akson çevresini dolanan birkaç tabaka SH membranından oluşan çok katlı tabakadan oluşmaktadır. Akson boyunca Schwann hücreleri art arda dizilerek miyelin kılıfının segmentli bir yapıda görülmesine neden olur. Miyelin kılıfında akson boyunca Ranvier boğumları denilen düzenli kesintiler bulunur. Her iki düğüm arasında miyelin tek bir SH tarafından oluşturulur. SH’nin dış kısmını saran bazal lamina, Ranvier boğumlarının iç kısmına kadar uzanır ve hasarlanan bölge bazal lamina kılavuzluğunda yenilenir (Altunkaynak ve Ünal, 2007). SH, yaşam boyunca aksonal sağlığı korumada hayati bir role sahiptir. PSS gelişimi sırasında SH öncülerinin işlevi, duysal ve motor nöronların ve bunlara karşılık gelen aksonların hayatta kalmasını sağlamaktır (Bosch-Queralt ve diğerleri, 2023). MSS’de miyelinizasyonun aksonal sinyalizasyona bağlı olduğu bildirilmektedir (Charles ve diğerleri, 2002).

SH, akson rejenerasyonunda yaralı nöronların hayatta kalması için miyelin genlerinin down regülasyonu, trofik faktörlerin up-regülasyonu ve sitokinlerin artması gibi bir dizi program başlatır. Bu onarım programı, yaralanmadan sonra SH’de hızla up-regüle edilen transkripsiyon faktörü c-Jun’u içeren mekanizmalar tarafından transkripsiyonel olarak kontrol edilir. Periferik sinirlerin yaralanması, akson ve miyelin kaynaklı materyali ortadan kaldıran bağışıklık hücrelerinin sızmasına neden olur. Schwann hücreleri, makrofaj infiltrasyonunu düzenleyerek bu süreçte de önemli bir rol oynar (Tofaris ve diğerleri, 2002).

2.4. Sıçan Siyatik Siniri (*Nervus Ischiadicus*)

Periferik sinirler içinde en kalın ve uzun sinir olma özelliği nedeniyle *N. ischiadicus* sıçanlarda yapılan sinir çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Güngör ve Adıgüzel, 2014). Sıçan siyatik siniri, L4-L6 spinal segmentlerinden orjin alır. Tüm sıçanlarda, L4 ve L5

spinal sinirleri, siyatik siniri oluşturmak için sıkıca kaynaşmıştır, ancak, L6 omurilik siniri, siyatik sinirin bir parçası olarak bu sinirle tamamen birleşmez (Asato ve diğerleri, 2000). Siyatik sinir dört dala ayrılır. En büyük iki dalı olan tibial ve peroneal sinirler crus üzerindeki kasları inerve eder ve ayağın dorsal ve plantar yüzlerinin duyusunu alır. Trokanterde unifasikülerdir; 5-7 mm distalde sinir ikiye, sonra da dört fasiküle ayrılır. Tibial kısım, tibial ve sural sinirlere ayrılır ve peroneal kısım, peroneal sinire ve kutanöz bir dala ayrılır. Siyatik sinir yaklaşık 27.000 aksondan oluşur; bunların % 6'sı miyelinli motor aksonlar, % 23'ü ve % 48'i sırasıyla miyelinli ve miyelinsiz duyu aksonları ve % 23'ü miyelinsiz sempatik aksonlardır (Schmalbruch, 1986).

2.5. Sinirlerde İmpuls Oluşumu ve İletimi

Nöron fonksiyonu nörotransmitterlerin, iyonların, pH'ın ve diğer değişkenlerin hücre dışı seviyesini/konsantrasyonunu doğru bir şekilde düzenleyen homeostatik mekanizmalara bağlıdır. Nöron hücre zarı, hücre ve çevresi arasında arayüz oluşturan karmaşık bir yapıdır. İşlevleri, belirli maddelerin taşınmasını ve plazma zarı boyunca elektrokimyasal gradyanların korunmasını içerir. Bu iyon gradyanları yüksek özgülüğe (örneğin, sodyuma karşı potasyum iyonları) ve büyük işlevsel öneme (örneğin, aksiyon potansiyellerinin üretiminde) sahiptir. İyon kanalı işlevindeki patofizyolojik değişikliklerin, sinir sisteminin belirli bozukluklarının etiolojisinde önemli rol oynadığı belirgin hale gelmiştir (McCormack ve diğerleri, 2022).

Bir sinir lifi zarının veya aksolemmmanın içi, dışarıya kıyasla dinlenme halindeyken negatiftir (-70 mV). Bu dinlenme potansiyeli, aksonal zarın her iki tarafındaki iyonik konsantrasyondaki farklılıkların ve bu farkı koruma eğiliminde olan kuvvetlerin net sonucudur. Spesifik olarak, hücre dışı sodyum ve hücre içi potasyum fazlalığı vardır. Sinir zarında dinlenme durumunda da potasyumu sızdıran K⁺ sızma kanalları bulunmaktadır ve bu kanalların sodyuma olan geçirgenliği oldukça azdır. Normal bir sinirde zarın potasyuma geçirgenliği sodyuma göre 50-100 kat daha fazladır (Hall ve Hall, 2021).

Potasyum, konsantrasyon gradyanını (içeri → dışarı) takip etmek üzere hücreyi terk edebilse de hücre içinde elektriksel nötrlüğü koruma ihtiyacı hücrenin bunu tamamen yapmasını engeller. Potasyum, konsantrasyon gradyanı ile elektrokimyasal gradyan arasında dengededir, bu nedenle negatif dinlenme potansiyeli yaratır. Bir sinir uyarıldığında sodyum

kanalı açılır. Sodyum iyonları, kritik bir eşiğe ulaşılan kadar ilk başta yavaşça girer. Daha sonra elektrokimyasal ve konsantrasyon gradyanları boyunca hızla hücreye girerler ve depolarizasyona neden olurlar. Membran potansiyeli +20 mV'ye ulaştığında sodyum akışı durur, ancak potasyum hücre dışına çıkmaya devam eder ve dinlenme potansiyeline ulaşılan kadar hücreyi yeniden polarize eder. Uyarma işlemi tamamlandığında ve sinir hücresi elektriksel olarak sessiz olduğunda, hücre içindeki sodyum ve hücre dışındaki potasyumun nispi fazlalığı, adenosin trifosfata bağımlı sodyum-potasyum pompası tarafından yeniden ayarlanır. Sinirin bir kısmının depolarizasyonu, komşu sinir lifi boyunca bir akımın akmasına neden olur. Bu akım, membran potansiyelini daha az negatif hale getirir ve bir sonraki sodyum kanalını açmak için sensörü harekete geçirir. Aksiyon potansiyeli döngüsü tekrarlanır, böylece impuls yayılır. İmpulslar, miyelinsiz sinir liflerinde sürekli olarak akson boyunca ilerler. Miyelinli liflerde, akım ranvier boğumlarında atlar ve araya giren segmentleri hemen depolarize eder. Bu saltotorik iletim, miyelinli liflerde daha hızlı impuls iletimine neden olur (Euerle, 2019).

Miyelinli ve miyelinsiz sinirlerde sinir iletiminin oluşum mekanizması aynıdır buna karşın miyelinli sinirlerde impuls iletim hızı fazladır. Sinir iletimi sinir akson çapıyla da ilişkilidir. Çap büyürse direnç küçülür, direnç küçük olunca da hız artar. Ayrıca miyelinli sinirin çapı büyüdükçe Ranvier boğumları arasındaki mesafe uzar, impuls daha uzun mesafe atlayarak ilerler ve impuls hızı artar. Miyelinsiz sinirlerde membranın ve aksoplazmanın özellikleri sabit olursa iletim hızı akson çapının kare kökü ile doğru orantılıdır. Kısaca sinir çapı büyüdükçe impuls iletim hızı artar (Noyan, 1990).

2.6. Sinir İletimi ve Na⁺-K⁺-ATPaz Aktivitesi

Yaşamın başladığı okyanuslarda, sadece tek hücreden oluşan ilk organizmalar, sitoplazmalarını çevreleyen deniz suyundan daha az tuzu hücre içerisinde tutmanın bir yoluna ihtiyaç duyuyordu. Bu gelişim sırasında bazı zar proteinleri tarafından iyon kanalları, taşıyıcılar, Na⁺-K⁺ ATPaz pompası gibi aktif iyon değiştiriciler oluşturuldu. Sodyum pompası olarak da adlandırılan Na⁺-K⁺ ATPaz, hücreye getirilen her iki potasyum iyonu için hücre dışına üç sodyum iyonu aktarır. ATP'nin terminal ucundaki fosfat grubu kırılarak enerji sağlanır ve Na⁺-K⁺ ATPaz pompası bu elde edilen enerjiyi kullanır. Na⁺-K⁺ ATPaz pompası ayrıca hücre hacminin düzenlenmesine yardımcı olur. Hücrenin ozmolaritesi, hücre içi organik maddelerin

birikmesiyle artarak hücre şişmesine neden olduğundan, Na^+ - K^+ ATPaz, hücre içi iyon konsantrasyonlarını düşürerek bu durumu düzeltir (Stevens, 2014). Na^+ - K^+ ATPaz molekülü alfa, beta ve gama alt birimlerinden oluşan bir heterotrimerdir. Alfa alt birimi, alt birim proteinlerinin en büyüğüdür ve hücre zarında bir halka oluşturan 10 transmembran, alfa sarmal açıklık içerir. Beta alt birimi, hücre içinde kısa bir amino ucu ve hücre dışında büyük bir karboksil ucu olan tek bir transmembran kapsayan peptitten oluşur (Aperia, 2011).

Tek hücreli protistlerden insanlar gibi mega-metazoanlara kadar değişen organizmaların genomlarının filogenetik analizi, Na^+ - K^+ ATPaz pompasının eski bir molekül olduğunu ve bugüne kadar incelenen tüm hayvan türlerinde korunduğunu göstermektedir (Sáez ve diğerleri, 2009). Mevcut organizmaların analizinden, Na^+ - K^+ ATPaz'ın katalitik alfa alt biriminin kökeninin prokaryotik olduğu ve günümüzde algler, protozoanlar ve mantarlar gibi metazoan olmayanlarda ve ayrıca tüm metazoanların tüm hücrelerinde ifade edildiği söylenebilir. Bununla birlikte Na^+ - K^+ ATPaz pompası tüm organizmalarda ve hücre tiplerinde tam olarak aynı protein değildir, çünkü alt birimlerin birincil dizilimlerinde ve türler içindeki her bir alt birimin izoformlarında tür farklılıkları vardır. İnsanlar ve diğer memelilerde, dört tip alfa alt birimi (alfa 1-4), üç beta alt birimi (beta 1-3) ve yedi gama 1-7 alt birimi/FXYD 1-7 ile ilişkili proteinlerle ifade edilir. Çeşitli izoformlar, birincil sekanslarında biraz farklılık gösterir, ancak esas olarak çeşitli dokulardaki ekspresyon seviyeleri bakımından farklıdır (Lingrel, 2010).

Na^+ - K^+ ATPaz pompasının kesintisiz çalışması organizmalar için maliyetli ve masraflıdır. Dinlenme halindeki metabolik enerji harcamasının yaklaşık % 20'sinin membran potansiyelini sürdürmek için Na^+ - K^+ ATPaz pompalarının çalışmasına gittiği tahmin edilmektedir. Beynin özelleşmiş hücreleri nöronlar için, Na^+ - K^+ ATPaz tarafından zar potansiyelini sürdürmek için harcanan enerji daha da fazladır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kortikal nöronlar tarafından kullanılan enerjinin % 54 kadarı, dinlenme halindeki membran potansiyelini korumak için Na^+ - K^+ ATPaz pompalarına ayrılmıştır. Na^+ - K^+ ATP az, sinir sisteminde sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının homeostazı için anahtar bir elementtir (Stahl ve Harris, 1986; Stevens, 2014; Suhail, 2010).

2.7. Nöronlarda Enerji Metabolizması

Yetişkin insan beyni normalde birincil enerji kaynağı olarak glikozu kullanır. Ancak kandan gelen laktatta önemli enerji kaynağıdır. Yetişkinlerde kandan laktat sağlanması daha az önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Sokoloff, 1999). Nöronların enerji kullanımları diğer somatik hücrelere kıyasla yüksek olduğundan, enerji kullanılabilirliği daha da önemli olmaktadır. Beyin söz konusu olduğunda nöronlar, astrositler tarafından gerekli enerjiyi sağlayan özel çevre dokulara sahiptir. Ayrıca, kas hücreleri gibi yüksek enerji ihtiyacı olan diğer hücre türlerinin aksine, nöronlar katı aerobik metabolizmaya sahiptir (Vergara ve diğerleri, 2019).

Nöron ve astrositlerin sitoplazmasına alınan glikoz, glikoliz yoluyla pirüvata dönüştürülür. Piruvat daha sonra mitokondriyal zarlar boyunca taşınır ve asetil-KoA oluşturmak üzere dekarboksilatlanır. Asetil-KoA, glikoz, yağ asidi ve amino asit katabolizmasından türetilen bir metabolittir. Bir sonraki basamak trikarboksilik asit döngüsü ya da Krebs döngüsü olarak da adlandırılan sitrik asit döngüsüdür. Mitokondri matriksinde gerçekleşen bu döngü sırasında asetil-KoA'nın asetil kısmı karbondioksit ve hidrojen atomlarına ayrışır ve hidrojen atomlarının ardışık olarak okside edilmesi sırasında açığa çıkan enerji ATP olarak depolanarak enerji gerektiren olaylarda kullanılmak üzere sitoplazmaya salınır (Hall ve Hall, 2021). Mitokondriyal yolaklardaki bir bozukluk genellikle nekrotik ve apoptotik hücre ölümüne yol açar (Jones ve diğerleri, 2010). Mitokondri, özellikle sinir sisteminde, homeostaz için kritik olan çeşitli hücresel aktivitelerle ilişkilidir. Aksonların sinaptik bölgeleri, ATP'ye bağlı veziküllerin füzyonu ve geri dönüşümü gibi işlemleri gerçekleştirmek ve ayrıca sinaptik zardaki iyonik ortamı kontrol eden ATP az pompalarının ihtiyacını karşılamak için bol miktarda mitokondriye sahiptir. Bu nedenle mitokondri, esas olarak pre-sinaptik ve post-sinaptik alanlar, aksiyon potansiyeli oluşturmak için ilk akson segmenti, Ranvier boğumları, büyüme konileri ve serbest sinir uçları gibi yüksek enerji talebi olan alanlarda bulunur. Mitokondri için açıklanan konumlar genellikle nöron somasındaki biyogenetik bölgeden uzaktır (Frederick and Shaw 2007). Bu nedenle, gerekli alanlarda ATP ve kalsiyum tamponu sağlamak için mitokondriyal taşıma mekanizmaları mevcuttur. Mitokondriler hücre gövdesine retrograd olarak taşınır. Uzun mesafeli taşıma, mikrotübüller boyunca yer değiştiren motor proteinler yoluyla ATP'ye bağlıdır, oysa aktin hücre iskeleti ve nörofilamentler, mitokondrinin kısa mesafeli hareketleri ve sabitlenmesi için daha önemlidir.

(Hollenbeck ve Saxton, 2005). İleri taşımaya kinezin süper ailesinin üyeleri aracılık ederken, mitokondrinin geriye dönük taşınmasına protein dinein ve dinaktin gibi hafif zincir proteinleri aracılık eder (Hirokawa ve Takemura, 2005).

2.8. Periferik Nöropati ve Statinler

Motor nöron aksonları, spinal ganglion hücrelerinin çevreden gelen duyuşal aksonları ve çevresel efferent sempatik sinir lifleri, periferik sinir dediğimiz makro yapılar içinde hep birlikte seyredeler ve değişik nedenlere bağlı olarak hep birlikte veya seçici olarak bu durumdan etkilenirler. Nöropatiyi periferik sinirlerin hasarı ya da bir hastalığı olarak tanımlayabiliriz. Nöropatiler; vücutta simetrik olarak pek çok sinirde olduğunda polinöropati, tek bir sinirde olursa mononöropati ya da düzensiz bir dağılım göstererek çok sinirde olursa mononöropati multipleks olarak tanımlanır (Deniz ve diğerleri, 2013). Bununla birlikte, tedavi için önem taşıyan sistematik bir yaklaşıma göre nöropatiler aksonal, demiyelinizan veya karışık olarak ayrılır (Hanewinkel ve diğerleri, 2016)). Semptomlar genellikle duyuşal, motor ve otonomik liflerdeki hasara bağlı olarak uyuşma, ağrı, halsizlik ve parestezi dahil olmak üzere duyuşal ve motor işlev bozukluklarını içerirler (Baradaran, 2021).

Periferik nöropatiler; travma, hastalık ve tedavilerin yan etkileri gibi çok sayıda etiyolojiye bağlı olarak ortaya çıkabilir ve sık karşılaşılan bozukluklardır (Hughes, 2002). Periferik nöropatiyi teşhis etmek için standart bir yöntem olmamasına rağmen, görüntüleme ve laboratuvar testleri birincil tanıya yardımcı olur. Elektromiyografi ve sinir iletim hızı testleri, periferik nöropatilerin kategorisini ve yönetimini daraltmak için özellikle yararlıdır (Wang ve diğerleri, 2022).

Diyabet, nörotoksik kemoterapi, insan immün yetmezlik virüsü, antiretroviral ilaçlar, alkolizm, besin öğesi eksiklikleri, ağır metal toksisitesi ve diğer etiyolojilerle ilişkili periferik nöropatiler oldukça yaygındır (Head, 2006). Ayrıca periferik nöropatiler, periferik sinir lifleri ve hücrelerinin bozukluklarından da etkilenirler (Wang ve diğerleri, 2022).

Periferik nöropati genel prevalansı insanlarda % 2,4 olup, 55 yaş ve üstü bireylerde bu oran % 8'e yükselmektedir (Merkies ve diğerleri, 2015). Literatürdeki bazı vaka raporları, statinlerin periferik nöropati gelişiminde bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Chong ve diğerleri, 2004; Emad ve diğerleri, 2018; Hammad ve diğerleri, 2020). Statin türü ilaçların

idiopatik polinöropati riskini artırdığı bildirilmiştir (Gaist ve diğerleri, 2001). Aynı zamanda statinlerin periferik sinirlerde aksonal tutulumuna yol açabileceği (Emad ve diğerleri, 2018) ve özellikle aksonal sensorimotor nöropatinin baskın şekilde görüldüğü belirtilmektedir (Gaist ve diğerleri, 2002). Statinlere ara verildikten sonra tekrar kullanılması durumunda periferik nöropati semptomlarının yeniden ortaya çıktığı veya şiddetlendiği birkaç vakada bildirilmiştir (Ahmad, 1995; Pahan ve diğerleri, 1995). Daha geniş vaka değerlendirmeleri periferik nöropati prevalansının, statin kullananlarda kullanmayanlara kıyasla anlamlı olarak yükseldiğine işaret etmektedir (Tierney ve diğerleri, 2013). Ancak önemli kardiyoprotektif faydalara göre nöropati riskinin önemsiz olduğu vurgulanmaktadır (Backes ve Howard, 2003).

2.9. Kurkumin

Tıbbi özellikleriyle uzun süredir tanınan bir baharat olan zerdeçal, polifenol kurkuminin ana kaynağı olduğu için hem tıp/bilim dünyasından hem de mutfak meraklılarından ilgi görmüştür. Bu faydaların çoğu, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerine bağlanabilir (Hewlings ve Kalman, 2017). *Curcuma longa* bitkisinden elde edilen zerdeçal, çok çeşitli fitokimyasallar içerir. Curcumin, curcuma zedoaria, curcuma aromatica, curcuma phaeocaulis, etlingera elatior, zingiber cassumunar bunlar arasında sayılabilir (Aggarwal ve diğerleri, 2007).

Zerdeçaldan ekstrakte edilen sarı pigment kurkumin, antioksidan, antiinflamatuvar, anti-karsinojenik, antidiyabetik, nöroprotektif, hepatoprotektif, anti-dermotofit gibi geniş bir etki yelpazesine sahip önemli bir polifenol olarak tanımlanmıştır. Ancak, ince bağırsaklardan düşük miktarlarda absorbe edilmesi ve karaciğerdeki indirgeyici ve konjugatif metabolizma ile olan ilişkisi oral biyoyararlanımı önemli ölçüde zayıflatmaktadır (Dei Cas ve Ghidoni, 2019). Bununla birlikte kurkuminin düşük çözünürlüğü, zayıf emilimi, hızlı metabolizması ve eliminasyonu gibi nedenler dolayısıyla kurkuminin biyoyararlanımını artırmak için çeşitli bileşenler ve teknikler geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak; diğer biyoaktif ajanlar, sentetik türevler ve kurkuminin yapısal analogları ile kombinasyon halinde adjuvanlarla birleştirme, taşıyıcılar içinde kapsülleme ve nanoformlarda formüle etme söylenebilir (Sohn ve diğerleri, 2021).

Araştırmalar, kurkuminin beyin, kardiyovasküler sistem, karaciğer, gastrointestinal sistem, solunum sistemi gibi birçok organda hücre yenilenmesini ve savunmasını uyarabildiğini ve bu sistemlerin işlevselliğini artırabildiğini göstermiştir (Aggarwal ve diğeri, 2007).

Nörodejeneratif hastalıklarda artan reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri üretiminin, membran lipidleri, proteinleri ve nükleik asitlerin oksidatif bozulmasına yol açtığı ve lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve oksidatif DNA hasarı belirteçlerinin sürekli olarak yükseldiği gösterilmiştir. Aynı zamanda demir ve bakır gibi geçiş redoks metallerinin seviyelerindeki dengesizlikler de artan serbest radikal seviyelerine katkıda bulunmaktadır (Butterfield ve diğeri, 2007). Kurkumin sinir hasarında serbest radikalleri etkili bir şekilde temizleyebilmektedir (Zhu ve diğeri, 2004). Mevcut kanıtlara göre, kurkumin esas olarak lipid peroksidasyonunun azalmasına katkıda bulunarak nörotoksik hasarın önüne geçmekte (Motaghinejad ve diğeri, 2017; Rajakrishnan ve diğeri, 2000; Shishodia ve diğeri, 2004) ve böylece nöron hücre zarını oksidatif hasardan korumaktadır (Al-Omar ve diğeri, 2006).

Kurkumin nöroprotektif etkilerine ek olarak, merkezi sinir sisteminde gen ekspresyonunun kontrolü üzerine de önemli etkilere sahip görünmektedir (Darvesh ve diğeri, 2012; 2007; Monroy ve diğeri, 2013). Hayatta kalma moleküllerinin ve nörotrofik faktörlerin aktivasyonu ve indüksiyonu, inflamatuvar yanıtın modülasyonu, anti-apoptotik özellik, oksidatif stresin modülasyonu ve mitokondriyal fonksiyonun up-regülasyonu gibi değişik ve karmaşık mekanizmaları içeren bu etkiler birçok deneysel ve klinik modelde gösterilmiştir (Aggarwal ve diğeri, 2007; Scapagnini ve diğeri, 2006).

2.10. Oksidatif Stres ve Nöronlar

Oksidatif stres; (i) oksidan üretiminin artması, (ii) antioksidan korumanın azalması ve (iii) oksidatif hasarın tamir edilememesi gibi üç faktörden birinin sonucu olarak oluşur ve hücrelerde bir takım zararlı etkilere neden olabilir. Hücre hasarı, serbest radikaller tarafından indüklenir. Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilirler. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılırlar. ROS/RNS , fizyolojik seviyelerde sinyal molekülleri olarak görev yaparken, bu moleküllerin aşırı miktarlarda olması oksidatif modifikasyona ve dolayısıyla proteinlerin,

nükleik asitlerin ve lipitlerin işlev bozukluğuna yol açarlar (Naik ve diğerleri, 2006; Wang ve Michaelis, 2010). Organizmada serbest radikaller eksojen ve endojen kaynaklı olarak sürekli olarak üretilirler (Karabulut ve Gülay, 2016).

Beynin yüksek enerji ihtiyacı nedeniyle oksijen tüketiminin yüksek olması aşırı reaktif oksijen türleri üretimine neden olur. Sinir sistemi, aşağıdaki nedenlerden dolayı reaktif oksijen türleri aracılı hasara karşı özellikle savunmasızdır. Nöronal zarlar, özellikle serbest radikal saldırısına karşı savunmasız olan çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengindir. Membran yüzey alanının sitoplazmik hacme oranı yüksektir. Özel nöronal iletim ve sinaptik iletim aktivitesi, membran fonksiyonlarının verimli olmasına bağlıdır. Geniş aksonal morfoloji, periferik yaralanmaya eğilimlidir. Nöronal anatomik ağ, bozulmalara karşı savunmasızdır. Eksitotoksik glutamat, oksidatif strese neden olan ana efektördür. Nöronal membranlar boyunca yüksek Ca^{+2} trafiği ve iyon taşınmasının karışması, hücre içi Ca^{+2} 'yi artırır ve bu da genellikle oksidatif strese yol açar. Nörotransmitterlerin oto-oksidasyonu, glutasyonu azaltan O_2 ve kinonları üretebilir. Reaktif oksijen türleri, sıkı bağlantı proteinlerini doğrudan down-regüle eder. Aktive edilmiş mikrogliya, sürekli olarak reaktif oksijen türleri ve sitokinleri üretir. Trofik desteğin kaybı, reaktif oksijen türlerini artıran NADPH oksidazı aktive edebilir. Nöronal mitokondri singlet O_2 üretir. Nitrik oksitin süperoksit ile etkileşimi, nöronal dejenerasyonda yer alabilir. Nöronal hücreler çoğalmaz ve bu nedenle reaktif oksijen türlerine duyarlıdırlar (Friedman, 2011).

Yaşam ve ölümden sorumlu sitoplazmik organeller olan mitokondrilere ilişkin hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalardan elde edilen kapsamlı kanıtlar, mitokondrinin yaşlanma, kanser, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklarda kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Mitokondriyal oksidatif hasarın, geç başlangıçlı nörodejeneratif hastalıkların çoğunda önemli bir hücrel değişikliğe neden olduğu görülmektedir (Reddy, 2009). Mitokondriyal işlev bozukluğu ve düşük ATP üretiminin savunmasız nöronlarda yüksek inflamatuvar yanıtı yol açabileceği bildirilmektedir (Wang ve Michaelis, 2010).

Distal akson, oksidatif strese karşı hücrel tepkilerin koruyucu etkisinin en zayıf görüldüğü bölge olabilir ve bunun da onu yaralanmaya karşı daha savunmasız bırakabileceği bildirilmektedir (Fischer ve Glass, 2007). Periferik sinir sisteminde etkili bir vasküler bariyerin ve lenf drenajının olmaması gibi yapısal ve işlevsel özellikler, onu toksik kimyasal saldırılara daha yatkın hale getirir (Argyriou ve diğerleri, 2012). Memeli sinirlerinin yüksek fosfolipid

içeriği, mitokondri açısından zengin aksoplazması ve zayıf hücresele antioksidan savunmaları onları oksidatif strese daha duyarlı hale getirmektedir (Low ve diğeri, 1997).

Oksidatif stres aracılı nörodejenerasyonun oluşumunda; biyoenerjetiklerdeki yetersizlikler, antioksidan savunma sisteminin tükenmesi, biyo-moleküler hasar, mikrotübüler bozulma, iyon kanalı aktivasyonu, demiyelinizasyon, nöroinflamasyon ve apoptoz yoluyla nöronal ölümün etkili olabileceği vurgulanmaktadır (McDonald ve diğeri, 2002, Salvemini ve diğeri, 2011, Ta ve diğeri, 2013).

2.11. Sitokinler ve Nöronlar

Sitokinler, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan protein yapısında maddelerdir. Sitokinler genel olarak aşağıdaki kategorilere ayrılır: (1) büyüme faktörleri: interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3) ve interlökin-4 (IL-4) ve koloni uyarıcı faktörler; (2) interferonlar (aynı zamanda antiviral olan α , β ve γ gibi aktivasyon faktörleri); (3) IL-10, IL-12, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), lenfotoksinler ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) dahil olmak üzere düzenleyici veya sitotoksik faktörler; ve (4) IL-8, makrofaj inflamatuvar protein 1a (MIP-1a) ve makrofaj inflamatuvar protein 1p (MIP-1p) gibi kemotaktik inflamatuvar faktörler olan kemokinler (Jankovic ve diğeri, 2022).

Biriken kanıtlar, bağışıklık sistemindeki rollerinin yanında sitokinlerin aynı zamanda MSS'de nöromodülatörler olarak çalıştığını göstermektedir. Sitokinler, nöronları doğrudan etkilemek için MSS'ye birden fazla yoldan erişebilir. Sitokinlerin nöromodülatör etkileri, sinir ağlarının genel homeostazını korur. Ek olarak, sitokinler, ayrı beyin bölgeleri ve nöral ağlar üzerinde hareket ederek hem kararlı bir durumda hem de inflamatuvar koşullarda çeşitli reaksiyonları düzenler (Yang ve diğeri, 2023).

Yerleşik ve inflamatuvar makrofajlar, bağışıklık sisteminin doğuştan gelen temel efektörleri olup, doku ve organ homeostazını düzenler. Kansere, obezite ve osteoartrit gibi hastalıklardaki rollerinin yanı sıra doku onarımı ve hastalık rehabilitasyonunda hayati roller oynarlar. Hasarlı nöronların genellikle yenilenemediği MSS'nin aksine, PSS'deki aksonlar yaralanmadan sonra yeniden yapılandırılabilirler. İnflamatuvar hücre türleri arasında sadece makrofajlar hem proinflamatuvar (M1) hem de antiinflamatuvar (M2) etkilere sahiptir ve M2

makrofajlarının dört alt tipi vardır. M1 ve M2 alt tiplerinin ortak eylemi, hasarlı doku onarımı için sitokinleri serbest bırakarak uygun bir mikro ortam yaratmaktır (Liu ve diğerleri, 2019). M2 makrofaj alt tipleri, belgelenmiş antiinflamatuvar etkileri ve hasarlanmış sinir dokusu modellerinde doku yenilenmesini teşvik etmedeki ilgili işlevleri göz önüne alındığında büyük terapötik potansiyele sahiptir (Mokarram ve diğerleri, 2012). Bu rollere ek olarak makrofajlar, periferik sinir dokusunda yaşamsal glial hücreler olan Schwann hücrelerinin çoğalmasını ve bölünmesini aktive ederler (Armstrong ve diğerleri, 2003). Makrofajlar inflamasyonun anahtar araçlarıdır. Yaralanma bölgesinde makrofaj varlığı, uygun sinir dokusu onarımına katkıda bulunan olaylar dizisini başlatır. Makrofajlar sadece hasarlı sinirlerin onarımında önemli bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda periferik sinir hasarının tedavisi için terapötik bir hedefi temsil eder. Pro- ve antiinflamatuvar doğaları sayesinde, makrofajlar dokuları koruyabilir ve onarımı teşvik edebilir (Liu ve diğerleri, 2019).

Normal koşullar altında periferik sinirler, yerleşik makrofajlardan, fibroblastlardan ve PSS'yi saran glia olan Schwann hücrelerinden oluşur. Bozulmamış periferik sinirde bile, SH yapısal olarak TNF- α ve IL-1 α için mRNA'yı ekspres eder, ancak yaralanmamış sinirde sadece saptanabilir seviyelerde TNF- α proteinleri bulunur (Shamash, ve diğerleri, 2002; Wagner ve Myers, 1996). Sinir hasar görür görmez, Schwann hücreleri TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1 (MIP-1), IL-10, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF β) dahil olmak üzere geniş bir inflamatuvar mediatör panelini derhal aşırı ekspres eder, TGF β ve galektin-3, zamana bağlı bir şekilde, inflamatuvar yanıtı yol açar. İnflamasyondaki bu ani artış (yani, travmadan yaklaşık 5 ila 24 saat sonra), distal olarak kopmuş aksonlarda herhangi bir yapısal değişiklik gözlemlenmeden çok önce meydana gelir. TNF- α , aynı kökenli reseptörleri tümör nekroz faktör reseptörü 1 (TNFR1) ve tümör nekroz faktör reseptörü 2 (TNFR2) aracılığıyla ölüm ve hayatta kalma sinyallerini ileten bir pleiotropik sitokindir (Maier ve diğerleri, 2006). MSS hasarına yanıt olarak, mikroglia ve astrositler TNF- α salgılar. Bu proinflamatuvar sitokin, hem nöronal hücre ölümü hem de hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir. TNF- α 'nın travmatik beyin hasarının ardından nöromotor fonksiyonun iyileşmesine dahil olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (Oshima ve diğerleri, 2009).

MSS ve PSS'de nöronlar, mikroglia, astrositler, epitel hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere farklı hücreler, IL-6 üretebilir. *In vitro* olarak IL-6, kolinerjik katekolaminerjik, retinal ganglion, sempatik, dorsal kök gangliyon nöronları dahil olmak üzere farklı nöron tiplerinin sağ kalımını artırır. Bir yaralanma ve/veya iltihaplanma durumunda, IL-6 seviyeleri

önemli ölçüde artar ve nöronun hayatta kalması ve iyileşmesi üzerinde hem yararlı hem de zararlı etkileri olabilir (Kummer ve diğerleri, 2021).

2.12. Motor Sinir İletim Hızı ve Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli

Nörofizyolojik çalışmalar, anamnezi ve fizik muayeneyi tamamlayarak nörolojik muayenelere kesinlik, ayrıntı ve nesnellik katar. Elektrofizyolojik ölçümler, polinöropati değerlendirmesinde önemli bir bileşendir. Bunlar, hayvanlar ve insanlar arasında kolayca karşılaştırılabilir ölçümlerdir. Sinir iletim hızı motor veya duyuşal sinirlerin transkutanöz uyarımı ve sonrasında kas ve sinir üzerinden aksiyon potansiyellerinin kaydedilmesi ile elde edilir. İletim hızı değerleri ile o sinirin normal olup olmadığı, patoloji var ise bunun demiyelinizan veya aksonal olup olmadığı, yaygınlığı, şiddeti ve olası prognozu hakkında bilgi elde edilir (Ertekin, 2006). İletim hızı, bir sinirin aksiyon potansiyelini ne kadar hızlı ilettiğinin göstergesidir. Aynı kastan kayıt alınırken aynı sinir hem distalinden hem de proksimalinden stimüle edilir. İki stimülasyon bölgesi arasındaki mesafe farkının, iki aksiyon potansiyeli arasındaki latans farkına bölünmesiyle sinir iletim hızı hesaplanır. Sonuçların güvenilirliği, sinir boyunca yüzey mesafesi ile tahmin edilen sinir segmentinin uzunluğunu belirlemedeki doğruluğa ve iki uyarın bölgesindeki gecikme ölçümlerine bağlıdır (Weiss ve diğerleri, 2016).

Stimülasyon yöntemleri, istenen hedefe göre uyarlanabilir (örneğin, proksimal spinal sinirleri stimüle etmek için iğne elektrotları kullanılabilir), ancak genel olarak sinir stimülatörleri, bir anot ve bir katot içeren elde tutulan bir bipolar probdan oluşur. Katot tipik olarak distalde veya amaçlanan aksiyon potansiyeli kaydı yönünde yönlendirilir. Empedansı en aza indirmek için uyarı verilen bölgelerin temizlenmesi önemlidir (Jones, 2012).

Motor sinir iletim çalışmaları, bir sinirin elektriksel olarak uyarılması ve bu sinir tarafından innerve edilen bir kasın üzerindeki yüzey elektrotlarından bileşik kas aksiyon potansiyelinin kaydedilmesiyle gerçekleştirilir. Kayıt elektrotları, hedef kası örten deri üzerine yerleştirilen uygun büyüklükteki elektrotlardır. Aktif elektrot kas göbeği üzerine ve referans elektrod elektriksel olarak aktif olmayan bir bölge (genellikle kas tendonu) üzerine yerleştirilir. Uyarıcı ve kayıt elektrotları arasında bir yere de sıfır voltaj referans noktası sağlayan toprak elektrotu yerleştirilir (Mallik ve Weir, 2005).

Proksimal latans ve distal latans arasındaki milisaniye cinsinden elde edilen fark en hızlı sinir lifleri boyunca iletim süresini yansıtır. Her iki ölçümde de nöromusküler kavşak gecikmesi vardır. Bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ise tüm bireysel kas lifi aksiyon potansiyellerinin toplamıdır. BKAP latansı, uyarı ile taban çizgisinden ilk BKAP sapmasına kadar geçen süredir ve başlangıçta yukarı doğru sapma (negatiflik) ve ardından daha küçük bir aşağı sapma (pozitiflik) ile iki fazlı bir potansiyeldir. BKAP amplitüdü taban çizgisinden negatif tepe noktasına kadar ölçülür ve bu yukarı doğru bir sapma ile gösterilir ve milivolt (mV) cinsinden ifade edilir. Doğru bir BKAP kaydetmek için, uyarıcı akım, BKAP amplitüdünde hiçbir artışa yol açmadığı bir noktaya ulaşılan kadar yavaşça artırılır. BKAP amplitüdü için tekrarlanabilir değerler ve uyarı ile BKAP başlangıcı arasındaki gecikme ancak bu supramaksimal uyarımla doğru bir şekilde kaydedilebilir (Ahn ve diğerleri, 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Cihazlar

Çalışmada karıştırıcı vortex (ISOLAB[®], Germany), ultrasonik banyo (Intersonic[®]-Türkiye), benmari cihazı (Lauda[®], Almanya), kan santrifüj cihazı (NÜVE[®]-Türkiye), ELISA okuyucu (Thermo Scientific Multiscan Go Microdrop[®], Finlandiya), spektrofotometre (Shimadzu[®] UV-1601, Japonya), çalkalayıcı (INSEL[®], İngiltere), otomatik boyama cihazı (Dako Agilent[®], Danimarka), ENMG cihazı (Nicolet[®] Viking Quest TM, ABD) ve homojenizatör (Bandelin[®] Sonoplus ultrasonik, Almanya) kullanıldı.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışma kapsamında kullanılan kimyasal ve sarf malzemelere ilişkin bilgiler Tablo 1’de listelenmiştir.

Tablo 1. Kullanılan kimyasal ve sarf malzemelerin listesi.

Ürün	Ürün Kodu	Firma	Ülke
Total kolesterol analiz kiti	E-BC-K109-S	Elabscience	ABD
Na ⁺ K ⁺ -ATPaz aktivitesi analiz kiti	E-BC-K539-M	Elabscience	ABD
Sıçan IL-6 ELISA kiti	E0135Ra	BT LAB	Çin
Sıçan TNF- α ELISA kiti	E0764Ra	BT LAB	Çin
Total antioksidan kapasite kolorimetrik analiz kiti	E-BC-K801-M	Elabscience	ABD
Total oksidan kapasite kolorimetrik analiz kiti	E-BC-K802-M	Elabscience	ABD
Protein analiz kiti	500-0006	BIO-RAD	Almanya
Kurkumin	SC-200509C	Santa Cruz	ABD
Statin	Atorvastatin	Sanovel	Türkiye
Dako hemotoksilen boyası	S3309	Agilent Technologies	Danimarka
Dako eozin boyası	CS70130-2	Agilent Technologies	Danimarka
Luxol fast blue		Serva	Almanya
Lityum karbonat	L 4283	Sigma	ABD
Potasyum metabisülfid	2522	Sigma	ABD
Harris hemotoksilen boyası	109253	Merck	Almanya

3.1.3. Hayvan Materyali

Deney hayvanlarının temini, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden sağlanmıştır. Çalışmada toplam 38 adet *Wistar Albino* cinsi 3,5 aylık erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar tip 4 kafeslerde 4-5'li gruplarda barındırıldılar. Sıçanların bakım ve beslenmeleri çalışma boyunca $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ çevre sıcaklığı, % 55-60 nem ve 12:12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsü şartlarında gerçekleştirildi. Sıçanlar, TSE 9313 numaralı laboratuvar hayvanı yemleri standardına uygun olarak üretilen pelet sıçan yemi ile (% 23 ham protein, enerji 2600 kcal/kg) beslendi ve günlük taze su temini sürekli sağlandı. Deneysel aşama başlamadan bir hafta önce sıçanların ortama adaptasyonları sağlandı. Çalışma boyunca hayvanlara yapılacak tüm müdahaleler, ADÜ Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (ADÜ-HADYEK) tarafından bildirilen kurallar doğrultusunda 09/07/2020 tarihli, 64583101/2020/016 sayılı izinle ADÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

3.2.Yöntem

Sıçanlar statin, statin+kurkumin, kurkumin ve kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu sıçanlar n=8 ve diğer gruplar n=10 olacak şekilde hayvanlar gruplara rastgele seçildiler. Sıçanlara pelet yem ve çeşme suyu *ad libitum* olarak verildi.

Statin alan sıçanlara atorvastatin (Ator®) toz haline getirilip serum fizyolojik içerisinde verildi. Atorvastatin önce 37 °C su banyosu ve takiben ultrasonik banyoda çözdürüldü ve 40mg/kg/gün dozda 4 hafta boyunca intragastrik (IG) olarak verildi (Jahan ve diğerleri, 2013; Jiang ve Zheng, 2019; Maier ve diğerleri, 2006; Mokhmer ve diğerleri, 2017).

Kurkumin mısır özü yağında çözdürülerek kurkumin grubu sıçanlara 400 mg/kg/gün 4 hafta boyunca intragastrik olarak verildi (Avcı ve diğerleri, 2016; Santana-Martinez ve diğerleri, 2019).

Statin+kurkumin grubu sıçanlara ise 40mg/kg atorvastatin ve 400 mg/kg kurkumin 4 hafta boyunca intragastrik olarak verildi.

Kontrol grubu hayvanlara atorvastatin sulandırma hacmi kadar serum fizyolojik 4 hafta boyunca İG olarak verildi.

3.2.1. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü

Sıçanlar çalışma başlangıcında ve sonraki süreçte haftalık olarak tartılarak 5 ölçüm alındı. Canlı ağırlık ölçümü için 0.01g hassasiyetli terazi (Mettler Toledo®, Precision Balance ME3002E/M, ABD) kullanıldı. Ölçümler aynı saatte ve hayvanlar tok iken yapıldı.

3.2.2. Elektronöromiyografik Ölçümler

Elektronöromiyografik (ENMG) ölçümlerinde iki kanallı Nicolet Viking Quest® (VIASYS) elektromiyografi (EMG) cihazı kullanıldı. Elde edilen ham veriler, aynı cihazın bağlı olduğu bilgisayarda depolanarak, cihaza ait yazılım programı kullanılarak değerlendirildi.

Uyarı vermek için metal uçlu uyarı elektrodu (Medelec®, 019-403800) ve cihazın sitimülatörü kullanıldı. Kayıt elektrotları olarak topraklama elektrotu ve yüzeysel bipolar elektrot (Medelec®, 6030-3-TP), aktif ve referans elektrotları olarak pediatrik 6 mm çaplı bipolar yüzeysel elektrotları (Medelec®, 019-772200) seçildi.

Sıçanlar, oda sıcaklığı 26-28 °C'ye ayarlanmış EMG laboratuvarında ortalama 1 saat bekletildi. Sinir iletim çalışmaları öncesinde sıçanlar 50 mg/kg ketamin® +10 mg/kg xylazine® kombinasyonu ile anesteziye alınarak, elektrotların yerleştirileceği bölgeler traş edilmiş ve bölge elektrot-deri temasını sağlayabilmek için deri % 10'luk alkol solüsyonu ile temizlendi. Ölçüm sırasında vücut ısılarının korunması için sıçanlar termal ped (sıcak su torbası) üzerine yerleştirildi. Daha sonra ayrıntıları aşağıda belirtilen protokoller doğrultusunda kayıtlar alındı (Resim 1).

***N. İschadicus* proksimal uyarımı**

Uyarım yeri: *Trochanter major* düzeyi (femurun proksimalinde bulunan büyük çıkıntı).

Kayıt yeri: Plantar kaslar

Teknik: EMG cihazının frekans aralığı 10 Hz-10 kHz, uyarımın süresi 0.5 ms, süpürme hızı 1 ms, kazanç 10 mV, uyarımın şiddeti supramaksimal olarak ayarlanmıştır. Ardışık aynı özellikli beş uyarım verilerek kayıtlanmıştır (Resim 2).

***N. İschadicus (n.tibialis dalı)* distal uyarımı**

Uyarım yeri: *Fossa poplitea*

Kayıt yeri: Plantar kaslar

Teknik: EMG cihazının frekans aralığı 10 Hz-10 kHz, uyarımın süresi 0.5 ms, süpürme hızı 1 ms, kazanç 10 mV uyarımın şiddeti supramaksimal olarak ayarlanmıştır. Ardışık aynı özellikli beş uyarım verilerek kayıtlanmıştır (Resim 3).

Latans= proksimal latans-distal latans (s)

Mesafe: (trochanter major ve popliteal fossa arasındaki uyarım noktaları arasındaki mesafe bir pergel ve mezuro ile ölçüldü.

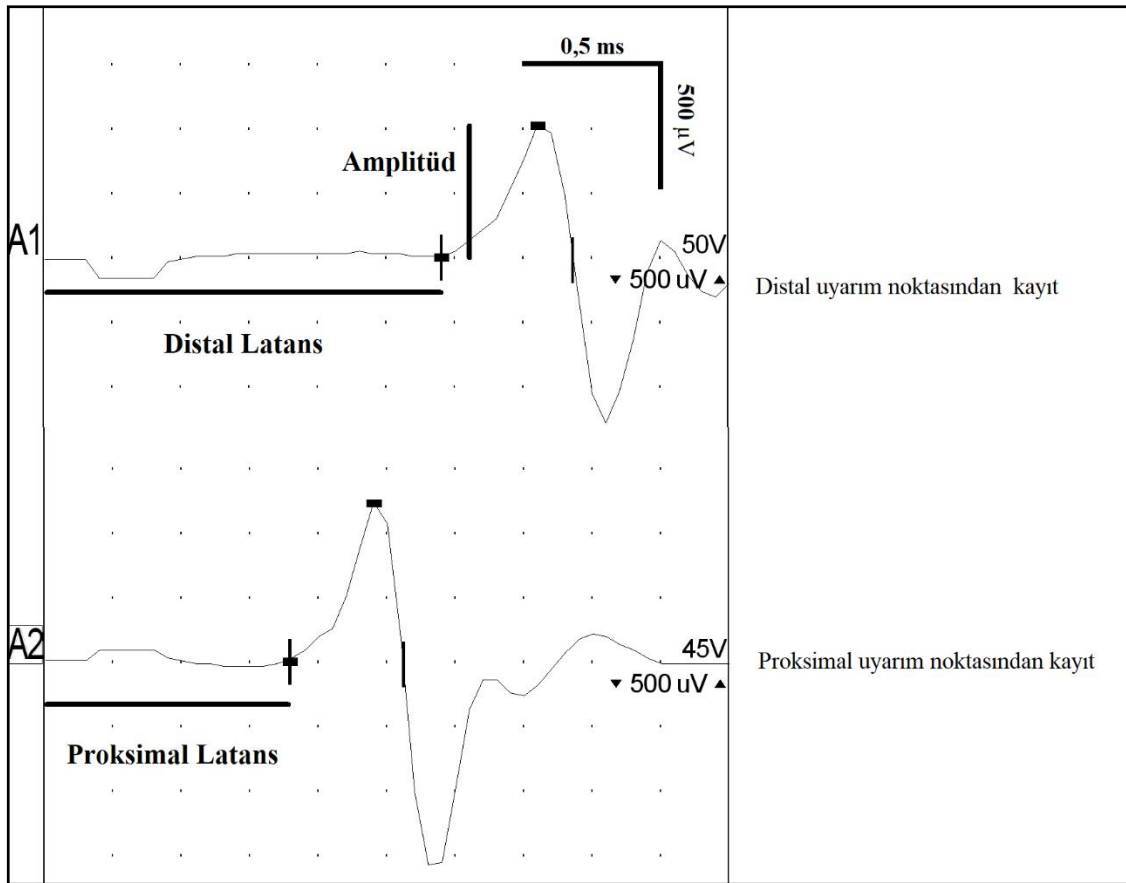
Sinir iletim hızının hesaplanması:

Proksimal latans ve distal latanslar kullanılarak (şekil aşağıdaki formül yardımıyla motor sinir iletim hızı (MSİH) hesaplandı. Supramaksimal uyarımla motor sinir aksonları üzerinde

oluşturulan aksiyon potansiyeli, sinir-kas kavşağını aşır, kas liflerini tetiklemekte ve kasta oluşan aksiyon potansiyellerinin toplamı kaydedilmektedir. Bu şekilde kaydedilen cevap, bileşik kas aksiyon potansiyeli (motor cevap, kas yanıtı, M yanıtı) olarak adlandırılmaktadır (Şekil 4).

Sinir iletim hızı, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

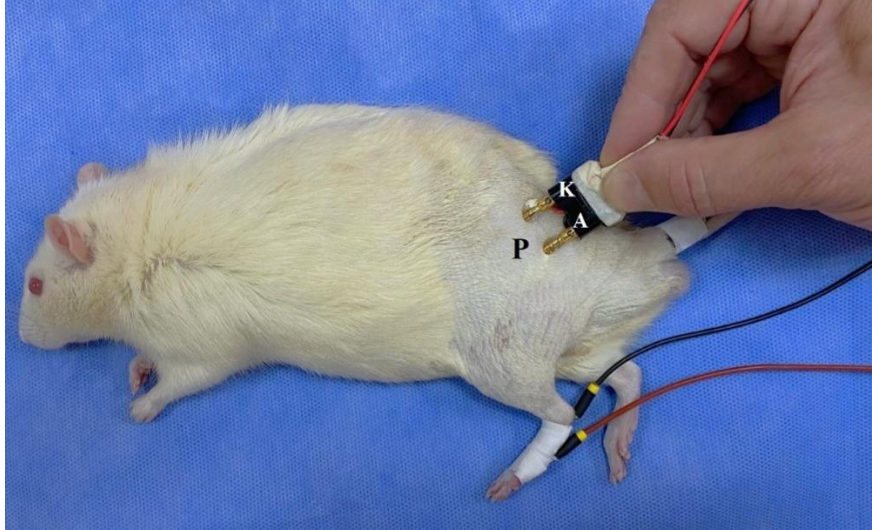
$$\text{Motor sinir iletim hızı} = \frac{\text{Proksimal ve distal uyarım noktaları arası mesafe (mm)}}{\text{Proksimal noktadan uyarımla kaydedilen iletim zamanı (msn)} - \text{Distal noktadan uyarımla kaydedilen iletim zamanı (msn)}} = \text{m/sn}$$



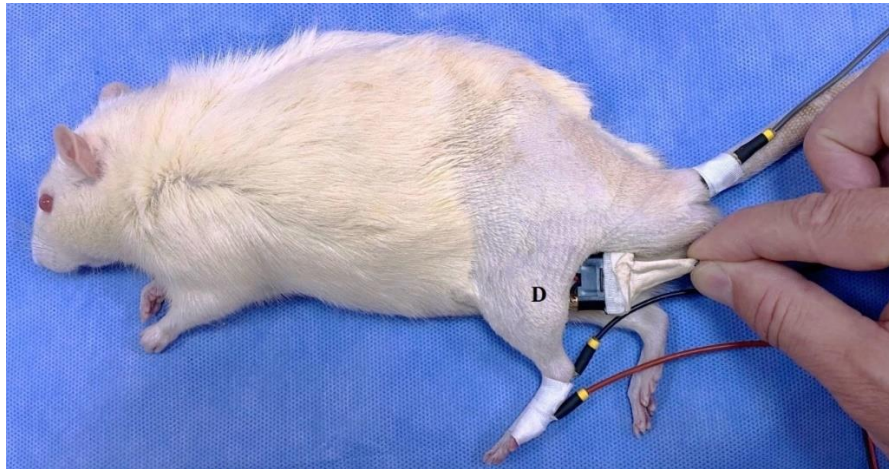
Şekil 4. Latans ve aksiyon potansiyeli örneği.



Resim 1. ENMG ölçümü yapılan sıçanlarda kayıt elektrotlarının yerleşimi.



Resim 2. ENMG ölçümü yapılan sıçanlarda proksimal uyarım noktası.



Resim 3. ENMG ölçümü yapılan sıçanlarda distal uyarım noktası.

3.2.3. Serum ve Doku Örneklerinin Hazırlanması

Kan örnekleri sinir iletim hızı ölçümleri yapıldıktan sonra anestezi altındaki sıçanlardan intrakardiyak olarak toplandı. Kan örnekleri jelli tüp içerisine alındı, 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve serumlar ayrıldı. Sıçanların her iki arka bacağından siyatik sinir örnekleri alındı ve bunlardan biri histopatoloji için diğeri ise dokuda Na^+ K^+ ATPaz aktivitesi tayini için kullanıldı. Serum örnekleri ve siyatik sinir doku örnekleri analiz yapılncaya kadar $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı.

Sıçanlardan kan örnekleri sinir iletim hızı ölçümleri yapıldıktan sonra anestezi altında intrakardiyak olarak (5ml) alındı. Daha sonra ötenazi işlemi uygulandı. Alınan kan örnekleri hemen jelli tüp içine alınarak 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Sıçanlarda arka bacakların her ikisi de siyatik sinir örneklerin alınmasında kullanıldı, biri sinir histopatoloji için diğeri ise dokuda Na^+ K^+ ATPaz aktivitesi tayini için kullanılmıştır. Serum örnekleri alındıktan sonra analizler yapılncaya kadar $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandılar. Sıçan siyatik sinir doku örnekleri ise diseksiyon sonrasında analiz yapılncaya kadar $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı.

3.2.4. Kan Parametreleri Analizi

Serumda TOS, TAS, IL-6, TNF- α ve kolesterol düzeyleri ticari kit kullanılarak analiz edildi.

3.2.4.1. Total Oksidan Seviyenin Belirlenmesi

Serum toplam oksidan seviyesi, ticari kolorimetrik kit kullanılarak üretici firma talimatına göre belirlendi. Test sonuçları BIOELISA okuyucu ile 590 nm'de okundu.

3.2.4.2. Total Antioksidan Seviyenin Belirlenmesi

Serum toplam oksidan seviyesi, ticari kolorimetrik kit ile üretici firma talimatına göre belirlendi. Test sonuçları BIOELISA okuyucu ile 660 nm'de okundu.

3.2.4.3. Tümör Nekrozis Faktör- α ve İnterlökin-6 Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kit kullanılarak üretici firma talimatına göre belirlendi. Test sonuçları BIOELISA okuyucuda (Thermo Scientific Multiscan Go[®], Finlandiya) 450 nm'de okundu.

3.2.4.4. Total Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum toplam kolesterol düzeyi ticari kit kullanılarak kolorimetrik yöntem ile üretici firma talimatına göre belirlendi. Test sonuçları spektrofotometrede 510 nm'de okundu.

3.2.5. Doku Homojenizasyonu

Sıçan siyatik sinir dokusu 500 μ l serum fizyolojik çözeltisi içinde ultrasonik homojenizatör kullanılarak homojenize edildikten sonra 10000 g de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantta sıçan siyatik sinir dokusu membran Na⁺- K⁺ ATPaz enzim miktarı ve total protein miktarı ölçüldü.

3.2.5.1. Total Protein Analizi

Doku süpernatantlarında protein analizi için Bradford yöntemine dayanan total protein ölçüm kiti (BIO-RAD[®], 500-0006) kullanıldı. Analizler kit prosedürüne uygun olarak yapıldı ve sonuçlar mg/ml olarak verildi.

3.2.5.2. Siyatik Siniri Na⁺- K⁺ ATPaz Aktivite Düzeyinin Belirlenmesi

Siyatik sinir dokusu süpernatantlarında Na⁺- K⁺ ATPaz düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kit (Elebscience®, E-BC-K539-M) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne uygun olarak yapıldı. Test sonuçları BIOELISA okuyucuda (Thermo Scientific Multiscan Go®, Finlandiya) 450 nm'de okundu ve Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesi µmol Pi/mg prot/saat olarak verildi.

3.3. Histopatolojik İnceleme İçin Doku Örneklerinin Hazırlanması

Sıçanlardan diseke edilen siyatik sinirler, histopatolojik inceleme için rutin doku takibine alındılar. Bloklara alınan dokular daha sonra mikrotomda (Leica®) yarı ince (5µm) ve seri kesitler şeklinde kesildiler. Kesilen dokular 55°C'ye ayarlanmış su banyosunda bekletilerek lamlara alındı.

Luxol Fast Blue-Periodic Acid Schiff (LFB-PAS) ve Hematoksilen Eozin Boyama Protokolü

Kesitlerin Luxol Fast Blue-Periodic Acid Schiff (LFB-PAS) yöntemine göre boyanması aşağıda açıklandığı şekliyle manuel olarak (Culling ve diğerleri, 1985), hematoksilen eozin boyaması ise otomatik boyama cihazında (Dako Cover Stainer, Dako Agilent®, Danimarka) yapıldı.

Luxol Fast Blue-Periodic Acid Schiff (LFB-PAS) Boyama Yönteminde Kimyasal ve Boyaların Hazırlanması:

Periyodik asit solisyonu

Periyodik asit	0,5 g
Distile su	100 ml

1N Hidroklorik Asit Solisyonu

Hidroklorik asit	83,5 ml
Distile su	916,5 ml

Coleman Schiff Ayracı

Bazik fuksin	1,0 g
Distile su	200 ml
Potasyum Metabisülfid	2,0 g
1 N HCL	10 ml
Aktif kömür	0,5 g

Harris hemotoksilen solüsyonu

% 0.1'lik luxol fast blue solüsyonu

Luxol fast blue	0,1 g
% 95 Etil Alkol	100ml
% 10 asetik asit	0,5 ml

Lityum karbonat solüsyonu

Lityum karbonat	0,05 g
Distile su	100 ml

LFB-PAS Boyama prosedürü:

- 1- Ksilol (5 dk)
- 2- Ksilol (5 dk)
- 3- % 100 alkol (3 dk)
- 4- % 100 alkolde (3 dk)
- 5- % 100 alkolde (3 dk)
- 6- Luksol fast blue 56 °C de (bir gece)
- 7- % 95 alkolde (15 s)
- 8- Distile suyla yıkama (15 s)
- 9- Lityum karbonat (20 s)
- 10- % 70 alkolde (60 s)
- 11- Distile suyla yıkama (20 s)
- 12- % 1 periyodik asit 10 dk

- 13- Devamlı akarsu 10 dk
- 14- Shiff A (15 dk)-karanlıkta
- 15- Potasyum metabisülfite (5 dk)
- 16- Potasyum metabisülfite (5 dk)
- 17- Devamlı akarsu (10 dk)
- 18- Distile su (20 s)
- 19- Harris HE boyası (1 dk)
- 20- Devamlı akarsu (10 dk)
- 21- Distile suyla yıkama (20 s)
- 22- % 100 alkol 3 dk
- 23- % 100 alkol 3 dk
- 24- Ksilol 5 dk
- 25- Ksilol 5 dk
- 26- Entallen kullanarak kapama

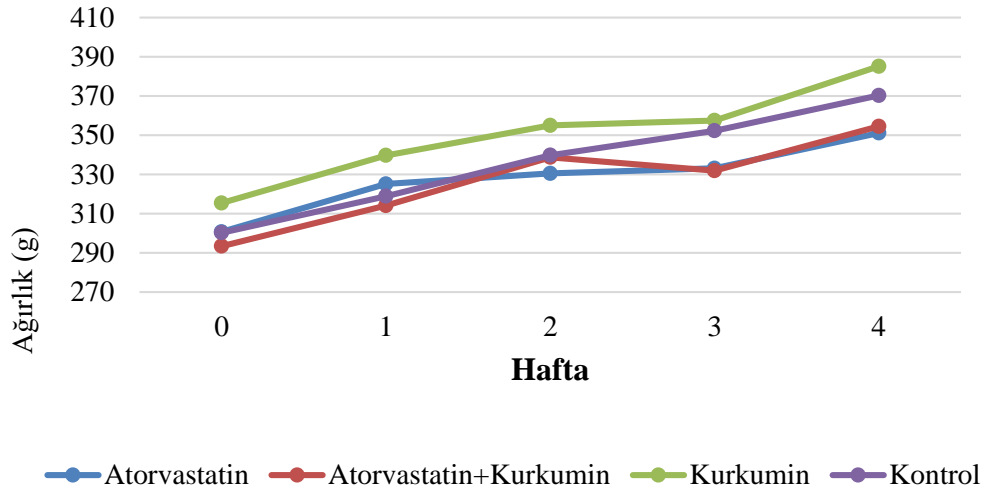
3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 19.0 (IBM® SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY) paket programı kullanıldı. Her değişken için aritmetik ortalama (\bar{X}) ve ortalamanın standart hatası ($S\bar{x}$) belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk testi ve varyans homojenitesi için Levene testi kullanıldı. Canlı ağırlık değişimleri tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile TOS, TAS, IL-6, TNF- α ve kolesterol düzeyleri ile MSİH ve BKAP değerleri tek yön varyans analizi kullanılarak değerlendirildi. Girişimin önemli olduğu durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için post hoc Tukey testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Canlı Ağırlık Değişimleri

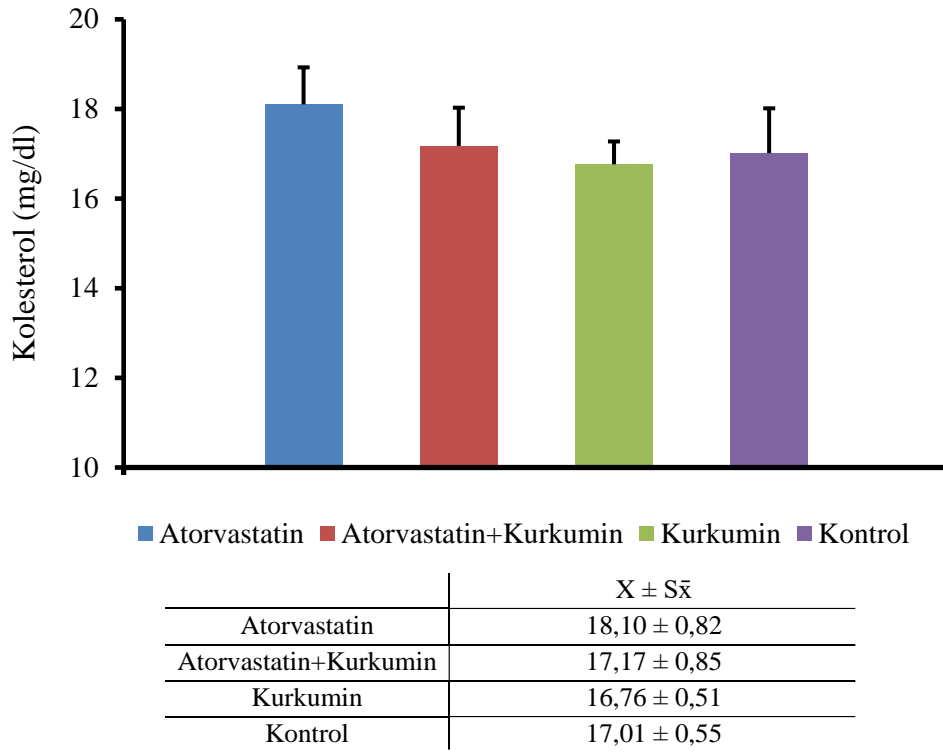
Sıçanların canlı ağırlık değişimleri şekil 5’te gösterilmiştir. Başlangıç canlı ağırlıkları açısından gruplar arası fark önemsizdir ($p=0,534$, $F=0,743$). Sıçanlarda çalışmanın başlangıcından bitimine kadar 4 haftalık sürede yapılan ölçümlerde gruplarda ortalama vücut ağırlıklarının artış gösterdiği ve bu zamana bağlı artışın istatistiksel olarak önemli olduğu ($p<0.001$, $F=43,870$) ancak grup zaman etkileşiminin önemli olmadığı saptandı ($p=0.818$, $F=0,625$).



Şekil 5. Sıçanlarda ortalama vücut ağırlığı değişimleri.

4.2. Kolesterol Düzeyleri

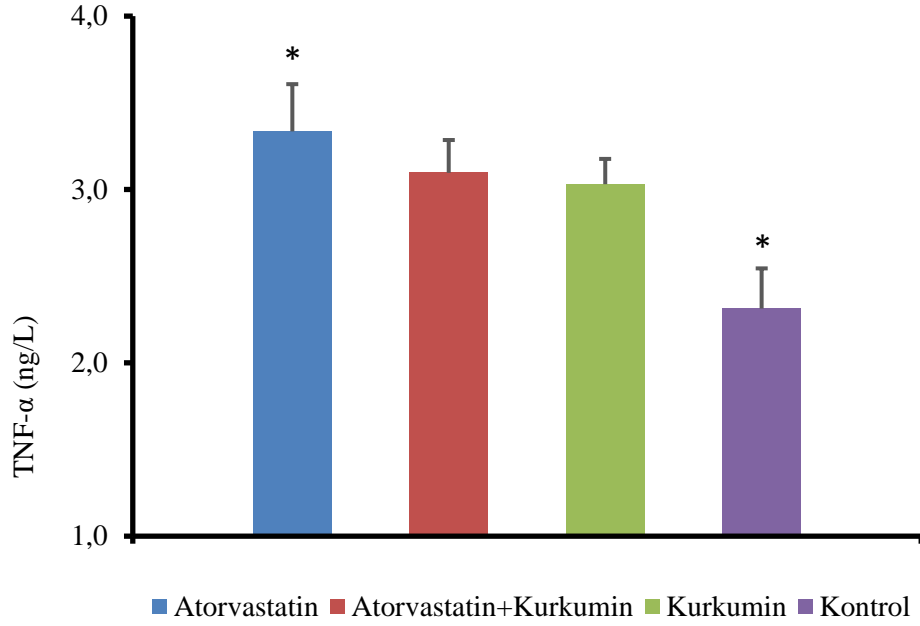
Sıçanların ortalama serum kolesterol düzeylerinin gruplar arasında önemli bir farklılık göstermediği belirlendi (Şekil 6) ($p=0,554$, $F=0,709$).



Şekil 6. Serum ortalama kolesterol düzeyleri

4.3. Tümör Nekroz Faktörü Alfa Düzeyleri

Sıçanlarda ortalama serum TNF- α düzeyleri şekil 7'de gösterilmiştir. En yüksek değerin atorvastatin grubunda olduğu ve bu farkın kontrol grubuna göre anlamlı olduğu saptandı ($p=0,014$, $F=4,158$).



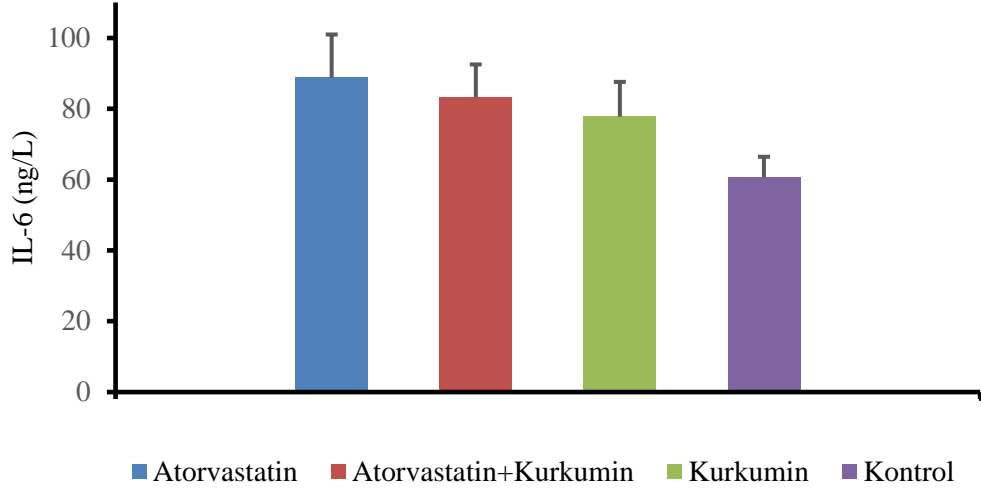
	X \pm S \bar{x}
Atorvastatin	3,33 \pm 0,27
Atorvastatin+Kurkumin	3,10 \pm 0,19
Kurkumin	3,03 \pm 0,15
Kontrol	2,31 \pm 0,23

Şekil 7. Serum TNF- α düzeyleri.

Aynı simgeyi taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,014).

4.4. İnterlökin-6 Düzeyleri

Çalışma sonundaki (Şekil 8) ortalama IL-6 düzeylerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,239, F=1,480).

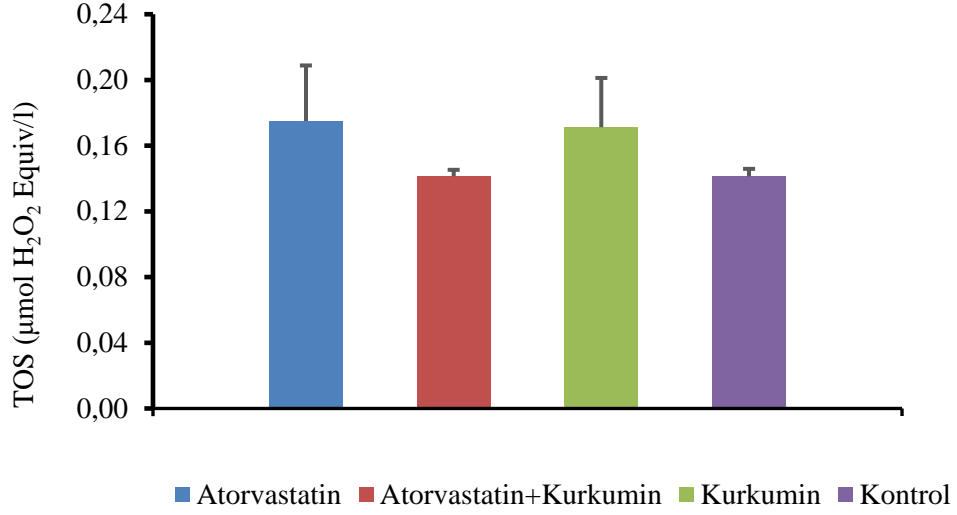


	$X \pm S\bar{x}$
Atorvastatin	$89,76 \pm 12,20$
Atorvastatin+Kurkumin	$83,25 \pm 9,27$
Kurkumin	$77,81 \pm 9,80$
Kontrol	$60,61 \pm 5,83$

Şekil 8. Serum IL-6 düzeyleri.

4.5. Total Oksidan Düzeyleri

Sıçanlarda ortalama serum total oksidan seviyeleri şekil 9’da gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak onaylanmamıştır ($p=0.604$, $F=0,626$).

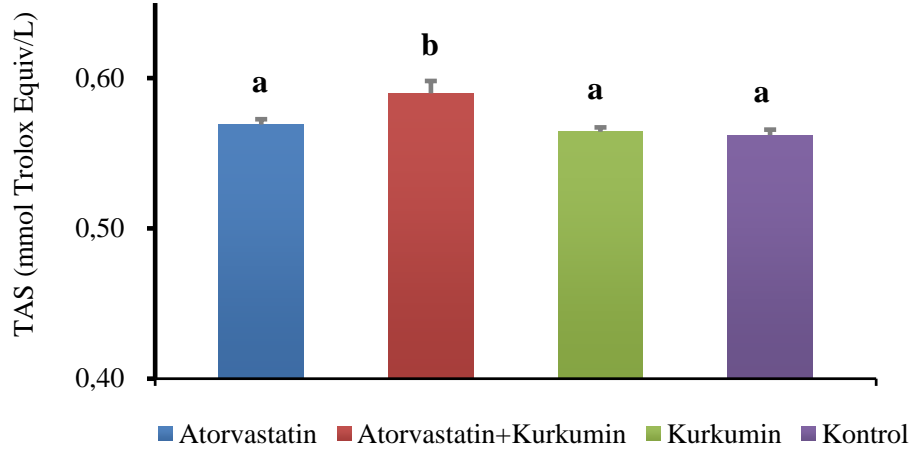


	X ± S \bar{x}
Atorvastatin	0,18 ± 0,034
Atorvastatin+Kurkumin	0,14 ± 0,004
Kurkumin	0,17 ± 0,030
Kontrol	0,14 ± 0,005

Şekil 9. Sıçanlarda serum total oksidan düzeyleri.

4.5. Total Antioksidan Düzeyleri

Sıçanlarda serum ortalama total antioksidan seviyeleri karşılaştırıldığında (Şekil 10); atorvastatin-kurkumin grubu değerinin diğer gruplardan önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü (p=0,002, F=6,381).



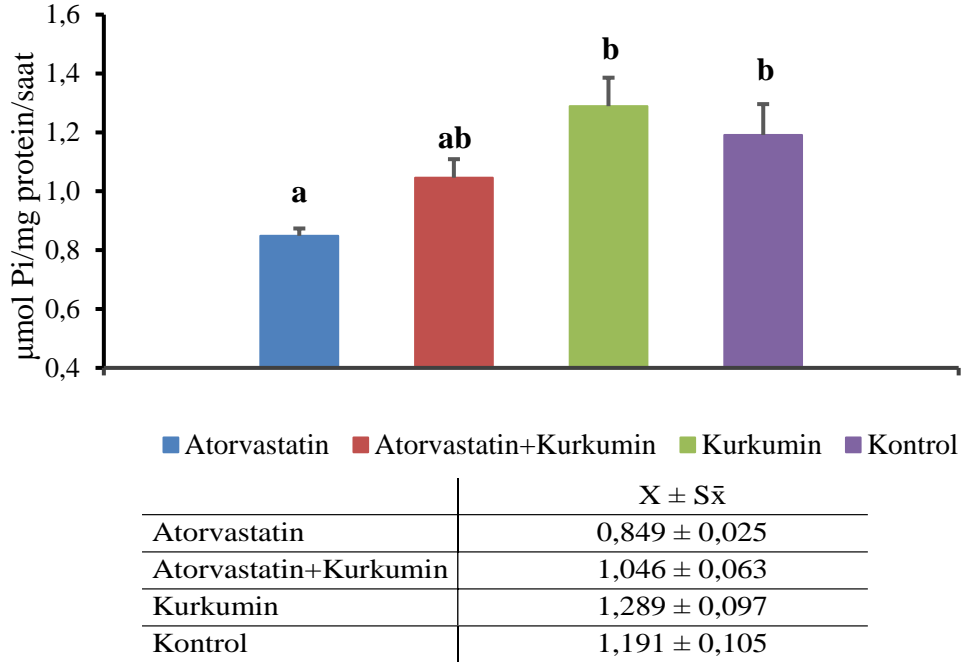
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$
Atorvastatin	$0,849 \pm 0,025$
Atorvastatin+Kurkumin	$1,046 \pm 0,063$
Kurkumin	$1,289 \pm 0,097$
Kontrol	$1,191 \pm 0,105$

Şekil 10. Sıçanlarda serum total antioksidan seviyeleri

Farklı harf taşıyan gruplar birbiriyle istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$).

4.7. Na^+ - K^+ ATPaz Düzeyleri

Siyatik sinir dokusu ortalama Na^+ - K^+ ATPaz düzeyleri şekil 11’de sunulmuştur. Na^+ - K^+ ATPaz aktivitesinin atorvastatin grubunda kontrol ve kurkumin grubuna göre daha düşük olduğu ve atorvastatin+kurkumin grubu ortalama değerinin ise diğer gruplarla anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p=0,001$, $F=6,503$).

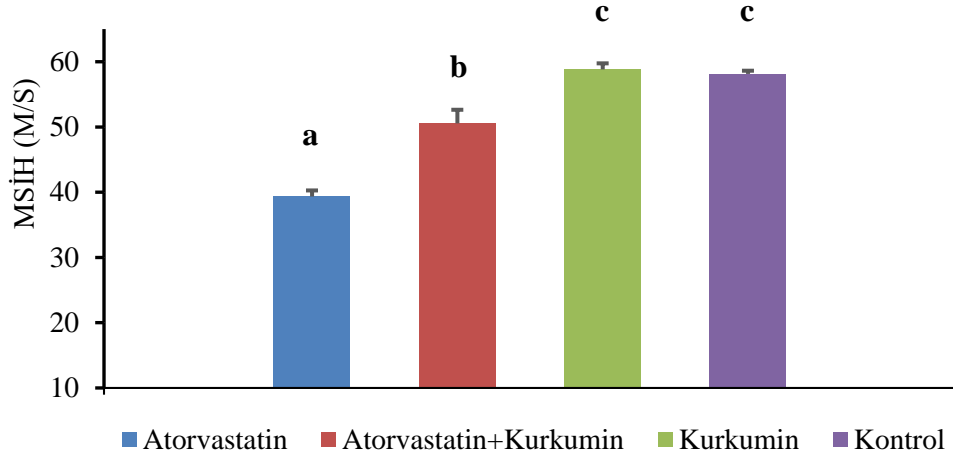


Şekil 11. Sıçan siyatik sinir dokusu Na⁺- K⁺ ATPaz düzeyleri.

Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001).

4.8. Motor Sinir İletim Hızı

Sıçanlarda siyatik sinirden ölçülen MSİH değerleri şekil 12’de gösterilmiştir. En yavaş ortalama iletim hızı değerinin atorvastatin grubunda olduğu ve bu farkın diğer tüm gruplarla anlamlı olduğu belirlendi. Atorvastatinle birlikte kurkumin alımı sinir iletim hızını artırdı ancak bu artış kontrol ve kurkumin grubu değerlerine ulaşmadı (p<0.0001, F=40,242).



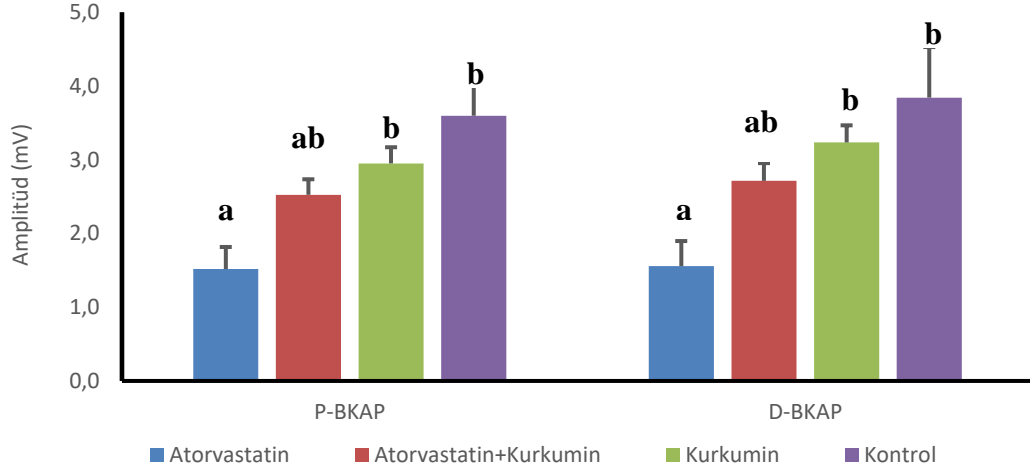
	X ± S \bar{x}
Atorvastatin	39,3 ± 0,9
Atorvastatin+Kurkumin	50,6 ± 2,1
Kurkumin	58,8 ± 0,9
Kontrol	58,1 ± 0,5

Şekil 12. Sıçanlarda motor sinir iletim hızı değerleri.

Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$).

4.9. Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli Düzeyleri

Sıçanlarda siyatik sinirden ölçülen BKAP değerleri Şekil 13'te belirtilmiştir. İki ölçüm noktasına ait proksimal ve distal BKAP değerleri kendi için de değerlendirilmiştir. En düşük amplitüd değerinin her iki ölçüm içinde atorvastatin grubunda olduğu ve bu farkın kontrol ve kurkumin gruplarına göre anlamlı olduğu belirlenmiştir. Atorvastatin+kurkumin grubuna ait değerler ile diğer üç gruba ait BKAP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P-BKAP; $p < 0,001$, $F=8,206$ ve D-BKAP; $p < 0,003$, $F=5,604$).



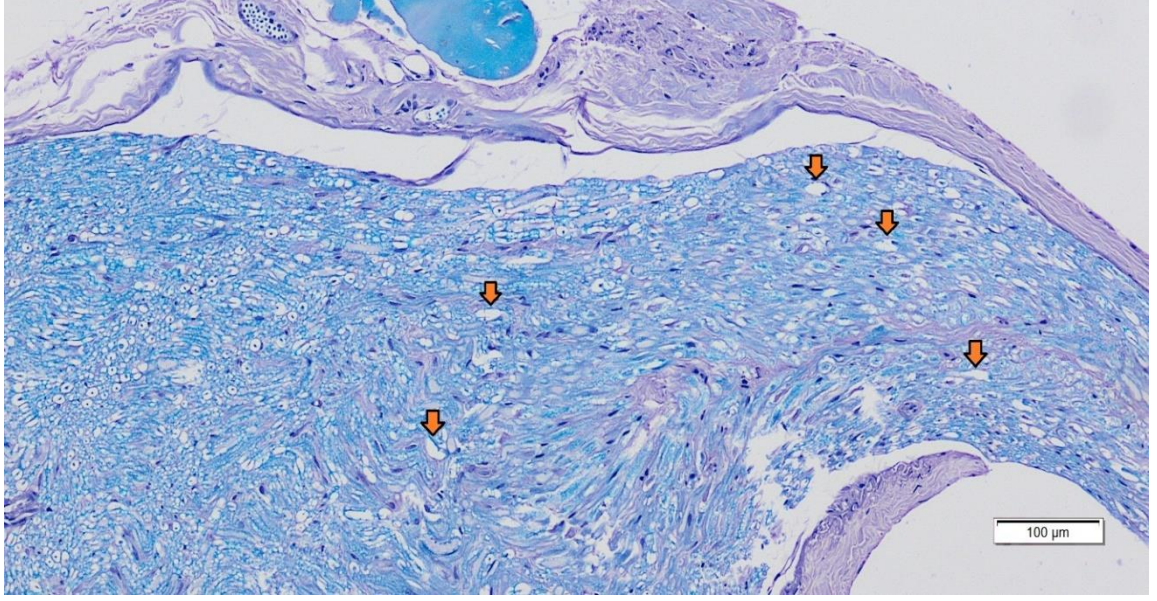
	P-BKAP X ± S \bar{x}	D-BKAP X ± S \bar{x}
Atorvastatin	1,52 ± 0,30	1,56 ± 0,34
Atorvastatin+Kurkumin	2,52 ± 0,21	2,71 ± 0,24
Kurkumin	2,95 ± 0,22	3,23 ± 0,23
Kontrol	3,60 ± 0,44	3,84 ± 0,69

Şekil 13. Sıçanlarda bileşik kas aksiyon potansiyeli değerleri.

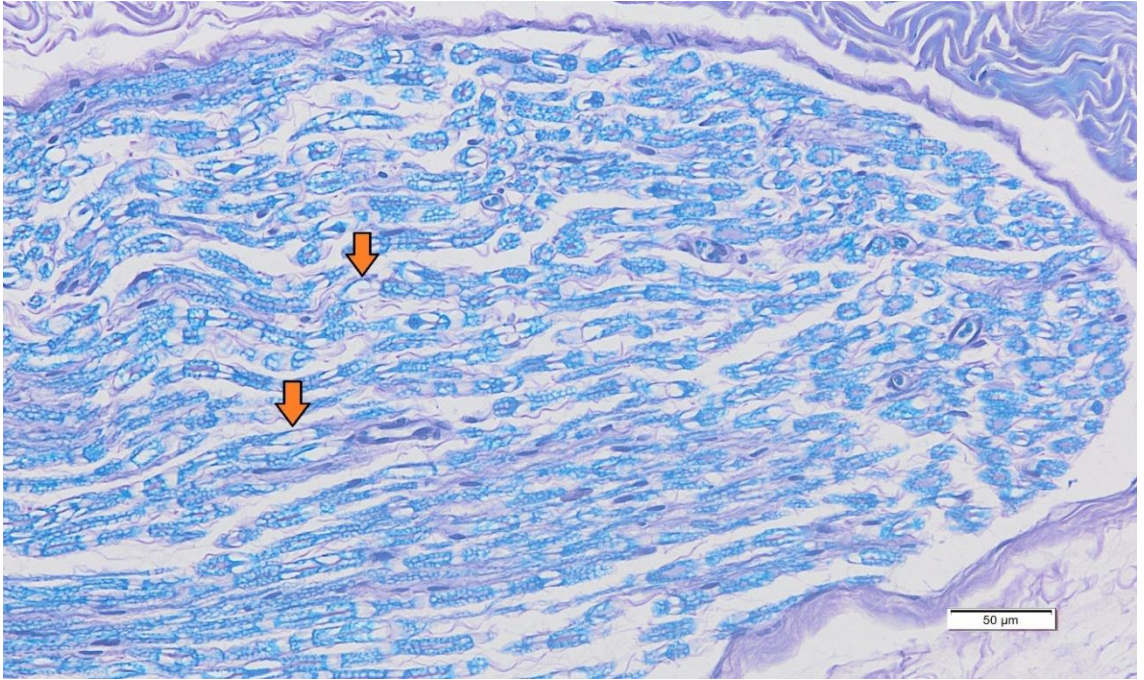
Her bir ölçüm noktası için, farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (P-BKAP; $p < 0,001$, D-BKAP; $p < 0,003$).

4.10. Histopatoloji

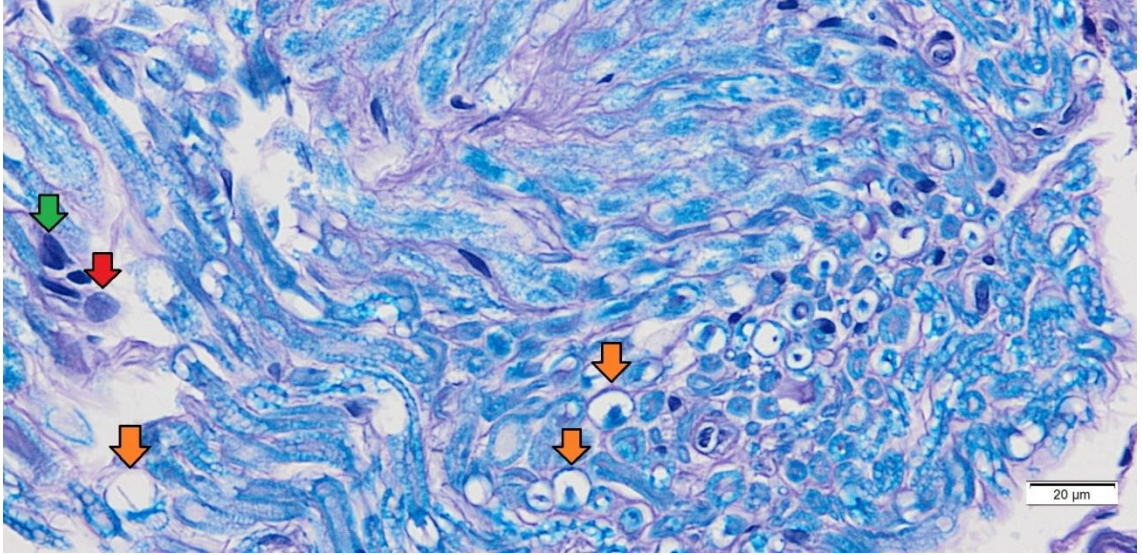
Çalışmamızda dört gruptan elde edilen histopatolojik kesitler değerlendirilmiştir (Resim 4-15). Siyatik sinirden yapılan transversal ve longitudinal kesitler incelendiğinde atorvastatin alan gruplarda en yaygın bulgunun vakuolasyon ile aksonal şişme olduğu gözlemlenmiştir. Miyelin veya aksonal hasar nedeniyle oluşan vakuoller ve farklı boyutlarda aksonal şişliklerle karakterize sinir lifi dejenerasyonu dikkati çeken bir bulguydu. Atorvastatin grubuna ait birkaç kesitte dejenere miyelin kılıfları etrafında Büngner bantları olarak tanımlanan Schwan hücre toplulukları saptandı. Atorvastatin ve atorvastatin- kurkumin grubunda perinöyrium içerisinde hücre infiltrasyonları yaygın olmayan bir bulgu olarak karşımıza çıktı. Ayrıca aksonlar etrafındaki kan damarları yakınlarında ve dejenere akson bölümlerinde makrofajlar ve mast hücreleri gözlemlendi.



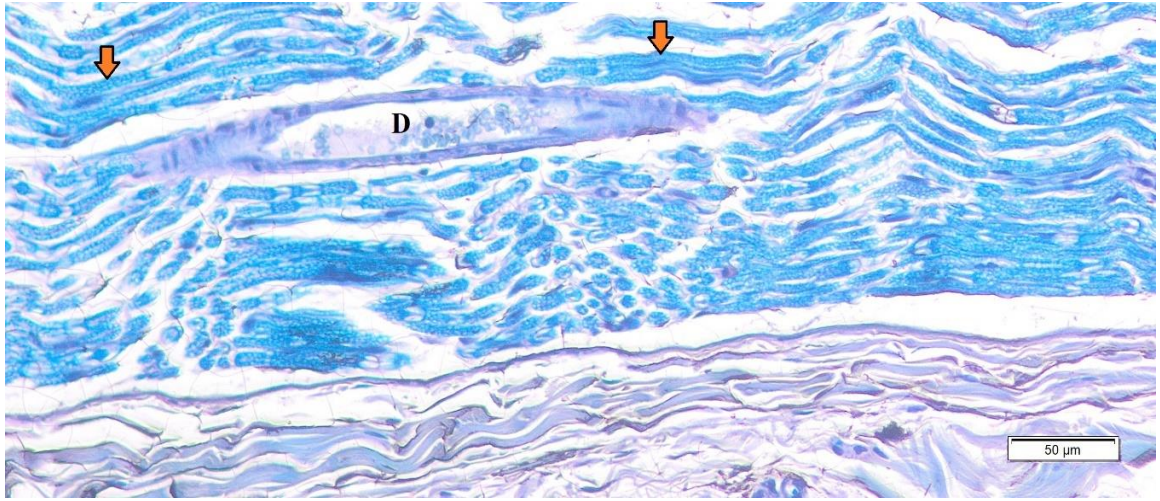
Resim 4. Atorvastatin alan sıçanlarda siyatik sinirin enine kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Truncu ok; intramyelinik vakuolasyonlar.



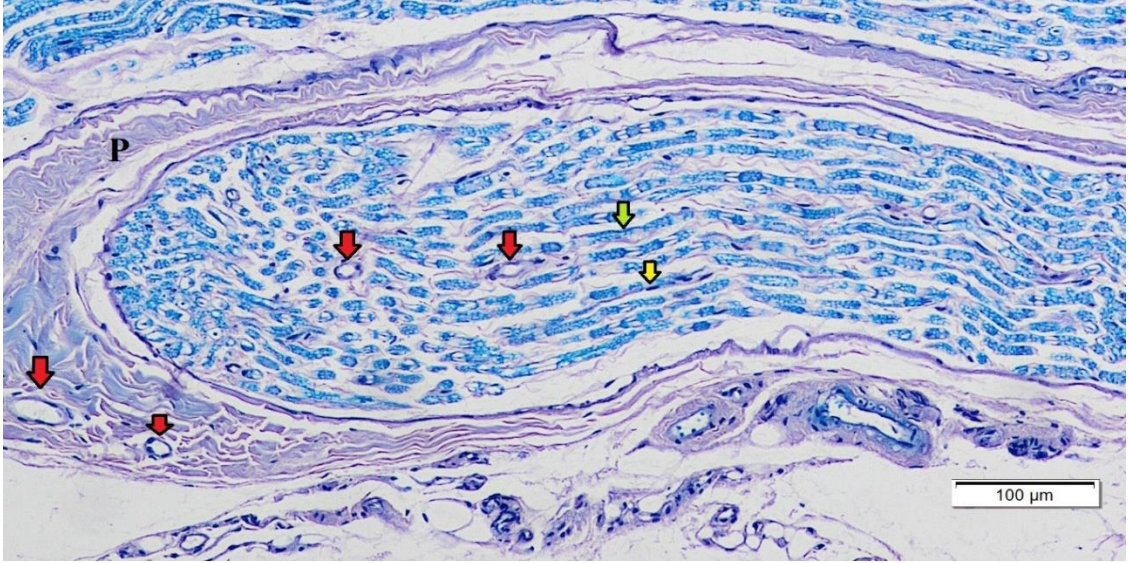
Resim 5. Atorvastatin-kurkumin alan sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Turuncu ok: intramyelinik vakuolasyonlar.



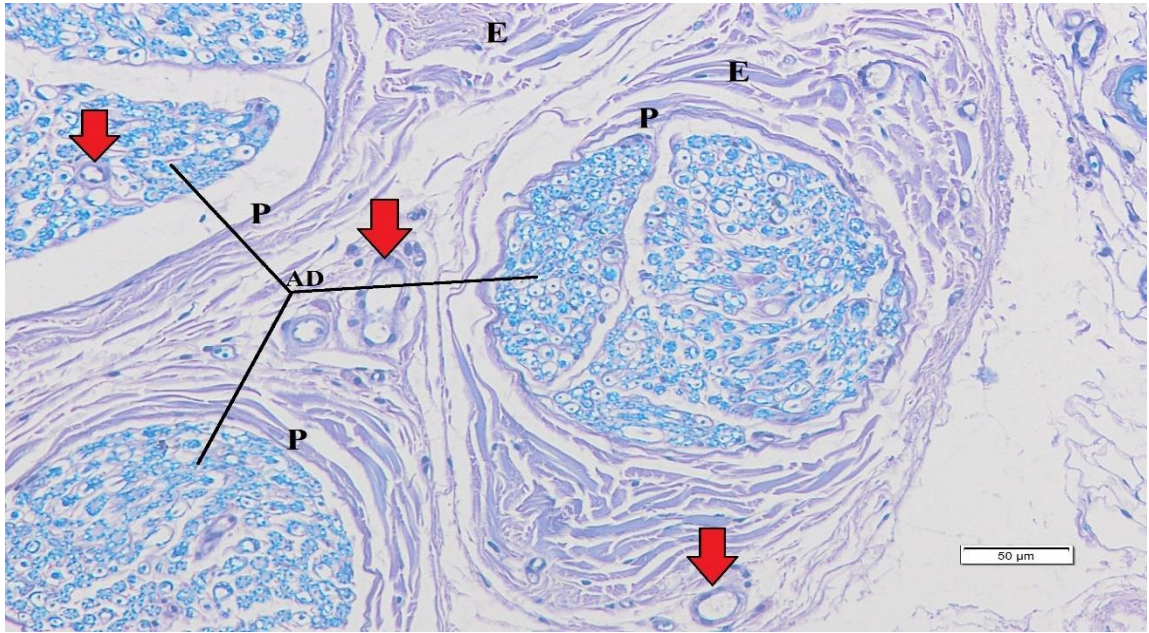
Resim 6. Atorvastatin- kurkumin grubu sıçanlarda siyatik sinir boyuna kesiti. (LFB-PAS boyama). Yeşil ok: Schwann hücresi, Kırmızı ok: makrofaj, Turuncu oklar: dejenere aksonlar.



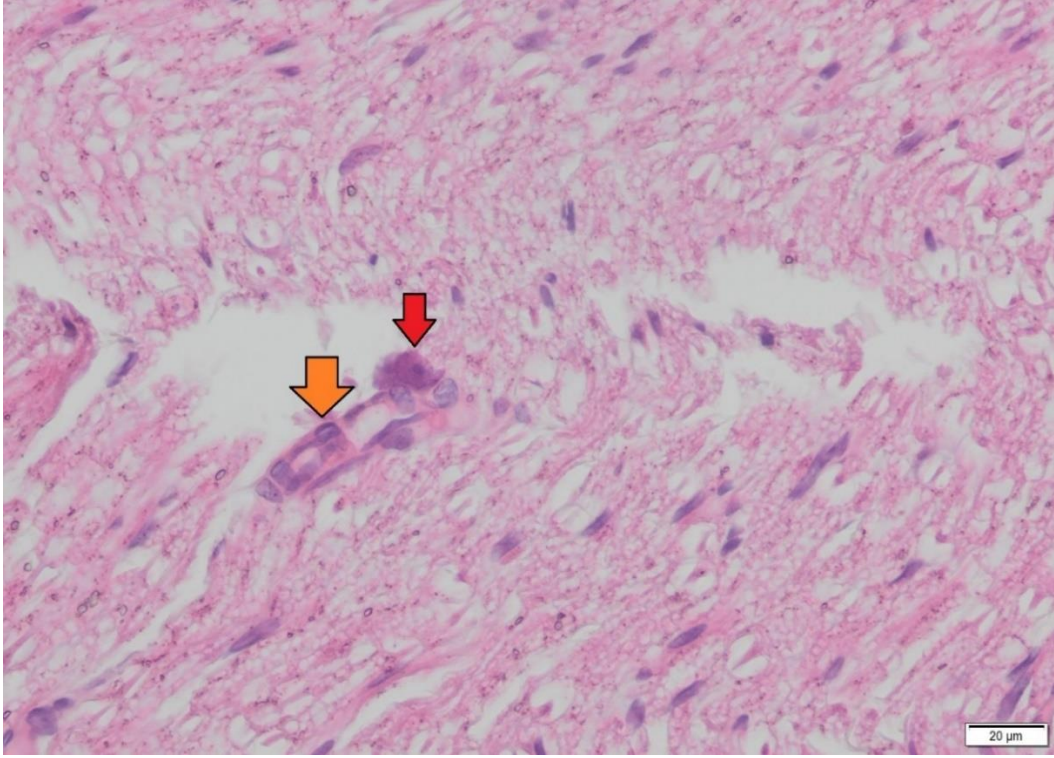
Resim 7. Kurkumin alan sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Turuncu ok: normal aksonların görünümü D; kan damarı.



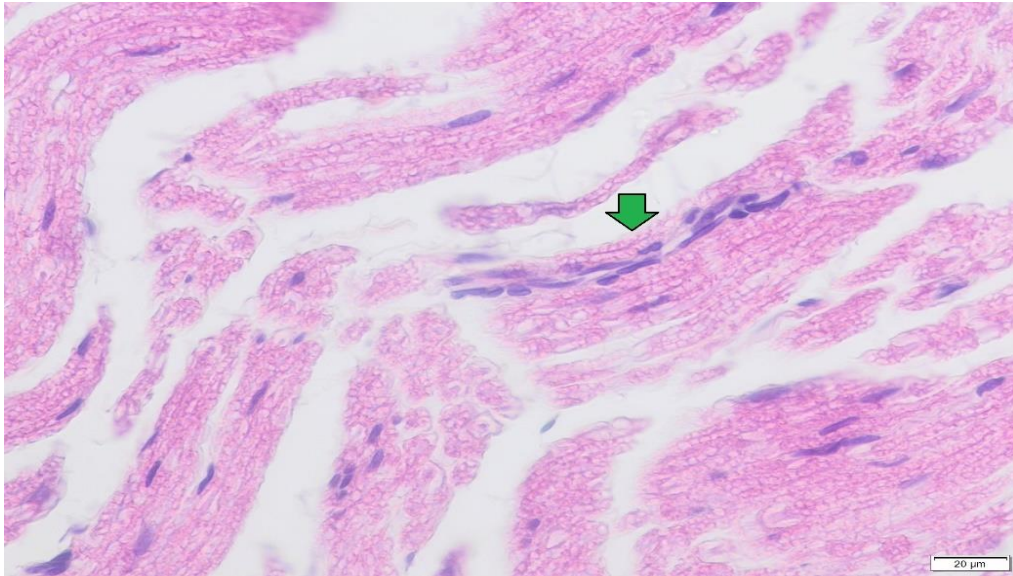
Resim 8. Kontrol grubu sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Kırmızı ok; kan damarı, Yeşil ok; normal miyelin, Sarı ok; Schwann hücresi P; perinöryum.



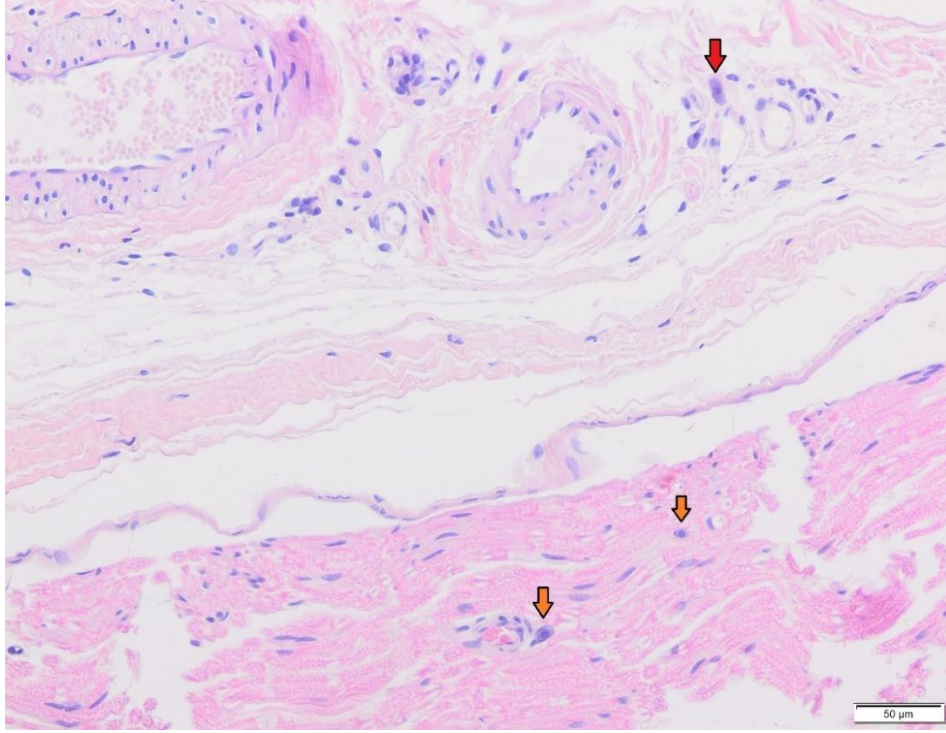
Resim 9. Kontrol grubu sıçanlarda siyatik sinirin enine kesit görünümü (LFB-PAS boyama). Kırmızı ok; kan damarı, E; epinöryum, P; perinöryum, AD: akson demetleri.



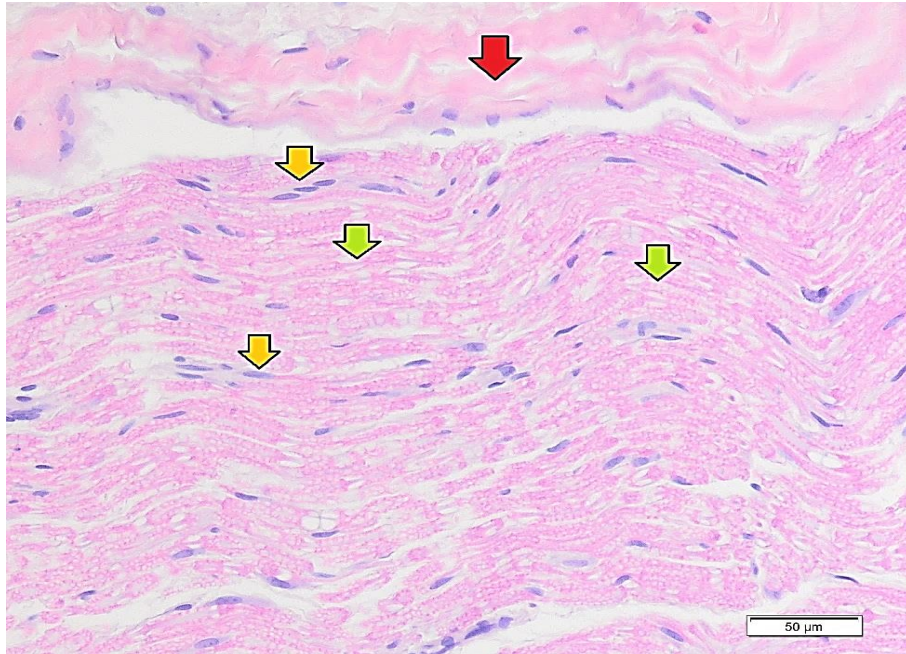
Resim 10. Atorvastatin-kurkumin grubu sıçanlarda boyuna kesitte Büngner bandı (Turuncu ok) (HE boyama). Kırmızı ok; makrofaj.



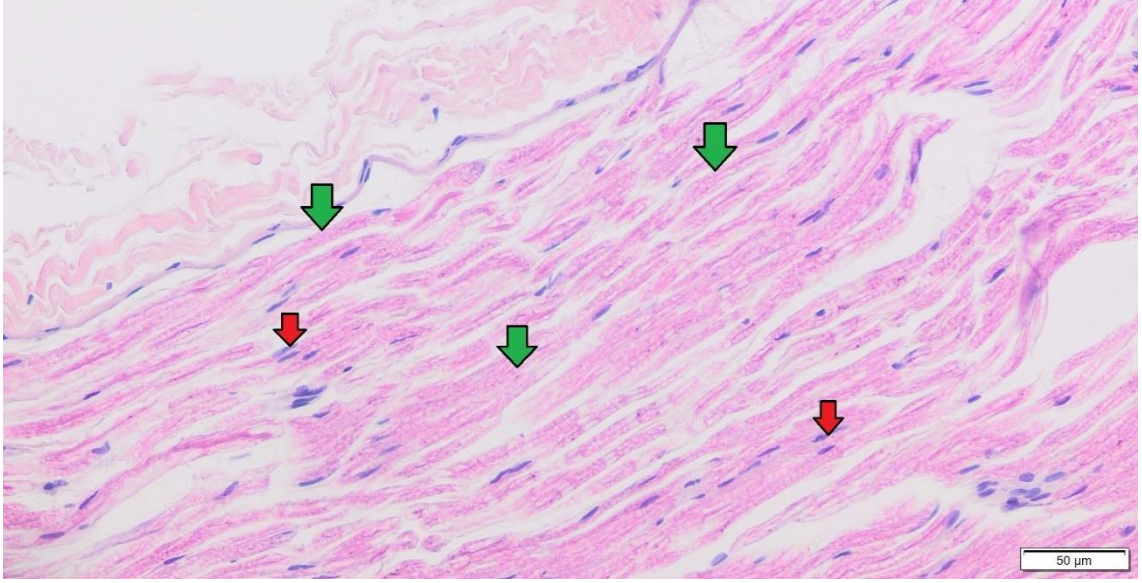
Resim 11. Atorvastatin grubu sıçanlarda boyuna kesitte Büngner bandı (HE boyama). Artan Schwann hücre proliferasyonu, "Büngner bandı" olarak adlandırılır, bol miktarda soluk bazofilik sitoplazma ve büyük oval çekirdeklere sahip hücrelerin doğrusal sütunları ile karakterize edilirler.



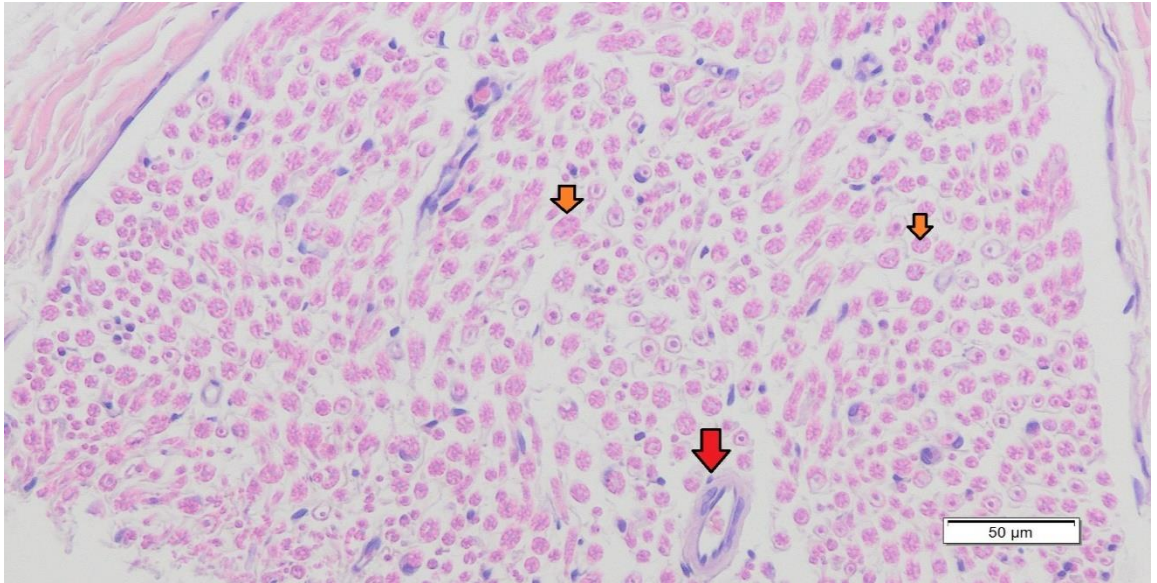
Resim 12. Atorvastatin-kurkumin grubunda epinöyrium içerisinde hücre infiltrasyonları (HE boyama). Turuncu oklar; makrofajlar, kırmızı ok; mast hücresi.



Resim 13. Kurkumin alan sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (HE boyama). Kırmızı ok: perinöyrium, Yeşil oklar: normal miyelinli aksonların görünümü, Sarı oklar: Schwann hücreleri.



Resim 14. Kontrol grubu sıçanlarda siyatik sinirin boyuna kesit görünümü (HE boyama).
Yeşil oklar: normal miyelinli aksonların görünümü, Kırmızı oklar: Schwann hücreleri.



Resim 15. Kontrol grubu sıçanlarda siyatik sinirin enine kesit görünümü (HE boyama).
Kırmızı ok; kan damarı, Truncu oklar; normal miyelinli aksonlar

5. TARTIŞMA

5.1. Vücut Ağırlığı

Çalışmamızda canlı ağırlıklar 4 haftalık deney periyodunda tüm gruplarda artış gösterirken gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde 10 mg atorvastatin uygulamasının vücut ağırlığında önemli bir değişime neden olmadığı bildirilmiştir (Crespo ve Quidgley, 2015; Pierno ve diğerleri, 2006). Ancak diyabet ya da dislipidemi indüksiyonu yapılmış hayvanlarda farklı sonuçlar dikkati çekmektedir. Atorvastatin 20, 40, 80 mg dozunda tip II diyabetli sıçanlara verildiğinde tüm dozlarda özellikle tedavinin 3. ve 4. haftasında canlı ağırlık kaybı oluşturmuştur (Jiang ve Zheng, 2019). Atorvastatin kullanımının çalışmamızla benzer şekilde intakt hayvanlarda canlı ağırlıkta herhangi bir değişime neden olmadığı fakat farklı bir indüksiyon ve doza bağlı olarak bu etkinin değişebileceği görülmektedir.

İnsanlarda uzun süreli gözlemlere dayanan araştırmalar statin kullanımının vücut kütle indeksiyle birlikte yağ alımını ve kalori tüketimini önemli ölçüde arttırdığını ortaya koyarken bu durumun yüksek yağlı diyet veya statin kullanımına bağlı olup olmadığı konusunda açık bir görüş sunulmamıştır (Redberg, 2014). 40 mg ve üzeri atorvastatin kullanımı ile vücut kütle indeksi 30 ve üzeri olan dislipidemik bireyler arasında korelasyon bulunduğu ve artmış vücut kütle indeksinin uygulanan statin dozuyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Ferrières ve diğerleri, 2018). Statin kullanımının adipositlerde leptin ekspresyonunu ve sekresyonunu azalttığı ve buna bağlı olarak şekillenen iştah artışının statin kullananlarda uzun vadede kalori alımının artmasına ve bunun sonucunda kilo alımına kısmen katkısı olabileceği vurgulanmaktadır (Singh ve diğerleri, 2018). Benzer bir mekanizmanın hayvanlarda da olabileceği ve azalan leptin sekresyonunun vücut ağırlığı artışına etki edeceği öngörülebilir. Ancak çalışmamızda ve diğer bazı çalışmalarda (Crespo ve Quidgley, 2015; Pierno ve diğerleri, 2006) 4 hafta ya da 8 hafta süreyle atorvastatin kullanımının hayvanlarda canlı ağırlık değişimine neden olmadığını görmekteyiz.

5.2. Kolesterol

Dört haftalık statin ve kurkumin uygulamasının sıçanlarda kolesterol düzeylerinde değişim oluşturmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda grupların ortalama serum kolesterol düzeyleri 17-18 mg/dl arasında değişmekteydi. Literatürde sıçan kolesterol seviyelerine ilişkin farklı sonuçlar olduğunu görmekteyiz. Temel başvuru kaynağı olarak kullanılan klasik kaynaklardan birinde sıçanlarda kolesterol miktarının ortalama 28 mg/dl düzeyinde olduğu bildirilmiştir (Kaneko ve diğerleri, 2008). Ancak farklı araştırmalarda kolesterol düzeylerinin sağlıklı sıçanlarda değişiklik gösterdiğini de görmekteyiz. Örneğin; 4, 8 ve 12 aylık farklı yaş gruplarındaki erkek sıçanlarda sırasıyla ortalama 79, 156 ve 157 mg/dl bulunmuştur (Mesomya ve diğerleri, 2001). Başka bir çalışmada da kontrol grubunu oluşturan sıçanlarda kolesterol düzeyleri ortalama 49-58 mg/dl belirlenmiştir (Hiçyıılmaz ve diğerleri, 2007).

Hiperkolesterolemik diyetle beslenen genç erişkin sıçanların kolesterol düzeyleri atorvastatin ve simvastatin kullanımına bağlı azalmıştır (Cibickova ve diğerleri, 2009). Pecoraro ve diğerleri (2014) tarafından yapılan 120 hayvan çalışmasının değerlendirildiğı sistematik derlemede hiperkolesterolemik hayvanlarda statinlerin kolesterol düşürücü etkisinin daha büyük olduğu vurgulanmaktadır. Normal diyetle beslenen sıçanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlar dikkati çekmektedir. Jabir ve Jaffat (2018), 4 ve 8 hafta boyunca, 20 ve 40 mg/kg/gün atorvastatin uygulanan, standart diyet alan sıçanlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum kolesterol ve trigliserit düzeylerinin düştüğünü saptamıştır. Heeba ve Abd-Elghany (2010), 20 ve 80 mg atorvastatin verilen standart diyet alan sıçanlar, kontrol grubuna göre kolesterol seviyelerinin doz bağımlı olarak %15-25 oranında azaldığını bulmuştur. Buna karşı çalışmamızla uyumlu olarak normal diyetle beslenen sıçanlara 2 hafta süreyle uygulanan 25 ve 100 mg/kg/gün atorvastatin plazma kolesterol düzeylerinde önemli bir değişim oluşturmazken, plazma trigliserid düzeylerinde önemli düşüşlere neden olmuştur (Krause ve Newton, 1995). Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin hayvan türlerinde farklı oranlarda olabileceğı vurgulanmıştır. Bu oran tavşanlarda yaklaşık %30, farelerde %20 ve sıçanlarda %10 olarak bildirilmiştir (Pecoraro ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin sağlıklı sıçanlarda hepatik trigliserid sekresyonunu inhibe ederek plazma kolesterol miktarından çok trigliserid düzeylerini, VLDL kolesterolünü düşürdüğü ancak tavşanlarda ve kobayda başlıca etkinin kolesterol düzeyleri ve LDL-kolesterolü üzerine olduğu belirtilmektedir (Krause ve Newton, 1995).

Statin ve kurkumin birlikte düşünülduğünde, her ne kadar bizim sonuçlarımızda atorvastatin + kurkumin grubunda kolesterol düzeyi bakımından bir değişim yaratmamış olsa da, kurkuminin lipit profilinin değiştirilmesinde etkili olduğu vurgulanmaktadır. Mevcut kanıtların çoğu, kurkuminin lipit düşürme potansiyelinin, kurkuminin dolaşımdaki lipid peroksit seviyelerini, toplam serum kolesterolünü (TC) azaltma ve dolaşımdaki yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL) seviyelerini artırmasından kaynaklandığını göstermektedir (Fan ve diğerleri, 2006).

Bu bağlamda, statinler ve kurkuminin, etki anlamında benzer kritik nükleer reseptörleri ve enzimleri hedefledikleri ve statinlerin yan etkileri göz önüne alındığında, kurkumin ve statinlerin sinerjistik etkisinin hiperlipidemili hastaları daha etkili bir şekilde tedavi etmek için kullanılabilirliği vurgulanmaktadır (Panahi ve diğerleri, 2018).

5.3. Total Antioksidan Seviyesi ve Total Oksidan Seviyesi

Sıçanların serum TAS düzeylerinin atorvastatin-kurkumin grubunda diğer gruplara göre yüksek olduğu belirlendi. TOS seviyelerinde ise herhangi bir anlamlı değişiklik görülmedi. TAS düzeyleri açısından normal sıçanlarda statin ve kurkuminin additif bir etkiye sahip olduğunu görmekteyiz. Statin ve kurkuminin TAS düzeyindeki additif etkisi her ikisinin de benzer kritik nükleer reseptörleri ve enzimleri etkilemesinden kaynaklanabilir. Kurkuminin etkili antioksidan, antiinflamatuvar ve kolesterol düşürücü potansiyelleri olduğu ve statinlere benzer şekilde ateroskerozu önleme konusunda güçlü bir potansiyeli olduğu belirtilmektedir (Panahi ve diğerleri, 2018).

Kemoterapi kaynaklı nöropatide kurkuminin, spinal kord süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimlerin miktarını artırdığı, lipid peroksidasyon ürünü malondialdehit (MDA) düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (Zhang ve diğerleri, 2020). Benzer şekilde yüksek fruktoz veya yüksek yağ içeren diyetle besleme sonrası gelişen oksidatif stresin şiddetini azalttığı ve antioksidan savunma sistemlerini güçlendirdiği gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada kontrol grubu değerlerine göre kurkumin kontrol grubunda 10 hafta sonunda bile hem TAS hem de TOS açısından bir değişim oluşturmamıştır (Maithili Karpaga Selvi ve diğerleri, 2015). Buna karşın Konak ve Şener (2019), kurkumin ilavesinin 12 günlük periyotta bile normal sıçanlarda antioksidan kapasiteyi güçlendirdiğini

bildirilmektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgularda kurkuminin antioksidan aktivitesi elektron veren grupların, özellikle fenolik hidroksil grubunun varlığına bağlanmıştır (Zheng ve diğerleri, 2017) ve reaktif radikalleri temizleme ve antioksidan aktivitesinin, serbest hidroksil grubundan H-atomunun ayrılması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Ak ve Gülçin, 2008).

Statinler hem peroksil hem de hidroksil radikallerine karşı önemli antioksidan aktiviteye sahip görülmektedirler (Franzoni ve diğerleri, 2003). Çalışmalar, statinlerin çeşitli hasta gruplarında kolesterol düşüşünden bağımsız olarak vasküler reaktif oksijen türleri üretimini azaltarak oksidatif stresi azalttığını göstermiştir (Kilit ve diğerleri, 2017). Özellikle atorvastatinin, yalnızca lipit düzeylerini düşürerek değil, aynı zamanda oksidasyonu baskılayarak, anti-aterojenik bir etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Sezer ve diğerleri, 2011). Bununla birlikte, statinlerin normal hayvanlarda oksidatif metabolizmaya etkilerinin indüklenmiş modellerden farklı olduğu görülmektedir. Sıçanlarda 20 mg/kg atorvastatinin 4 hafta sonunda kalp dokusunda TAS düzeylerinde azalmaya ve TOS düzeylerinde ise anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Coskun, 2022). Benzer şekilde yine kaslarda simvastatinin MDA düzeylerinde artışa, SOD ve katalaz düzeylerinde ise azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Mahmoud ve diğerleri, 2020). Çalışmamızda atorvastatinin tek başına serum TAS ve TOS değerleri üzerine önemli bir etkisi görülmedi.

5.4. Tümör Nekrozis Faktör Alfa ve İnterlökin-6

Son yıllarda, statinlerin çok sayıda pleiotropik özelliği tanımlanmıştır. Özellikle, aterosklerotik süreçte çok önemli rol oynayan inflamatorik süreci modüle ettikleri düşünülmektedir. Sitokin konsantrasyonlarını düşürdüğü ve kemokin üretimini azaltarak endotelde hücre göçü, birikimi ve yapışmasını engellediği belirtilmektedir (Biasucci ve diğerleri, 2010). Bulgularımız TNF- α düzeyinin atorvastatin grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğunu, yine IL-6 değerlerinde de atorvastatin grubu için anlamlı olmayan bir yükselme eğilimi olduğunu gösterdi. Benzer şekilde yüksek kolesterol düzeylerine sahip kişilerde simvastatin uygulamasının deri altı beyaz yağ dokusunda IL-6 ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir (Christensen ve diğerleri, 2023).

Kurkuminin; transkripsiyon faktörleri, enzimler, büyüme faktörleri, interlökinler, sitokinler, kemokinler gibi sinyal molekülleri üzerinde düzenleyici etkilerinin olduğu, TNF- α ve IL-6 düzeylerini azalttığı bildirilmektedir (Ghosh ve diğerleri, 2015). Çalışmamızda atorvastatin alan sıçanlarda TNF- α düzeylerinin diğer gruplara göre yüksek olması statinlerin tanımlanmış etkileri açısından değerlendirildiğinde beklenen bir bulgu değildi. Bu durum statinlerin sağlıklı sıçanlara verilmesinden kaynaklanabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Bununla birlikte statin ile kurkumin alan grupta kurkuminin beklenen şekilde bu yükselişi azalttığını gözlemledik.

Bu bulgumuzu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Statinin kaslardaki yan etkilerini önlemek amacıyla kullanılan kurkumin; nükleer faktör- kapp B inflamatuvar yolunu bloke ederek kas atrofisini önlemiş, kas lifi rejenerasyonunu artırmış ayrıca analjezik ve antioksidan etki göstermiştir (Sahebkar ve diğerleri, 2017). Hem insan hem de hayvan çalışmaları; kurkuminin kuvvetli egzersizden sonra ortaya çıkan gecikmiş kas ağrısını önlemede nükleer faktör- kapp B inflamatuvar yolunu bloke ederek interlökin 6 ve tümör nekroz faktör- α gibi inflamatuvar sitokinlerin seviyesini düşürdüğünü ortaya koymaktadır (Ballantyne ve diğerleri, 2003; Jobin ve diğerleri, 1999).

5.5. Motor Sinir İletim Hızı ve Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli

Atorvastatin alan sıçanlarda MSİH ve BKAP değerlerinin değiştiğini görmekteyiz. İletim hızında yavaşlama ve aksiyon potansiyeli amplitüdlerinde düşüş belirgindir. Statin grubu ilaçlar ve sinir iletim hızına etkilerine ilişkin çalışmalar aşağıda özetlenmiştir ancak bunların karışıklıklar içerdiği görülmektedir.

İnsanlarda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; atorvastatin kullanan hastaların yarısından fazlasında incelenen sinirlerin en az birinde anormal iletim hızı (Gurha ve diğerleri, 2020), atorvastatin ve rozuvastatin kullanımı sonrası motor ve duyuşal iletim hızlarında yavaşlamalar (Özdemir ve diğerleri, 2019), simvastatin, atorvastatin ve rozuvastatin kullanımı sonrası duyuşal ve motor sinir amplitüdlerinde azalmalar (Emad ve diğerleri, 2018) ve simvastatin kullanımı sonrası F dalgası latanslarında uzamalar (Otruba ve diğerleri, 2007) bildirilmektedir. Ancak meta-analiz çalışma sonuçları statin maruziyeti ile periferik nöropati arasında anlamlı olmayan bir artış olduğunu da vurgulamaktadır (Wang ve diğerleri, 2021).

Literatürde aksi görüş bildiren çalışmalarda örneğin; Jabeen ve diğerleri (2011) sıçanlarda yüksek yağlı diyetin iletim hızında azalmaya neden olduğuna ve düşük doz simvastatin uygulamasının iletim hızında iyileşme sağladığına vurgu yaparken, Akbarian ve diğerleri (2021) tip I diyabetik sıçanlarda 40 mg dozdaki atorvastatinin diyabete bağlı polinöropati sürecini olumlu etkilediğini, diyabetik hiperaljeziyi azalttığını bildirmiştir. Tarhzaoui ve diğerleri (2009) yine tip I diyabetik sıçanlarda rosuvastatinin duyuşal liflerde hızlı bir iyileşme sağladığını ve Daglioglu ve diğerleri (2010) de sinir hasarı oluşturulmuş sıçanlarda simvastatinin rejenenasyon sürecinde ve bileşik kas aksiyon potansiyeli değerlerinde olumsuz etkiye sahip olmadığını bildirmektedir.

Statinler, kolesterol sentezindeki hız sınırlayıcı adımı katalize eden 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörleridir. Kolesterol hücre zarının bileşimine giren bir molekül olması nedeniyle kolesterol sentezine müdahale sinir zarı işlevini değiştirebilir. Aynı zamanda mitokondriyal solunum zinciri enzimi ubikinon sentezinin statinler tarafından inhibisyonu, nöron enerji kullanımını bozabileceğinden, nöropatinin doğrudan mekanizması olarak öne sürülmüştür (Jeppesen ve diğerleri 1999; de Langen ve Van Puijenbroek, 2006). Çalışmamızda statin kullanımına bağlı olarak kolesterol düzeylerinin azalmadığını görmekteyiz. Bu nedenle oluşabilecek değişikliklerde etkili olabilecek mekanizmanın bozulmuş nöronal enerji metabolizması olabileceği görüşündeyiz.

Atorvastatin ile kurkumin kullanımının iletim hızı ve BKAP değerlerinde bir iyileşme sağladığını saptadık. Kurkuminin bu etkilerinin antioksidan etkilerinden kaynakladığını öngörmekteyiz. Çünkü total antioksidan miktarı atorvastatin-kurkumin grubunda anlamlı artış göstermiştir. Bu görüşü destekleyen bulgular farklı deneysel modellerde ortaya konmuştur. Örneğin; kurkumin deneysel ezilme yaralanması sonrası kompakt miyelin proteinlerinin ekspresyonunu artırarak, miyelin kılıf kalınlığını ve buna bağlı olarak motor ve duyuşal sinir iletim hızını arttırmıştır. Bu etkide kurkuminin özellikle makrofajlar tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltması, lipid peroksidasyonunu ve transkripsiyon faktörü NRF2'nin ekspresyonunu azaltmasının rolü olduğu vurgulanmıştır (Caillaud ve diğerleri, 2018). Benzer şekilde sıçanlarda deneysel kemoterapi kaynaklı periferik nöropati modelinde kurkumin yavaşlayan iletim hızını normalleştirmiştir (Agthong ve diğerleri, 2015; Greeshma ve diğerleri, 2015). Sağlanan bu iyileşmede kurkuminin anti-nosiseptif, antiinflamatuvar, nöroprotektif, kalsiyum inhibitörü ve antioksidan etkilerinin bileşkesinden bahsedilmektedir (Greeshma ve diğerleri, 2015).

5.7. Na⁺- K⁺ ATP az Aktivitesi

Çalışmamızda sıçanlarda atorvastatin uygulamasının Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesini azalttığını kurkuminin ise bu azalışı düzelttiğini söyleyebiliriz. Tavşan ve sıçanlarda lovastatinin sarkolemmada Na-K pompa aktivitesini bozduğu gösterilmiştir (Gray ve diğerleri, 2000). Sinirlerde statinlerin Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesi üzerine etkilerine ilişkin bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak diyabete bağlı gelişen polinöropati sürecinde Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesinin azaldığı ve sinir iletiminin bozulduğuna ilişkin insan ve hayvan çalışmaları bulunmaktadır (Gerbi ve diğerleri, 1998; Hirata ve Okoda, 1990; Rajchgot ve diğerleri, 2019; Scarpini ve diğerleri, 1993). Diyabetik nöropati gelişimi; hiperglisemi, poliöl aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünleri, heksozamin ve diasilgliserol gibi çok sayıda faktörün rol oynadığı bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Tüm bu süreçler, Na⁺-K⁺ ATPaz ve protein kinaz C aktivitesinde azalmaya, aksonal taşımada bozulmaya, sinirlerin yapısal bozulmasına neden olmakta ve sonunda anormal aksiyon potansiyeli olarak kendini göstermektedir (Hosseini ve Abdollahi, 2013).

Akson, uyarı iletimine ilişkin olarak birçok olayda ATPaz pompalarının enerji ihtiyacını karşılamak üzere bol miktarda mitokondriye sahiptir. Bu nedenle mitokondriler özellikle yüksek enerji talebi olan alanlarda fazla sayıda bulunurlar. (Frederick ve Shaw 2007). Na⁺-K⁺-ATPaz, diğer zar proteinleri ile makromoleküler kompleksler oluşturur ve sinaptik plastisitede yer alan hücre içi transdüksiyon sinyallerini tetikler. Nöronlarda ve glial hücrelerde ifade edilen Na⁺-K⁺-ATPaz'ın farklı izoformları vardır. Hipoksi, iskemi, inflamasyon ve diğer patolojik durumlarda mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı olarak azalan ATP nedeniyle bozulmuş Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesi, nöronal depolarizasyonu, sitotoksik ödemi ve nöronal, aksonal ve glial hasarı tetiklemektedir (Benarroch, 2011). Çalışmamızın histopatolojik bulguları intramiyelik ödemi ve bozulan miyelin yapısının fagositoz sürecini göstermektedir. Miyelinli aksonlarda, Na⁺-K⁺-ATPaz'ın $\alpha 1$, $\alpha 3$ ve $\beta 1$ alt birimleri birincil olarak internodal aksolemmada eksprese edilirken, depolarizasyondan sorumlu Nav1.6 tipi voltaj kapılı Na kanalları, Ranvier boğumları arası aksolemmada kümelenirler (Waxman ve Ritchie, 1993). Membrana bağlı Na⁺-K⁺-ATPaz, ATP ve ouabainin bağlanması için protein kinaz substratının üç farklı izoformu ile katalitik α -alt biriminden oluşur. Na⁺-K⁺-ATPaz α -alt biriminin izoformlarından biri periferik sinirlerdeki Schwann hücrelerinde bulunmakta ve sinir iletim hızında önemli bir rol oynamaktadır (Visnagri ve diğerleri, 2014).

Tüm bu bilgilerden yola çıkarak statine bağlı meydana gelen sinir iletim hızındaki ve aksiyon potansiyeli amplitüdündeki düşüşün bozulan enerji metabolizması ve buna bağlı gelişen Na^+ - K^+ -ATPaz aktivitesindeki azalmadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sürecin sadece nöronal kaynaklı olmadığı aynı zamanda Schwann hücresindeki değişimlerin de bu sürece katkı sağlayabileceği görüşündeyiz.

5.8. Histopatolojik İnceleme

Siyatik sinirden yapılan enine ve boyuna kesitler incelendiğinde atorvastatin alan gruplarda intramiyelinik vakuolasyonlar yaygın bir bulguydu. Miyelin kılıf düzensiz ve parçalı görünümde olup buna eşlik eden vakuolasyonlar saptandı. Birkaç örnekte Büngner bantlarına rastlandı. Perinöryum içerisindeki hücre infiltrasyonları ile makrofaj ve mast hücreleri daha az rastlanan diğer bulgulardı.

Aksoplazmik akıştaki bazı değişiklikler sonrasında aksonal şişme olarak tanımlanan süreç gözlemlenebilmektedir. Aksonal şişme uzunlamasına kesitlerde eozinofilik yapıda fuziform veya torpido şeklinde yapılar olarak ortaya çıkmaktadır. Enine kesitlerdeyse özellikle büyük ve hiperkromatik olmadığı sürece bu şişmeler belirgin olmayabilir. Enine kesitlerde görülen şişmiş aksonların ayırt edici özelliklerinden biri de miyelin kalınlığının azalması ve akson çapı oranının tersine dönmesidir (McMartin ve diğerleri, 1997).

Aksonlardan ayrı olarak Schwann hücreleri tarafından da Na kanalları eksprese edilmektedir ve bu kanalların bazı fonksiyonlara sahip oldukları bildirilmektedir (Baker, 2002). Schwann hücrelerinin bitişik oldukları aksonlara transfer için Na^+ kanalları eksprese edebileceği ve uzun bir aksonda uyarılabilirliği sürdürmenin metabolik ve protein taşıma maliyetini azaltabileceği düşünülmektedir (Gray ve Ritchie, 1985). Na^+ - K^+ -ATPaz aktivitesinin bozulmasına yol açan mitokondriyal işleyişin bozulması nöronal hasara katkıda bulunabilir (Paul ve diğerleri, 2014). Kontrolsüz katyon akışı büyük ölçüde katyon kanalları yoluyla gerçekleşir. Katyon akışı, sırayla, elektriksel nötrlüğü koruyan anyonların akışını yönlendirir ve bu süreç kombinasyon halinde, hücrenin ozmotik genişlemesine, yani sitotoksik ödem ile sonuçlanan su akışına neden olur (Liang ve diğerleri, 2007). Merkezi glia hacim düzenlemesinde yer aldığı bilinen elektronötral anyon-katyon birlikte taşınmasının rolü, sodyumun Schwann hücrelerine girişinin bir yolu olarak araştırılmamıştır ancak yine de bu

düşünülebilir (Baker, 2002). Çalışmamızda gözlemediğimiz miyelin düzensizliklerinin oluşumunda MSS'deki sitotoksik hücre ödemi mekanizmasının etkili olabileceği kanaatindeyiz.

Bu mekanizmadan ayrı olarak miyelinin, serbest radikallere, oksidatif strese, aktif nötrofillere ve sitokin oluşumuna duyarlı olduğu bilinmektedir (Nukada ve McMorran, 1994). Atorvastatin kullanımının serum TNF- α düzeylerini önemli ölçüde, IL-6'yı ise istatistiksel olarak önemli olmayan bir artışla yükselttiğini gözlemledik. Dolayısıyla miyelinde meydana gelen yapısal değişimlerde altta yatan mekanizmalardan birinin de artmış sitokinler olduğunu düşünmekteyiz.

Ancak bu yorum genel literatür bilgiye aykırı düşmüş olduğumuz noktalardan biridir. Zira statinlerin, aralarında TNF- α ve IL-6'nın da olduğu sitokinler ve bazı ara ürünlerin oluşumunu azalttığı ve inflamasyon inhibitörlerinin seviyesini artırarak etkilerini gösterdiği (Montecucco ve Mach, 2009) ve bu etkilerin genel olarak statinlerin pleotropik etkileri olarak tanımlandığı uzun zamandır bilinmektedir.

Kesitlerde dikkat çeken noktalardan biri de hasarlı miyelin odaklarının yakınlarında görülen hücre infiltrasyonlarıdır. Periferik sinirlerde, değişik nedenlere bağlı gerçekleşen miyelin yıkımı veya miyelin kaybı süreçlerinde Schwann hücrelerinin miyelin fagositozu için makrofajları çağırabilmelerine ek olarak, kendi miyelinlerini onarma ve miyelin yıkımını başlatma yeteneğine sahip oldukları netlik kazanmıştır (Hirata ve Kawabuchi, 2002). Bu dejeneratif süreçler sırasında, Schwann hücreleri hızla farklılaşmakta, kendi miyelinlerini fagosite ederek kalıntıları temizlemek için makrofajları çağırmakta ve makrofajlarla iş birliği yapmaktadırlar (Arthur-Farraş ve diğerleri, 2012; Perry ve diğerleri, 1995). Rejenerasyon başladığında, hasarın proksimal ve distal noktalarını bağlamak için bir doku köprüsü oluşmakta ve Schwann hücreleri bu köprüye infiltre olarak ve yeniden büyüyen aksonları boşluk boyunca yönlendirmeye yardımcı olmaktadır (Lewis ve Kucenas, 2014). Çoğalmaya başlayan Schwann hücreleri, Büngner bantları olarak adlandırılan uzunlamasına hücre şeritleri oluşturur (Ribeiro-Resende ve diğerleri, 2009). Böylece sinir lümeni, sinirin ana eksenini boyunca uzanan yüzlerce mikrokanal tarafından yeniden yapılandırılır. Hizalanmış Schwann hücreleri ve onların hücre dışı matrisi, yönlendirilmiş aksonal yeniden büyüme için vazgeçilmez yollar sağlar. Ek olarak, Schwann hücreleri çok sayıda büyüme uyarıcı faktör sağlar (Pearse ve diğerleri, 2004).

Atorvastatin alan gruplarda yukarıda sıraladığımız patolojilerin gözlemlendiğini ancak kurkumin alımını takiben miyelin deformabilitesinde azalma olmasına karşın makrofajları ve Büngner bantlarını doku kesitlerinde gözlemledik. Vücudun periferik sinir sisteminde sinir hasarına yanıtı, aksonal Schwann hücreleri, terminal Schwann hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri gibi bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere birçok hücre tipini içermektedir. Terminal Schwann hücreleri, nöromüsküler kavşakta bulunan ve kavşağın yapısının sürdürülmesi, yaralanmadan sonra sinir döküntüsünün fagositozu ve uç plakta yeniden inervasyonunun kolaylaştırılması da dahil olmak üzere çok çeşitli roller gerçekleştiren miyelinleşmeyen glial hücrelerdir (Cattin ve diğerleri, 2015; Duregotti ve diğerleri, 2015; Kang ve diğerleri, 2003; McLaughlin ve diğerleri, 2015; Son ve Thompson, 1995).

İncelenen doku örnekleri 4. hafta sonunda alınan kesitlerdi. Dolayısıyla sürecin atorvastatin alımından ne kadar sonra başladığına ilişkin bir bulguya sahip değiliz. Ancak periferik sinir sisteminde miyelin yıkımının dejenerasyondan 24-48 saat sonra başladığı ve kılıfın genellikle aksoplazma içeren "elipsoidlere" veya "sindirim odalarına" bölündüğü bildirilmektedir. Elipsoidin bir ucu Ranvier düğümünün yakınında, diğer ucu ise boğumların ortasında yer almaktadır (Koeppen, 2004).

Kemirgenlerde, sinir yaralanmalarından beş hafta sonra, ışık mikroskopunda genel sinir morfolojisinin normal görünümüne kavuştuğu bildirilmektedir (Caillaud ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda atorvastatin-kurkumin grubunda normal sinir morfolojisi gözlemlemedik. Süreç genel olarak değerlendirildiğinde; atorvastatinin etkilerinin ne kadar daha sürebileceği ve şiddeti konusunda ve aynı zamanda kurkuminin koruyucu etkisinin süreçte ne kadar etkili olabileceği ve sinir dokunun normal görünümüne ne zaman kavuşabileceği daha uzun süreli çalışmalar sonrasında elde edilecek bilgilerin ışığında netlik kazanacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya genelinde ve Türkiye'deki ölümlerin en sık karşılaşılan nedeni kardiyovasküler hastalıklar olmuştur. Statinler kardiyovasküler hastalıkların önlenmesindeki etkileri nedeniyle dünya genelinde hala en çok reçete edilen ilaçlar durumundadır. Uzun süreli kullanım gerektiren ilaçlar olmaları nedeniyle güvenilir olmaları önem kazanmaktadır. Şimdiye kadar tanımlanan yan etkiler içerisinde iskelet kaslarına ilişkin olanlar en belirgin ve çarpıcı olanlarıdır. Ancak polinöropati yapma olasılıklarına ilişkin bulgular tam netlik kazanmamıştır.

Tarayabildiğimiz kadarıyla deneysel olarak sıçanlarda statin ve kurkumin etkilerinin hem elektrofizyolojik hem de histopatolojik olarak değerlendirildiği ilk çalışmayız. Sonuçlarımız statinlerin polinöropati oluşturmadaki potansiyel rolünün açıklanmasına yardım edebilecek mekanizmanın açıklanması anlamında da ilk bulgulardan birini ortaya koymuş durumdadır.

Statinler Na^+-K^+ ATPaz aktivitesini azaltarak polinöropatiyi indüklemeye potansiyeline sahip gibi görünmektedir. Ancak bu etkinin oluşumunda mitokondrilerin rolünün daha iyi anlaşılması ve inflamatorik süreçlerin daha derinlemesine incelenmesi önemlidir.

Ayrıca elektron mikroskopiyi ve immun histokimyayı kullanarak histopatolojik değerlendirmelerin daha kapsamlı yapılması daha net bulguların elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda hiperlipideminin indüklenmesi sonrası statin kullanımı ve kurkuminin etkilerinin değerlendirilmesinin nasıl bir sonuç ortaya koyacağı akla gelen sorulardan biri olmuştur. Bu nedenle indüklenmiş hayvan modellerinde statinlerin ve kurkuminin etkilerinin araştırılması, polinöropatiye giden süreçte etkilerinin anlaşılmasını ve bunun insan sağlığı açısından pratiğe aktarılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Aggarwal, B. B., Surh, Y. J., Shishodia, S. (Eds.). (2007). *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease* (Vol. 595). Springer Science & Business Media.
- Agthong, S., Kaewsema, A., Charoensub, T. (2015). Curcumin ameliorates functional and structural abnormalities in cisplatin-induced neuropathy. *Experimental Neurobiology*, 24(2), 139-145. doi: 10.5607/en.2015.24.2.139.
- Ahmad, S. (1995). Lovastatin and peripheral neuropathy. *American Heart Journal*, 130(6), 1321. doi: 10.1016/0002-8703(95)90185-X.
- Ahn, S. W., Yoon, B. N., Kim, J. E., Seok, J. M., Kim, K. K., Kwon, K. H., ... Suh, B. C. (2018). Nerve conduction studies: basic principal and clinical usefulness. *Annals of Clinical Neurophysiology*, 20(2), 71-78.
- Ak, T., Gülçin, I. (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-biological interactions*, 174, 27-37. doi:10.1016/j.cbi.2008.05.003.
- Akbarian, R., Chamanara, M., Rashidian, A., Abdollahi, A., Mehr, E.S., Dehpour, A.R. (2021). Atorvastatin prevents the development of diabetic neuropathic nociception by possible involvement of nitrenergic system. *Journal of Applied Biomedicine*, 19(1), 48-56. doi: 10.32725/jab.2021.006.
- Alberts, A.W., Chen, J., Kuron, G., Hunt, V., Huff, J., Hoffman, J., ... Springer, J. (1980). "Mevinolin: A highly potent competitive inhibitor of hydroxymethyl glutaryl-Coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(7 II), 3957-3961. doi: 10.1073/pnas.77.7.3957.
- Al-Omar, F.A., Nagi, M.N., Abdulgadir, M.M., Al Joni, K.S., Al-Majed, A.A. (2006). Immediate and delayed treatments with curcumin prevents forebrain ischemia-induced neuronal damage and oxidative insult in the rat hippocampus. *Neurochemical Research*, 31, 611-618.
- Altunkaynak, M.E., Ünal, B. (2007). Periferik sinir sistemi destek hücrelerine ve miyelinizasyona genel bakış. *The Eurasian Journal of Medicine*, 39, 49-54.

- Aperia, A. (2011). Homer smith award: to serve and protect classic and novel roles for Na⁺ K⁺-adenosine triphosphates. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(8),1283-1290. doi: 10.1681/ASN.2012010102.
- Argyriou, A. A., Bruna, J., Marmioli, P., Cavaletti, G. (2012). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 82(1), 51-77.
- Armstrong, B.D., Zhongting, H., Catalina, A., Yamamoto, M., Williams, I.R., Cheng, J., ... Waschek, J.A. (2003). Lymphocyte regulation of neuropeptide gene expression after neuronal injury. *Journal of Neuroscience Research*, 247, 240-247. doi:10.1002/jnr.10750.
- Arthur-Farraj, P.J., Latouche, M., Wilton, D.K., Quintes, S., Chabrol, E., Banerjee, A., ... Jessen K.R. (2012). c-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration. *Neuron*, 75(4), 633-647. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.021.
- Asato, F., Butler, M., Blomberg, H., Gordh, T. (2000). Variation in rat sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic pain. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 5(1), 19-21. doi:10.1046/j.1529-8027.2000.00155.x.
- Avci, H., Sekkin, S., Boyacıoğlu, M., Tunca, R., Epikmen, E.T., Brincioğlu, S.S. (2016). Protective and antigenotoxic effects of silymarin and curcumin in experimental cyclophosphamide intoxication in rats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22(5), 693-701.
- Babu, A., Prasanth, K.G., Balaji, B. (2015). Effect curcumin in mice model of vincristine-induced neuropathy. *Pharmaceutical Biology*, 53(6), 838-848. doi:10.3109/13880209.2014.943247.
- Backes, J. M., Howard, P.A. (2003). Association of HMG-CoA reductase inhibitors with neuropathy. *Annals of Pharmacotherapy*, 37(2), 274-278.
- Baigent, C., Keech, A., Kearny, P.M., Blackwell, L., Buck, G., Pollicino, C., ... Simes, R. (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*, 366(9493), 1267-1278. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.

- Baker, M.D. (2002). Electrophysiology of mammalian Schwann cells. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 78(2-3), 83-103. doi: 10.1016/s0079-6107(02)00007-x.
- Ballantyne, C. M., Corsini, A., Davidson, M. H., Holdaas, H., Jacobson, T. A., Leitersdorf, E., ... Stein, E. A. (2003). Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Archives of Internal Medicine*, 163(5), 553-564.
- Baradaran, A., El-Hawary, H., Efanov, J.I., Xu, L. (2021). Peripheral nerve healing: So near and yet so far. *Seminars in Plastic Surgery*, 35(3), 204-210. doi:10.1055/s-0041-1731630.
- Basu, P., Maier, C., Basu, A. (2021). Effects of curcumin and its different formulations in preclinical and clinical studies of peripheral neuropathic and postoperative pain: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4666. doi: 10.3390/ijms22094666.
- Beltowski, J., Grazyna, W., Jamroz-Wisniewska, A. (2009). Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Current Drug Safety*, 4(3), 209-228. doi: 10.2174/157488609789006949.
- Benarroch, E.E. (2011). Circumventricular organs: receptive and homeostatic functions and clinical implications. *Neurology*, 77(12), 1198-204. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822f04a0.
- Betts, J. G., Desaix, P., Johnson, E., Johnson, J. E., Korol, O., ... Womble, M. (2017). *Anatomy of the nervous system*. In: *Anatomy and physiology*, (pp: 549-598), Houston.
- Biasucci, L.M., Liuzzo, G., Fantuzzi, G., Caligiuri, G., Rebuzzi, A.G., Ginnetti, F., ... Masari, A. (1999). Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*, 99(16), 2079-2084. doi: 10.1161/01.CIR.99.16.2079.
- Bosch-Queralt, M., Fledrich, R., Stassart, R.M. (2023). Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair. *Neurobiology of Disease* 176,105952. doi:10.1016/j.nbd.2022.105952.
- Butterfield, D.A., Reed, T., Newman, S.F., Sultana, R. (2007). Roles of amyloid β -peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(5), 658-677.

- Caillaud M., Richard L., Vallat J.M., Desmoulière A., Billet F. (2019). Peripheral nerve regeneration and intraneural revascularization. *Neural Regeneration Research*, 14(1), 24-33. doi: 10.4103/1673-5374.243699.
- Caillaud, M., Chantemargue, B., Richard, L., Vignaud, L., Favreau, F., Faye, P.A., ... Billet, F. (2018). Local low dose curcumin treatment improves functional recovery and remyelination in a rat model of sciatic nerve crush through inhibition of oxidative stress. *Neuropharmacology*, 139, 98-116. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.001.
- Caillaud, M., Myo, Y.P.A., McKiver, B.D., Warncke, U.O., Thompson, D., Mann, J., ... Damaj, M.I. (2020). Key developments in the potential of curcumin for the treatment of peripheral neuropathies. *Antioxidants*, 9(10), 1-21. doi: 10.3390/antiox9100950.
- Catala, M., Kubis, N. (2013). Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handbook of Clinical Neurology*, 115, 29-41. doi:10.1016/B978-0-444-52902-2.00003-5.
- Cattin, A.L., Burden, J.J., Van Emmenis, L., Mackenzie, F.E., Hoving, J.J., Garcia Calavia, ... Rigoni M. (2015). Mitochondrial alarmins released by degenerating motor axon terminals activate perisynaptic Schwann cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(5):E497-505. doi: 10.1073/pnas.1417108112.
- Charles, P., Reynolds, R., Seilhean, D., Rougon, G., Aigrot, M.S., Niezgoda, Be A., ... Lubetzki, C. (2002). Re-expression of PSA-NCAM by demyelinated axons: An inhibitor of remyelination in multiple sclerosis? *Brain*, 125(9), 1972-1979. doi: 10.1093/brain/awf216.
- Cheung, B.M.Y., Lauder, I.J., Lau, C.P., Kumana, C.R. (2004). Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(5), 640-51. doi:10.1111/j.1365-2125.2003.02060.x.
- Chong, P.H., Boskovich, A., Stevkovic, N., Bartt, R.E. (2004). Statin-associated peripheral neuropathy: Review of the literature. *Pharmacotherapy*, 24(9), 1194-1203. doi:10.1592/phco.24.13.1194.38084.

- Christensen, T.D., Madsen, K., Maag, E., Larsen, O., Jensen, L.H., Hansen, C.P., ... Johansen J.S. (2023). Protein signatures and individual circulating proteins, including IL-6 and IL-15, associated with prognosis in patients with biliary tract cancer. *Cancers*, 7,15(4), 1062. doi: 10.3390/cancers15041062.
- Cibickova, L., Hyspler, R., Micuda, S., Cibíček, N., Zivna, H., Jun, D., ... Palicka, V. (2009). The influence of simvastatin, atorvastatin and high-cholesterol diet on acetylcholinesterase activity, amyloid beta and cholesterol synthesis in rat brain. *Steroids*, 74(1), 13-19. doi: 10.1016/j.steroids.2008.08.007.
- Corrao, G., Zambon, A., Bertù, L., Botteri, E., Leoni, O., Contiero, P. (2004). Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: An exploratory case-control study using automated databases. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 58(12), 1047-1051. doi: 10.1136/jech.2003.013409.
- Coskun, R. (2022). Adenosine triphosphate exerts cardioprotective effect on high-dose atorvastatin-induced heart damage in rats. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, 15(2), 533-543. doi: 10.18185/erzifbed.1033778.
- Crespo, M.J., Quidgley, J. (2015). Simvastatin, atorvastatin, and pravastatin equally improve the hemodynamic status of diabetic rats. *World Journal of Diabetes*, 6(10), 1168-1178. doi: 10.4239/wjd.v6.i10.1168.
- Crossman, R. (2021). Neuroanatomy. In: Stranding, S. (Ed.). *Gray's Anatomy*. 41nd ed. (227-403 pp.), Elsevier.
- Culling, C.F.A., Allison, R.T. Bar, W.T. (1985). *Cellular pathology technique*. 4.ed. Boston: Butterworths & Co.
- Daglioglu, E., Berker, M., Demirci, M., Tuncel, M., Karabulut, E., Tuncel, A. (2010). Microscopic and electrophysiological changes on regenerating sciatic nerves of rats treated with simvastatin. *Folia Neuropathologica*, 48(1), 49-56.
- Darvesh, A.S., Carroll, R.T., Bishayee, A., Novotny, N.A., Geldenhuys, W. J., Van der Schyf, C.J. (2012). Curcumin and neurodegenerative diseases: a perspective. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(8), 1123-1140.

- Davidson, M.H. (2002). Rosuvastatin: A highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 11(1), 125-41. doi: 10.1517/13543784.11.1.125.
- Davis, T.M., Yeap, B.B. Davis, W.A., Bruce, D.G. (2008). Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: The fremantle diabetes study. *Diabetologia*, 51(4), 562-566. doi: 10.1007/s00125-007-0919-2.
- De Langen, J.J., van Puijenbroek, E.P. (2006). HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *The Netherlands Journal of Medicine*, 64(9), 334-338.
- Dei Cas, M., Ghidoni, R. (2019). Dietary curcumin: correlation between bioavailability and health potential. *Nutrients*, 11(9), 1-14. doi: 10.3390/nu11092147.
- Deniz, O., Vural, G., Temel, Ş., Bektaş, H., Keklikoğlu, H.D. (2013). Nöropatilerin tanımı ve sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology-Special Topics*, 6(3), 1-4.
- Duregotti, E., Negro, S., Scorzeto, M., Zornetta, I., Dickinson, B.C., Chang, C.J., ... Rigoni, M. (2015). Mitochondrial alarmins released by degenerating motor axon terminals activate perisynaptic Schwann cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(5), E497-E505.
- Emad, M., Arjmand, H., Farpour, H.R., Kardeh, B. (2018). Lipid-lowering drugs (statins) and peripheral neuropathy. *Electronic Physician*, 10(3), 6527-6533. doi: 10.19082/6527.
- Endo, A. (2010). A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 86(5), 484-493. doi: 10.2183/pjab.86.484.
- Endo, A. (2017). Discovery and development of statins. *Natural Product Communications*, 12(8), 1153-1156. doi: 10.1177/1934578x1701200801.
- Endo, A., Kuroda, M., Tsujita, Y. (1976). ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by penicillium citrinum. *The Journal of Antibiotics, (Tokyo)*, 29(12),1346-1348. doi: 10.7164/antibiotics.29.1346.
- Ersanlı, M. (2007). Dislipidemi tedavisinde statinlerin önemi. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 35(1), 1-7.
- Ertekin, C. (2006). *Santral ve periferik EMG*. İzmir, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri.

- Euerle, B.D. (2019). Special neurologic tests and procedures. In: *Roberts and Hedges' clinical procedures in emergency medicine and acute care*. (7th ed.), Elsevier, (pp. 1258-1280).
- Fan, C., Wo, X., Qian, Y., Yin, J., Gao, L. (2006). Effect of curcumin on the expression of LDL receptor in mouse macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(1-2), 251-254.
- Ferrières, J., Lautsch, D., Gitt, A.K., De Ferrari, G., Toplak, H., Elisaf, M., Toth, P.P. (2018). Body mass index impacts the choice of lipid-lowering treatment with no correlation to blood cholesterol-findings from 52916 patients in the dyslipidemia international study (DYSIS). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(11), 2670-2674. doi: 10.1111/dom.13415.
- Fischer, L.R., Glass, J.D. (2007). Axonal degeneration in motor neuron disease. *Neurodegenerative Diseases*, 4(6), 431-442. doi: 10.1159/000107704.
- Franzoni, F., Quiñones-Galvan, A., Regoli, F., Ferrannini, E., Galetta, F. (2003). A comparative study of the in vitro antioxidant activity of statins. *International Journal of Cardiology*, 2003, 90(2-3), 317-321. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00577-6.
- Frederick, R.L., Shaw, J.M. (2007). Moving mitochondria: establishing distribution of an essential organelle. *Traffic*, 8(12), 1668-1675. doi: 10.1111/j.1600-0854.2007.00644.x.
- Friedman, J. (2011). Why is the nervous system vulnerable to oxidative stress? *Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology*, 19-27.
- Furberg, C.D. (1999). Natural statins and stroke risk. *Circulation*, 99(2), 185-88. doi:10.1161/01.CIR.99.2.185.
- Gaist, D., García Rodríguez, L.A., Huerta, C., Hallas, J., Sindrup, S.H. (2001). Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56(12), 931-933. doi: 10.1007/s002280000248.
- Gaist, D., Jeppesen, U., Andersen, M., Garcia Rodriguez, L.A., Hallas, J., Sindrup, S.H. (2002). Statins and risk of polyneuropathy A case-control study. *Neurology*, 58(9), 1333-1337. doi:10.1212/wnl.58.9.1333.
- Gerbi, A., Maixent, J.M., Barbey, O., Jamme, I., Pierlovisi, M., Coste, T., ...Raccach, D. (1998). Alterations of Na,K-ATPase isoenzymes in the rat diabetic neuropathy: protective effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids. *Journal of Neurochemistry*, 71(2), 732-740. doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.71020732.x.

- Ghosh, S., Banerjee, S., Sil, P.C. (2015). The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food Chem Toxicol*, 83, 111-124. doi: 10.1016/j.fct.2015.05.022.
- Gray, D.F., Bundgaard, H., Hansen, P.S., Buhagiar, K.A., Mihailidou, A.S., Jessup, W., ... Rasmussen, H.H. (2000). HMG CoA reductase inhibition reduces sarcolemmal Na⁺-K⁺ pump density. *Cardiovascular Research*, 47(2), 329-335. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00106-1.
- Gray, P.T.A., Ritchie, J.M. (1985). Ion channels in Schwann and glial cells. *Trends in Neurosciences*, 8, 411-415. doi:10.1016/0166-2236(85)90144-4.
- Greene, D.A. (1986). Sorbitol, myo-inositol and sodium-potassium ATPase in diabetic peripheral nerve. *Drugs*, 32, 6-14.
- Greeshma, N., Prasanth, K.G., Balaji, B. (2015). Tetrahydrocurcumin exerts protective effect on vincristine induced neuropathy: Behavioral, biochemical, neurophysiological, and histological evidence. *Chemico-Biological Interactions*, 238, 118-128. doi: 10.1016/j.cbi.2015.06.025.
- Gurha, N., Rehan, H.S., Yadav, M., Gupta, L.K. (2020). Association of statin induced reduction in serum coenzyme Q10 level and conduction deficits in motor and sensory nerves: An observational cross-sectional study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 196, 106046. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106046.
- Güngör, A., Adıgüzel, E. (2014). Sıçan-siyatik sinir anatomisi, deney koşulları. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology. Special Topics*, 7(2), 1-4.
- Hall, J. E., Hall, M. E. (2020). *Guyton and hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Philadelphia, Elsevier.
- Hammad, M.A., Syed Sulaiman, S.A., Alghamdi, S., Mangi, A.A., Aziz, N.A., Mohamed Noor, D.A. (2020). Statins-related peripheral neuropathy among diabetic patients. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 341-346. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.005.
- Hanewinkel, R., Ikram, M.A., Van Doorn, P.A. (2016). Peripheral Neuropathies. *Handbook of Clinical Neurology*, 138, 263-282. doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X.

- Hasima, N., Aggarwal, B.B. (2012.) Cancer-linked targets modulated by curcumin. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 3(4), 328-351.
- Head, K.A. (2006). Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Alternative Medicine Review*, 11(4), 294-329.
- Heeba, G.H., Abd-Elghany, M.I. (2010). Effect of combined administration of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and atorvastatin on the liver of rats. *Phytomedicine*, 17(14), 1076-1081. doi: 10.1016/j.phymed.2010.04.007.
- Hewlings, S.J., Kalman, D.S. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6,10,92. doi: 10.3390/foods6100092.
- Hiçyılmaz, H., Yılmaz, N., Sütçü, R., Vural, H., Delibaş, N. (2007). The effects of dietary walnut on serum lipid profile and nitric oxide levels in rats. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 5(3), 97-101.
- Hirata, K., Kawabuchi, M. (2002). Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during Wallerian degeneration. *Microscopy Research and Technique*, 57(6), 541-547. doi: 10.1002/jemt.10108.
- Hirata, Y., Okoda, K. (1990). Relation of Na⁺, K⁺-ATPase to delayed motor nerve conduction velocity: effect of aldose reductase inhibitor, ADN-138, on Na⁺, K⁺-ATPase activity. *Metabolism*, 39(6), 563-567. doi:10.1016/0026-0495(90)90019-9.
- Hirokawa, N., Takemura, R. (2005). Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(3), 201-214. doi:10.1038/nrn1624.
- Hollenbeck, P.J., Saxton, W.M. (2005). The axonal transport of mitochondria. *Journal of Cell Science*, 118(pt 23), 5411-5419. doi: 10.1242/jcs.02745.
- Hosseini, A., Abdollahi, M. (2013). Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*, 2013:168039. doi: 10.1155/2013/168039.
- Hughes, R.A. (2002). Peripheral neuropathy. *British Medical Journal*, 324(7335), 466-469.
- Jabeen, A., Khan, U.A., Lodhi, G.M. (2011). Effects of simvastatin on lipid profile and nerve conduction velocity in obese sprague dawley rats. *Journal of Ayub Medical College*, 23(3), 36-39.

- Jabir, S.H., Jaffat, H.S. (2018). Effects of atorvastatin drug in albino male rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(11), 2924-2928.
- Jacobs, M.B. (1994). HMG-CoA reductase inhibitor therapy and peripheral neuropathy. *Annals of Internal Medicine*, 120(11), 970. doi:10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00013.
- Jahan, R., Islam, M.S., Tanwir, A., Chowdhury, J.A. (2013). In vitro dissolution study of atorvastatin binary solid dispersion. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 4(1), 18-24. doi: 10.4103/2231-4040.107496.
- Jankovic, J., Mazziotta, J.C., Pomeroy, S.L., Newman, N.J. (2022). *Bradley and Daroff's neurology in clinical practice, 2-Volume Set (Bradley's Neurology in Clinical Practice)*, (8th Ed.), Elsevier, (eBook).
- Jeppesen, U., Gaist, D., Smith, T., Sindrup, S.H. (1999). Statins and peripheral neuropathy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54(11), 835-8. doi: 10.1007/s002280050562.
- Jiang, H., Zheng, H. (2019). Efficacy and adverse reaction to different doses of atorvastatin in the treatment of type II diabetes mellitus. *Bioscience Reports*, 39(7), BSR20182371. doi:10.1042/BSR20182371.
- Jobin, C., Bradham, C. A., Russo, M. P., Juma, B., Narula, A. S., Brenner, D. A., Sartor, R. B. (1999). Curcumin blocks cytokine-mediated NF- κ B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I- κ B kinase activity. *The Journal of Immunology*, 163(6), 3474-3483.
- Jones, D.P., Lemasters, J.J., Han, D., Boelsterli, U.A., Kaplowitz, N. (2010). Mechanisms of pathogenesis in drug hepatotoxicity putting the stress on mitochondria. *Molecular interventions*, 10(2), 98-111. doi:10.1124/mi.10.2.7.
- Jones, L.K. Jr. (2012). Nerve conduction studies: basic concepts and patterns of abnormalities. *Neurologic Clinics*, 30(2), 405-427. doi: 10.1016/j.ncl.2011.12.002.
- Jones, P., Kafonek, S., Laurora, I., Hunninghake, D. (1998). Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *The American Journal of Cardiology*, 81(5), 582-587. doi:10.1016/s0002-9149(97)00965-x.

- Jortner, B.S. (2011). Preparation and analysis of the peripheral nervous system. *Toxicologic Pathology*, 39(1), 66-72. doi:10.1177/0192623310387618.
- Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L. (Eds.). (2008). *Clinical biochemistry of domestic animals*. (p. 883), California, Academic Press.
- Kang, H., Tian, L., Thompson, W. (2003). Terminal Schwann cells guide the reinnervation of muscle after nerve injury. *Journal of Neurocytology*, 32(5-8), 975-985. doi: 10.1023/B:NEUR.0000020636.27222.2d.
- Karabulut, H., Gülay, M.Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(41), 50-59.
- Kilit, C., Koçak, F.E., Kilit, T.P. (2017). Comparison of the effects of high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patient with acute myocardial infarction: a pilot study. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 45(3), 235-243. doi:10.5543/tkda.2017.22792.
- Koeppen, A.H. (2004). Wallerian degeneration: history and clinical significance. *Journal of the Neurological Sciences*, 15, 220(1-2),115-7. doi: 10.1016/j.jns.2004.03.008.
- Konak, Ş., Şener, E. H. (2019). Antioxidant effects of curcumin on the blood tissue in rats. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(1), 8-14. doi: 10.24998/maeusabed.539891.
- Krause, B.R., Newton, R.S. (1995). Lipid-lowering activity of atorvastatin and lovastatin in rodent species: triglyceride-lowering in rats correlates with efficacy in LDL animal models. *Atherosclerosis*, 117(2), 237-244. doi: 10.1016/0021-9150(95)05576-i.
- Kummer, K.K., Zeidler, M., Kalpachidou, T., Kress, M. (2021). Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival, and function. *Cytokine*, 144, 155582. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155582.
- Lavdas, A.A., Matsas, R. (2009). Schwann cell morphology. In: E Squire, L.E., Bloom, F.E., Spitzer, N.C., Gage, F., Albright, T. (Eds.). *Encyclopedia of neuroscience* (1st ed.). Academic Press, (475-484 pp.).
- Le Douarin, N., Dulac, C., Dupin, E., Cameron-Curry, P. (1991). Glial cell lineages in the neural crest. *Glia*, 4(2), 175-184. doi: 10.1002/glia.440040209.
- Lestari, M.L., Indrayanto, G. (2014). Curcumin. *Profiles of drug substances, excipients, and related methodology*, 39,113-204. doi:10.1016/B978-0-12-800173-8.00003.9.

- Lewis, G.M., Kucenas, S. (2014). Perineurial glia are essential for motor axon regrowth following nerve injury. *Journal of Neuroscience*, 34(38), 12762-12777. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1906-14.2014.
- Li, J., Chen, Y.P., Li, X., Armitage, J., Feng, F., Liu, J.M., Gao, Y., ... Jiang, L.X. (2012). Use of secondary preventive medications in patients with atherosclerotic disease in urban China: a cross-sectional study of 16, 860 patients. *Chinese medical journal*, 125(24), 4361-4367.
- Liang, G., Clien, G.W., Macica, C.M. (2007). IGF-1 stimulates de novo fatty acid biosynthesis by Schwann cells during myelination. *Glia*, 55(6), 632-641. doi: 10.1002/glia.20496.
- Lingrel, J.B. (2010). The physiological significance of the cardiotonic steroid/ouabain-binding site of the Na,K-ATPase. *Annual Review of Physiology*, 72, 395-412. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135725.
- Liu, P., Peng, J., Han, G.D., Ding, X., Wei, S., Huang, K. F., ... Wang. Y. (2019). Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural Regeneration Research*. 14(8), 1335-1342. doi: 10.4103/1673-5374.253510.
- Lo, Y.L., Leoh, T.L., Loh, L.M. Tan, C.E. (2003). Statin therapy and small fibre neuropathy: a serial electrophysiological study. *Journal of the Neurological Sciences*, 208(1-2), 105-108. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00396-9.
- Low, P.A., Nickander, K.K., Tritschler, H.J. (1997). The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 46(Supplement-2), S38-S42.
- Mahmoud, A.R., Kamel, E.O., Ahmed, M.A., Ahmed, E.A., Abd-Elhamid, T.H. (2020). Alleviation of simvastatin-induced myopathy in rats by the standardized extract of ginkgo biloba (EGb761): insights into the mechanisms of action. *Cells Tissues Organs*, 208(3-4), 158-176.
- Maier, B., Lehnert, M., Laurer, H.L., Mautes, A.E., Steudel, W.I., Marzi, I. (2006). Delayed elevation of soluble tumor necrosis factor receptors p75 and p55 in cerebrospinal fluid and plasma after traumatic brain injury. *Shock*, 26(2), 122-127. doi: 10.1097/01.shk.0000223127.41641.f4.

- Maithili Karpaga Selvi, N., Sridhar, M.G., Swaminathan, R.P., Sripradha, R. (2015). Curcumin attenuates oxidative stress and activation of redox-sensitive kinases in high fructose-and high-fat-fed male Wistar rats. *Scientia Pharmaceutica*, 83(1), 159-175.
- Mallik, A., Weir, A. (2005). Nerve conduction studies: essentials and pitfalls in practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(suppl-2), ii23-ii31.
- Mansouri, K., Rasoulpoor, S., Daneshkhah, A., Abolfathi, S., Salari, N., Mohammadi, M., ... Shabani, S. (2020). Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BioMed central cancer*, 20(1), 1-11. doi: 10.1186/s12885-020-07256-8.
- Matsuoka, A., Mitsuma, A., Maeda, O., Kajiyama, H., Kiyoi, H., Kodera, Y., ... Ando, Y. (2016). Quantitative assessment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using a point-of-care nerve conduction device. *Cancer Science*, 107(10), 1453-1457. doi: 10.1111/cas.13010.
- McCormack, R.M., Lhatoo, S., Gonzales-Martinez, J.A., McEwoy, W., McKhann, G.M., Tandon, N. Electrophysiologic properties of the mammalian central nervous system. In: Winn, H.R. (2023). *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 8th Ed. Elsevier, 486 p.
- McDonald, E.S., Windebank, A.J. (2002). Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves Bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signaling. *Neurobiology of Disease*, 9(2), 220-233.
- McLaughlin, M., Rosenberg, L.H., Quereda, V., Jamecna D., Napoli, I., Parrinello, ... Lloyd, A.C. (2015). Macrophage-induced blood vessels guide Schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves. *Cell*, 162(5), 1127-1139. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.021.
- McMartin, D.N., O'Donoghue, J.L., Morrissey, R., Fix, A.S. (1997). Non-proliferative lesions of the nervous system in rats. NS-1. In: *Guides for toxicologic pathology*, STP/ARP//AFIP, Washington, DC.
- Merkies, I.S., Faber, C.G., Lauria, G. (2015). Advances in diagnostics and outcome measures in peripheral neuropathies. *Neuroscience Letters*, 596, 3-13. doi: 10.1016/j.neulet.2015.02.038.

- Mesomya, W., Hengsawadi, D., Cuptapun, Y., Jittanoonta, P., Thalang, V. N. (2001). Effect of age on serum cholesterol and triglyceride levels in the experimental rats. *Agriculture and Natural Resources*, 35(2), 144-148.
- Mokarram, N., Merchant, A., Mukhatyar, V., Patel, G., Bellamkonda, R.V. (2012). Effect of modulating macrophage phenotype on peripheral nerve repair. *Biomaterials*, 33(34), 8793-8801. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.08.050.
- Mokhmer, S.A., Saber, E.A., Hamouda, A.H., Rifaai, R. (2017). Structural changes in the skeletal muscle fiber of adult male albino rat following atorvastatin treatment; the possible mechanisms of atorvastatin induced myotoxicity. *Journal of Cytology and Histology*, 08(1), 1-8. doi: 10.4172/2157-7099.1000442.
- Monroy, A., Lithgow, G.J., Alavez, S. (2013). Curcumin and neurodegenerative diseases. *Biofactors*, 39(1), 122-132.
- Montecucco, F., Mach, F. (2009). Update on statin-mediated anti-inflammatory activities in atherosclerosis. *Seminars in Immunopathology*, 31(1), 127-42. doi: 10.1007/s00281-009-0150-y.
- Motaghinejad, M., Motevalian, M., Fatima, S., Hashemi, H., Gholami, M. (2017). Curcumin confers neuroprotection against alcohol-induced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 87, 721-740.
- Naik, A.K., Tandan, S.K., Dudhgaonkar, S.P., Jadhav, S.H., Kataria, M., Prakash, V.R., Kumar, D. (2006). Role of oxidative stress in pathophysiology of peripheral neuropathy and modulation by N-acetyl-L-cysteine in rats. *European Journal of Pain*, 10(7), 573-579.
- Nielsen, S., F., Nordestgaard, B.G. (2014). Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: A nationwide nested matched study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2(11), 894-900. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70173-1.
- Noyan, A. (1990). *Fizyoloji ders kitabı*. 7. baskı. Ankara, Meteksan.
- Nukada, H., McMorran, P.D. (1994). Perivascular demyelination and intramyelinic oedema in reperfusion nerve injury. *Journal of Anatomy*, 185 (Pt 2), 259-266.
- Oshima, T., Lee, S., Sato, A., Oda, S., Hirasawa, H., Yamashita, T. (2009). TNF- alpha contributes to axonal sprouting and functional recovery following traumatic brain injury. *Brain Research*, 1290, 102-110. doi: 10.1016/j.brainres.2009.07.022.

- Otruba, P., Kanovsky, P., Hlustik, P. (2007). Treatment with statins and involvement of the peripheral nervous system: results of a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 151(2), 307-10. doi:10.5507/bp.2007.052.
- Özdemir, I.H., Copkiran, Ö., Tıkız, H., Tıkız, C. (2019). Peripheral polyneuropathy in patients receiving long-term statin therapy. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 47(7), 554-563. doi: 10.5543/tkda.2019.78379.
- Panahi, Y., Ahmadi, Y., Teymouri, M., Johnston, T. P., Sahebkar, A. (2018). Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*, 233(1), 141-152.
- Paul, D., Soignier, R. D., Minor, L., Tau, H., Songu-Mize, E., Gould, H.J. (2014). Regulation and pharmacological blockade of sodium-potassium ATPase: a novel pathway to neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 340(1-2), 139-143. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.012.
- Pearse, D.D., Pereira, F.C., Marcillo, A.E., Bates, M.L., Berrocal, Y.A., Filbin, M.T., Bunge, M.B. (2004). cAMP and Schwann cells promote axonal growth and functional recovery after spinal cord injury. *Nature Medicine*, 10(6), 610-616. doi: 10.1038/nm1056.
- Pecoraro, V., Moja, L., Dall'Olmo, L., Cappellini, G., Garattini, S. (2014). Most appropriate animal models to study the efficacy of statins: a systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*, 44(9), 848-871. doi: 10.1111/eci.12304.
- Perry, V.H., Tsao, J.W., Fream, M., Brown, C. (1995). Radiation-induced reductions in macrophage recruitment have only slight effects on myelin degeneration in sectioned peripheral nerves of mice. *European Journal of Neuroscience*, 7(2), 271-280. doi: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb01063.x.
- Phan, T., McLeod, J.G., Pollard, J.D., Peiris, O., Rohan, A., Halpern, J.P. (1995). Peripheral neuropathy associated with simvastatin. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 58(5), 625-628. doi: 10.1136/jnnp.58.5.625.
- Pierno, S., Didonna, M.P., Cippone, V., De Luca, A., Pisoni, M., Frigeri, A., ... Conte Camerino, D. (2006). Effects of chronic treatment with statins and fenofibrate on rat skeletal muscle: a biochemical, histological, and electrophysiological study. *British Journal of Pharmacology*, 149(7), 909-919. doi: 10.1038/sj.bjp.0706917.

- Rajabally, Y.A., Varakantam, V., Abbott, R.J. (2004). Disorder resembling guillain-barré syndrome on initiation of statin therapy. *Muscle and Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 30(5), 663-666. doi: 10.1002/mus.20112.
- Rajakrishnan, V., Jayadeep, A., Arun, O.S., Sudhakaran, P.R., Menon, V.P. (2000). Changes in the prostaglandin levels in alcohol toxicity: effect of curcumin and N-acetylcysteine. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 11(10), 509-514.
- Rajchgot, T., Thomas, S.C., Wang, J.C., Ahmadi, M., Balood, M., Crosson, T., ... Talbot S. (2019). Neurons and microglia; a sickly-sweet duo in diabetic pain neuropathy. *Frontiers in Neuroscience*, 13,25. doi: 10.3389/fnins.2019.00025.
- Redberg, R.F. (2014.) Statins and weight gain. *JAMA Internal Medicine*, 174(7), 1046. doi:10.1001/jamainternmed.2014.1994.
- Reddy, P.H. (2009). Role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondria as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *CNS Spectrums*, 14(8 Suppl 7), 8-18. doi: 10.1017/s1092852900024901.
- Ribeiro-Resende, V.T., Koenig, B., Nichterwitz, S., Oberhoffner, S., Schlosshauer, B. (2009). Strategies for inducing the formation of bands of Büngner in peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*, 30(29), 5251-5259. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.07.007.
- Sáez, A.G., Lozano, E., Zaldívar-Riverón, A. (2009). Evolutionary history of Na,K-ATPases and their osmoregulatory role. *Genetica*, 136(3), 479-490. doi: 10.1007/s10709-009-9356-0.
- Sahebkar, A., Saboni, N., Pirro, M., & Banach, M. (2017). Curcumin: an effective adjunct in patients with statin-associated muscle symptoms? *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 8(1), 19-24.
- Salvemini, D., Little, J. W., Doyle, T., & Neumann, W. L. (2011). Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(5), 951-966.
- Santana-Martinez, R.A., Silva-Islas, C.A., Fernandez-Orihuela, Y.Y., Barrera-Oviedo, D., Pedraza-Chaverri, J., Hernandez-Pando, R., Maldonado, P.D. (2019). The therapeutic effect of curcumin in quinolinic acid-induced neurotoxicity in rats is associated with BDNF, ERK1/2, Nrf2, and antioxidant enzymes. *Antioxidants (Basel)*, 8(9), 388.

doi:10.3390/antiox8090388.

- Sathasivam, S., Lecky, B. (2008). Statin Induced Myopathy. *British Medical Journal*, 6(337), a2286. doi: 10.1136/bmj.a2286.
- Scapagnini, G., Colombrita, C., Amadio, M., D'Agata, V., Arcelli, E., Sapienza, M., ... Calabrese, V. (2006). Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxidants and Redox Signaling*, 8(3-4), 395-403.
- Scarpini, E, Bianchi, R., Moggio, M., Sciacco, M., Fiori, M.G., Scarlato, G. (1993). Decrease of Nerve Na⁺,K⁺-ATPase activity in the pathogenesis of human diabetic neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 120(2), 159-167. doi: 10.1016/0022-510X(93)90268-4.
- Schmalbruch, H. (1986). Fiber composition of the rat sciatic nerve. *The Anatomical Record*, 215(1), 71-81. doi:10.1002/ar.1092150111.
- Sezer, E.D., Sozmen, E.Y., Nart, D., Onat, T. (2011). Effect of atorvastatin therapy on oxidant-antioxidant status and atherosclerotic plaque formation. *Vascular Health and Risk Management*, 7,333-343. doi: 10.2147/VHRM.S17781.
- Shamash, S., Reichert, F., Rotshenker, S. (2002). The Cytokine network of wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 alpha, and interleukin-1 beta. *Journal of Neuroscience*, 22(8), 3052-3060. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-08-03052.2002.
- Shishodia, S., Sethi, G., Aggarwal, B.B. (2005). Curcumin: getting back to the roots. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1056(1), 206-217.
- Singh, P., Zhang, Y., Sharma, P., Covassin, N., Soucek, F., Friedman, P. A., Somers, V. K. (2018). Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiological Reports*, 6 (2), e13566, doi:10.14814/phy2.13566.
- Sohn, S.I., Priya, A., Balasubramaniam, B., Muthuramalingam, P., Sivasankar, C., Selvaraj, A., ... Pandian, S. (2021). Biomedical applications and bioavailability of curcumin-an updated overview. *Pharmaceutics*. 7;13(12):2102. doi: 10.3390/pharmaceutics13122102.
- Sokoloff, L. (1999). Energetics of functional activation in neural tissues. *Neurochemical Research*, 24, 321-329.

- Son, Y.J., Thompson, W.J. (1995). Nerve sprouting in muscle is induced and guided by processes extended by Schwann cells. *Neuron*. 14(1), 133-41. doi: 10.1016/0896-6273(95)90247-3.
- Splittgerber, R. (2020). *Snell Klinik Nöroanotomi*. 8. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi Tic. Ltd. Şti.
- Stahl, W.L., Harris, W.E. (1986). Na⁺, K⁺-ATPase: structure, function, and interactions with drugs. *Advances in Neurology*. 44, 681-693.
- Stevens, C.W. (2014). New pathways for an old molecule: the role of the Na⁺-K⁺ ATPase pump in peripheral neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 340(1-2), 3-4. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.013.
- Suhail, M. (2010). Na, K-ATPase: ubiquitous multifunctional transmembrane protein and its relevance to various pathophysiological conditions. *Journal of Clinical Medicine Research*, 2(1),1-17. doi: 10.4021/jocmr2010.02.263w.
- Sun, L.R., Zhou, W., Zhang, H.M., Guo, Q.S., Yang, W., Li, B.J., ... Cui, R.J. (2019). Modulation of multiple signaling pathways of the plant-derived natural products in cancer. *Frontiers in Oncology*, 8(9),1153. doi: 10.3389/fonc.2019.01153.
- Svensden, T.K., Nørregaard Hansen, P., García Rodríguez, L.A., Andersen, L., Hallas, J., Sindrup, S.H., Gaist, D. (2017). Statins and polyneuropathy revisited: case-control study in Denmark, 1999-2013. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(9), 2087-2095. doi: 10.1111/bcp.13298.
- Ta, L. E., Schmelzer, J. D., Bieber, A. J., Loprinzi, C. L., Sieck, G. C., Brederson, J. D., ... Windebank, A. J. (2013). A novel and selective poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor ameliorates chemotherapy-induced painful neuropathy. *PLoS One*, 8(1), e54161.
- Tagde, P., Tagde, P., Islam, F., Tagde, S., Shah, M., Hussain, Z.D., ... Abdel-Daim, M.M. (2021). The multifaceted role of curcumin in advanced nanocurcumin form in the treatment and management of chronic disorders. *Molecules*, 26(23), 7109. doi: 10.3390/molecules26237109.
- Tarhzaoui, K., Valansi, P., Leger, G., Cohen-Boulakia, F., Lestrade, R., Behar, A. (2009). Rosuvastatin positively changes nerve electrophysiology in diabetic rats. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 25(3), 272-278. doi: 10.1002/dmrr.920.

- Taylor, F., Huffman, M.D., Macedo, A.F., Moore, T.H., Burke, M., Davey Smith, G., ... Ebrahim, S. (2013). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(1), CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.www.cochranelibrary.com.
- Thompson, P.D., Panza, G., Zaleski, A., Taylor, B. (2016). Statin-associated side effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(20), 2395-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071.
- Tierney, E.F., Thurman, D.J., Beckles, G.L., Cadwell, B.L. (2013). Association of statin use with peripheral neuropathy in the US population 40 years of age or older. *Journal of Diabetes*, 5(2), 207-215.
- Tofaris, G.K., Patterson, P.H., Jessen, K.R., Mirsky, R. (2002). Denervated Schwann cells attract macrophages by secretion of leukemia inhibitory factor (LIF) and monocyte chemoattractant protein-1 in a process regulated by interleukin-6 and LIF. *Journal of Neuroscience*, 22(15), 6696-6703. doi: 10.1523/jneurosci.22-15-06696.2002.
- Uemura, E.E. (2015). Electrochemical basis of neuronal function. In: Reece, O.W., Erickson, H., Jesse P.G., Uemura, E.E.(Eds.), *Dukes' physiology of domestic animals*, (13th ed.) Wiley-Blackwell, (13-23pp.).
- Vergara, R.C., Jaramillo-Riveri, S., Luarte, A., Moëne-locoz, C., Fuentes, R., Couve, A., Maldonado, P.E. (2019). The energy homeostasis principle: neuronal energy regulation drives local network dynamics generating behavior. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 23,13,49. doi: 10.3389/fncom.2019.00049.
- Visnagri, A., Kandhare, A.D., Chakravarty, S., Ghosh, P., Bodhankar, S.L. (2014). Hesperidin, a flavanoglycone attenuates experimental diabetic neuropathy via modulation of cellular and biochemical marker to improve nerve functions. *Pharmaceutical Biology*, 52(7), 814-828. doi: 10.3109/13880209.2013.870584.
- Wagner, R., Myers, R.R. (1996). Schwann cells produce tumor necrosis factor alpha: expression in injured and non-injured nerves. *Neuroscience*, 73(3), 625-629. doi: 10.1016/0306-4522(96)00127-3.
- Walravens, P.A., Greene, C., Frerman, F.E. (1989). Lovastatin, isoprenes, and myopathy. *Lancet*, 2(8671), 1097-1098. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91108-2.

- Wang, M., Li, M., Xie, Y. (2021). The association between statins exposure and peripheral neuropathy risk: A meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(4), 1046-1054. doi: 10.1111/jcpt.13393.
- Wang, Q., Chen, F.Y., Ling, Z.M., Su, W.F., Zhao, Y.Y., Chen, G., Wei, Z.Y. (2022). The effect of Schwann Cells / Schwann cell-like cells on cell therapy for peripheral neuropathy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8,16,836931. doi: 10.3389/fncel.2022.836931.
- Wang, X., Michaelis, E.K. (2010). Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 30(2),12. doi: 10.3389/fnagi.2010.00012.
- Waxman, S.G., Ritchie, J.M. (1993). Molecular dissection of the myelinated axon. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 33(2), 121-136. doi: 10.1002/ana.410330202.
- Weimer, L.H. (2003). Medication-induced peripheral neuropathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3(1), 86-92. doi:10.1007/s11910-003-0043-8.
- Weiss, J.M., L., Weiss, J.K., Silver J.K. (2016). *Easy EMG: a guide to performing nerve conduction studies and electromyography* (2nd ed.). London: Elsevier.
- Werner, N., Nickening, G., Laufs, U. (2002). Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Basic Res Cardiol*, 97(2), 105-116. doi: 10.1007/s003950200000.
- Widmaier, E.P., Raff, H., Strang, K.T. (2013). *Vander's human physiology: the mechanisms of body function*. New York: McGraw-Hill.
- World Health Organization (2021). Cardiovascular diseases (CVDs). [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). pdf adresinden erişildi.
- Yang, L., Huh, J.R., Choi, G.B. (2023). One messenger shared by two systems: how cytokines directly modulate neurons. *Current Opinion in Neurobiology*, 80,102708. doi: 10.1016/j.conb.2023.102708.
- Young, B., O'Dowd, G., Woodford, P. (2014). Nervous tissues. In: *Wheatear's Functional Histology*. Elsevier (1st ed., 122-143 pp.)

- Zhang, X., Guan, Z., Wang, X., Sun, D., Wang, D., Li, Y., ... Yue, X. (2020). Curcumin alleviates oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain through inhibiting oxidative stress-mediated activation of NF- κ B and mitigating inflammation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 43(2), 348-355. doi:10.1248/bpb.b19-00862.
- Zheng, D., Liang, Q., Zeng, F., Mai, Z., Cai, A., Qiu, R., Xu, R., Li, D., Mai, W. (2015). Atorvastatin protects endothelium by decreasing asymmetric dimethylarginine in dyslipidemia rats. *Lipids in Health and Disease*, 2(14),41. doi: 10.1186/s12944-015-0041-2.
- Zheng, Q.T., Yang, Z.H., Yu, L.Y., Ren, Y.Y., Huang, Q.X., Liu, Q., ... Zheng, X. (2017). Synthesis and antioxidant activity of curcumin analogs. *Journal of Asian Natural Products Research*, 19(5), 489-503. doi: 10.1080/10286020.2016.1235562.
- Zhu, Y.G., Chen, X.C., Chen, Z.Z., Zeng, Y.Q., Shi, G.B., Su, Y.H., Peng, X. (2004). Curcumin protects mitochondria from oxidative damage and attenuates apoptosis in cortical neurons. *Acta Pharmacologica Sinica*, 25, 1606-1612.
- Ziajka, P.E., Wehmeier, T. (1998). Peripheral neuropathy and lipid- lowering therapy. *Southern Medical Journal*, 91(7):667-668. doi: 10.1097/00007611-199807000-00013.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul İzni



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



Aydın, 09/07/2020

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2020 Yılı II. Oturum
Sayı : 64583101/2020/016
Proje Başlığı : Statin Uygulanan Sıçanlarda Kurkuminin Periferik Sinirler Üzerine Etkilerinin Araştırılması
Proje Yürütücüsü : Cengiz ÜNSAL
Proje Ekibi : Fatih SIRIKEN

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü 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.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOŞT
Üye

Prof. Dr. Özgür TÜRKÖZAN
(Yıllık İzinli)

Prof. Dr. İşıl SÖNMEZ
Üye

Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Umut DEMETOĞLU
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAASLAN
Üye

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

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

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

Mustafa ZOBANOĞLU
Sivil Üye

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

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Statin Uygulanan Sıçanlarda Kurkuminin Periferik Sinirler Üzerine Etkilerinin Araştırılması” başlıklı Doktora tezindeki 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.

Öğrencinin Adı ve Soyadı

Fatih SIRIKEN

07 / 08 /2023