



**ARİPİPRAZOLÜN KRONİK KONSTRİKSİYON
HASARI İLE İNDÜKLENEN NÖROPATİK AĞRI
VE REZERPİN İLE İNDÜKLENEN FİBROMİYALJİ
MODELLERİNDEKİ FARMAKOLOJİK ETKİNLİĞİ**

Yüksek Lisans Tezi

Yağmur OKÇAY

Eskişehir 2021

**ARİPİRAZOLÜN KRONİK KONSTRİKSİYON HASARI İLE İNDÜKLENEN
NÖROPATİK AĞRI VE REZERPİNLE İNDÜKLENEN FİBROMİYALJİ
MODELLERİNDEKİ FARMAKOLOJİK ETKİNLİĞİ**

Yağmur OKÇAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2021

Bu tez çalışması BAP komisyonunca kabul edilen 2104S015 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Yağmur OKÇAY'ın "Aripiprazolün kronik konstriksiyon hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı ve rezerpinle indüklenen fibromiyalji modellerindeki farmakolojik etkinliği" başlıklı tezi 17/06/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı) :		
Üye :		
Üye :		
Üye :		
Üye :		

.....

Enstitü Müdürü

ÖZET

ARİPİPRAZOLÜN KRONİK KONSTRİKSİYON HASARI İLE İNDÜKLENEN NÖROPATİK AĞRI VE REZERPINLE İNDÜKLENEN FİBROMİYALJİ MODELLERİNDEKİ FARMAKOLOJİK ETKİNLİĞİ

Yağmur OKÇAY

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2021

Danışman: Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Aripiprazol; çeşitli afektif bozuklukların tedavisinde kullanılan ve özgün bir etki mekanizmasına sahip atipik antipsikotik ilaçtır. Tetiklediği mekanizmalardan hareketle kronik ağrı kontrolünde etkin bir tedavi sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu tez çalışmasında, aripiprazolün nöropatik ağrı ve fibromiyalji üzerine olası etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla; nöropatik ağrı üzerine etkinin değerlendirilmesi için kronik konstriksiyon hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı modeli ve fibromiyalji üzerine etkinin değerlendirilmesi için rezepin ile indüklenen fibromiyalji modeli olmak üzere iki farklı deneysel modelde intraperitoneal (*i.p.*) olarak uygulanan 1, 5 ve 10 mg/kg aripiprazolün olası antiallodinik etkisi elektronik von Frey cihazı ile değerlendirildi ve referans ilaçlar olarak sırasıyla 30 mg/kg pregabalın ve 30 mg/kg duloksetin etkileri ile karşılaştırıldı. Ayrıca her iki modelde de oluşturulan iki gruba aripiprazol ile referans ilaçların kombine uygulaması yapılarak kombinasyonun sağlayabileceği avantaj araştırıldı. Aripiprazolün, nöropatik ağrı üzerinde 5 ve 10 mg/kg dozlarda, fibromiyalji üzerinde ise tüm dozlarda antiallodinik etki gösterdiği belirlendi. Ayrıca mevcut tedavilere kombine edilmesi daha düşük dozla etkin tedavi sağlanmasına olanak tanıdı. Bu tez çalışması, nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavilerinde yeni tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunacak prelinik veriler sunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Aripiprazol, Nöropatik ağrı, Fibromiyalji, Mekanik allodini.

ABSTRACT

EFFECTS OF ARIPIPRAZOLE IN THE MODELS OF CHRONIC CONSTRICTION INJURY-INDUCED NEUROPATHIC PAIN AND RESERPINE-INDUCED FIBROMYALGIA

Yağmur OKÇAY

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2021

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Aripiprazole is an atypical antipsychotic drug with a unique mechanism of action used in the treatment of various affective disorders and reported to be of potential use in various types of pain. In this thesis, it was aimed to investigate the possible effect of aripiprazole on the experimental models of neuropathic pain and fibromyalgia. For this purpose, the possible antiallodynic effect of 1, 5 and 10 mg/kg aripiprazole administered intraperitoneally (*i.p.*) in chronic constriction injury-induced neuropathic pain and reserpine-induced fibromyalgia models was evaluated with the electronic von Frey test and compared with the effects of reference drugs 30 mg/kg pregabalin and 30 mg/kg duloxetine, respectively. In addition, the advantage of combination therapy was investigated with combined treatment of aripiprazole and the reference drugs. Aripiprazole exhibited an antiallodynic effect on neuropathic pain model at doses of 5 and 10 mg/kg and on fibromyalgia model at all doses. Combined treatment showed potential in effective treatment with lower doses. Based on these data, it is thought that aripiprazole has the potential to be used alone or as an adjuvant in the management of neuropathic pain and fibromyalgia. The results obtained from the thesis provide preclinical data that will contribute to new treatment approaches.

Keywords: Aripiprazole, Neuropathic pain, Fibromyalgia, Mechanical allodynia.

TEŞEKKÜR

Lisans öğrenimim ve ardından yüksek lisans öğrenimim boyunca akademik anlamda kendimi geliştirmem için hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, tezimin yazım sürecinde yönlendirmeleriyle doğru yolda ilerlememi sağlayan, bana olan güvenini boşa çıkarmamak adına her konuda elimden gelenin en iyisini yapmaya çalıştığım değerli danışman hocam Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN'e; eğitimim süresince gerek akademik gerek manevi olarak hiçbir desteğini esirgemeyen, fikirlerinden ve tecrübelerinden faydalanmama izin vererek ufkumu genişleten, her zaman büyük saygı ve sevgi ile hatırlayacağım değerli hocam Prof. Dr. Rana ARSLAN'a; tez yazım sürecimdeki anlayışları ve desteklerinden dolayı bünyesinde bulunduğum Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi'nin Dekanı Prof. Dr. Yalçın ÖZKAN ve Farmakoloji Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. İsmail Mert VURAL başta olmak üzere tüm değerli hocalarına; değerli vaktini ayırıp deneylerimde bana yardımcı olan ve bu süreci kolaylaştıran arkadaşım Hazal EKEN'e; hayatım boyunca her zaman arkamda duran ve durmaya devam edeceklerini bildiğim, beni ben yapan sevgili ailem, annem Asya AKYOL OKÇAY ve babam Fatih OKÇAY'a ve kendilerine doğru örnek teşkil edebilmem adına farkında bile olmadan benim iyiye, doğruya ve güzele yönelmemi sağlayan sevgili kardeşlerim Burcu ve Deniz'e hem tezimin yazım sürecinde hem de yüksek lisans eğitimim boyunca sağladıkları maddi ve manevi tüm katkıları için teşekkürlerimi sunarım.

Yağmur OKÇAY

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	3
2.1. Ağrı	3
2.1.1. Ağrının epidemiyolojisi	3
2.1.2. Ağrının fizyolojisi	4
2.1.3. Ağrının sınıflandırılması	8
2.2. Nöropatik Ağrı	9
2.2.1. Nöropatik ağrının epidemiyolojisi	10
2.2.2. Nöropatik ağrının klinik belirtileri	10
2.2.3. Nöropatik ağrının patofizyolojisi	11
2.2.3.1. <i>Periferik mekanizmalar</i>	11
2.2.3.1.1. <i>Nosiseptör sensitizasyonu</i>	11
2.2.3.1.2. <i>Sempatik devamlılık</i>	12
2.2.3.1.3. <i>Ektopik deşarjlar</i>	12
2.2.3.2. <i>Santral mekanizmalar</i>	13
2.2.3.2.1. <i>Reorganizasyon</i>	14
2.2.3.2.2. <i>Wind-up fenomeni ve sinaptik plastisite</i>	14

	<u>Sayfa</u>
2.2.3.2.3. <i>Sinaptik mekanizmalar</i>	15
2.2.3.2.4. <i>Disinhibisyon mekanizmaları</i>	16
2.2.3.3. <i>İmmün mekanizmalar</i>	16
2.2.4. Nöropatik ağrının deneysel modelleri	17
2.2.5. Nöropatik ağrı tedavisi	18
2.2.5.1. <i>Nöropatik ağrı tedavisinde antipsikotik ilaçların kullanımı</i>	19
2.3. Fibromiyalji	21
2.3.1. Fibromiyaljinin epidemiyolojisi	21
2.3.2. Fibromiyaljinin etiyolojik faktörleri	22
2.3.2.1. <i>Genetik faktörler</i>	22
2.3.2.2. <i>Çevresel faktörler</i>	22
2.3.3. Fibromiyaljinin klinik belirtileri	23
2.3.4. Fibromiyalji patofizyolojisi	24
2.3.4.1. <i>Periferik mekanizmalar</i>	24
2.3.4.2. <i>Santral mekanizmalar</i>	25
2.3.4.3. <i>Fibromiyalji patofizyolojisinde biyokimyasal değişimler</i>	27
2.3.5. Fibromiyaljinin deneysel modelleri	28
2.3.6. Fibromiyalji tedavisi	29
2.3.6.1. <i>Fibromiyalji tedavisinde antipsikotik ilaçların kullanımı</i>	30
2.4. Ağrının Monoaminerjik Modülasyonu	30
2.5. Aripiprazol	34
2.5.1. Aripiprazolün farmakokinetik profili	35
2.5.2. Aripiprazolün farmakodinamik profili	35
2.5.3. Aripiprazolün antinosiseptif etkinliğine ilişkin çalışmalar.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37

	<u>Sayfa</u>
3.1.Kullanılan Kimyasallar	37
3.2.Kullanılan Cihazlar	37
3.3.Deney Hayvanları	37
3.4.Deney Gruplarının Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları.....	37
3.5.Deneysel Yöntemler	39
3.5.1. Kronik konstriksiyon hasarı (KKH) ile indüklenen nöropatik ağrı modeli	39
3.5.2. Rezerpin ile indüklenen fibromiyalji (RIF) modeli	39
3.6. Ağrı Eşiklerinin Değerlendirilmesi	40
3.6.1. Elektronik von Frey cihazı – mekanik allodini	40
3.6.2. Aktivite kafesi	40
3.7. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR VE YORUM	42
4.1.Deneysel Nöropati Gelişimi	42
4.2.Nöropati Gruplarında Antiallodinik Aktivitenin Değerlendirilmesi.....	43
4.3. Nöropati Gruplarında Aripiprazolün Lokomotor Aktivite Üzerine Etkisi	44
4.4. Deneysel Fibromiyalji Gelişimi	45
4.5. Fibromiyalji Gruplarında Antiallodinik Aktivitenin Değerlendirilmesi.....	46
4.6. Fibromiyalji Gruplarında Aripiprazolün Lokomotor Aktivite Üzerine Etkisi	47
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKÇA	56
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Nöropatik ağrının deneysel modelleri	18
Tablo 2.2. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar	19
Tablo 2.3. Fibromiyalji-benzeri deneysel modeller	29



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Omurilik enine kesitinde anatomik yapılar	6
Şekil 2.2. İnici ve çıkıcı ağrı yolları	8
Şekil 2.3. Wallerian dejenerasyonu ile ilişkili inflamatuvar değişimler	17
Şekil 2.4. Hacim kontrol ayarı	27
Şekil 2.5. Kronik ağrı ve fibromiyaljide ağrı süreci	28
Şekil 2.6. Dorsal boynuza gelen monoaminergic girdilerin kaynakları	31
Şekil 2.7. Monoaminlerin dorsal boynuzdaki ağrıyı modüle edici etkilerinin olası hedef ve reseptör mekanizmaları	33
Şekil 2.8. Aripiprazolün kimyasal yapısı	34
Şekil 4.1. Elektronik von Frey testinde deneysel nöropatik ağrı gelişimi	42
Şekil 4.2. Aripiprazolün nöropatili gruplardaki antiallodinik etkisinin değerlendirilmesi	43
Şekil 4.3. 5 mg/kg aripiprazolün nöropatik ağrı gruplarında lokomotor aktivite üzerine etkisi	44
Şekil 4.4. Elektronik von Frey testinde deneysel fibromiyalji gelişimi	45
Şekil 4.5. Aripiprazolün fibromiyalji gruplarındaki antiallodinik etkisinin değerlendirilmesi	46
Şekil 4.6. 1 mg/kg aripiprazolün fibromiyalji gruplarında lokomotor aktivite üzerine etkisi	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%MPE	: Maksimum olası etkinin yüzdesi
5-HT	: Serotonin
AMPA	: α -metil-4-izoksazolopropiyonik asit
ANOVA	: Varyans analizi
AP	: Aksiyon potansiyeli
A β	: A beta
A δ	: A delta
ARI	: Aripiprazol
CYP	: Sitokrom P450
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
DAT	: Dopamin taşıyıcı
DKG	: Dorsal kök gangliyonu
DLX	: Duloksetin
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GABA	: γ -amino bütirik asit
gf	: gram force
IASP	: Uluslararası Ağrı Çalışmaları Topluluğu
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IL	: İnterlökin
<i>i.p.</i>	: intraperitoneal
KKH	: Kronik konstriksiyon hasarı
KNTRL	: Kontrol
LC	: Locus coeruleus
mGluR	: Metabotropik G-proteini kenetli glutamat reseptörü
NaV	: Voltaja-bağımlı sodyum kanalı
NET	: Noradrenalin taşıyıcı

NGF	: Sinir büyüme faktörü
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
OPRM1	: μ -opioid reseptör-1
OSS	: Otonom sinir sistemi
<i>P</i>	: Probability
PAG	: Periaqueductal gri
PEG	: Polietilen glikol
PG	: Pregabalin
PGE2	: Prostaglandin E2
RIF	: Rezerpin ile indüklenen fibromiyalji
RVM	: Rostral ventromedial medulla
S.H.	: Standart hata
SERT	: Serotonin taşıyıcı
SNRI	: Serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörü
SSRI	: Selektif serotonin geri-alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- α
TRP	: Transient reseptör potansiyeli
TRPV1	: Transient reseptör potansiyeli vanilloid tip-1
UDD	: Uzun dönem depresyon
UDP	: Uzun dönem potansiyasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik ağrı, sosyal ve ekonomik yükü beraberinde getiren ve bireylerde fiziksel ve psikolojik sorunlara sebep olan önemli bir sağlık problemidir (Azevedo vd., 2012). Genel popülasyonun %7-10'unda görülen nöropatik ağrı; somatoduyusal sinir sistemindeki bir lezyondan kaynaklanan ve hiper-aljezi-allodini semptomları ile karakterize bir kronik ağrı tipidir (Colloca vd., 2017). Genel popülasyonun %1,78'ini etkilediği gösterilen fibromiyalji ise nöropatik ağrı sendromlarından farklı olarak belirgin bir periferik hasara veya organik nedene bağlı olmayan bir kronik yaygın ağrı sendromu olmakla birlikte nöropatik ağrı ile benzer semptomlar oluşturmaktadır (Heidari vd., 2017; Koroschetz vd., 2011). Her iki ağrı tipinde de çeşitli periferik ve santral mekanizmalar rol oynamakta ve ağrının modülasyonunda kompleks mekanizmalar yer almaktadır. Nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavilerinde mevcut farmakolojik yaklaşımlar ilk sırada antikonvülzanları ve antidepresanları içermektedir, ancak tedavi başarısı istenilen düzeyde olamamaktadır (Arnold ve Clauw, 2017; Colloca vd., 2017). Ayrıca bu ilaçlarla gözlenen çeşitli yan etki sorunları, tolerabilite problemleri ve ilaç suistimali riskleri sebebiyle yeni ilaçların geliştirilebilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Kronik ağrının altında yatan kompleks mekanizmalar göz önünde bulundurulduğunda farklı mekanizmaların aynı anda hedeflenmesi ile daha etkin bir tedavi sağlanması amacıyla farklı ajanların kombine olarak kullanılması da bir tedavi stratejisidir (Mao vd., 2011). Dolayısıyla tedavide kullanılan mevcut ilaçlarla kombine edilebilecek ilaç araştırmaları başka bir çalışma alanını teşkil etmektedir.

Aripiprazol; şizofreni, şizoafektif bozukluk, bipolar bozukluk ve tedaviye dirençli majör depresyon endikasyonlarında kullanılan, atipik antipsikotikler sınıfında bulunan bir ilaçtır (Harrison ve Perry, 2004; Shapiro vd., 2003). Diğer atipik antipsikotik ilaçlar arasında ekstrapiramidal etkiler başta olmak üzere yan etkiler açısından daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (Boettger vd., 2015; Haddad ve Sharma, 2007). Eşsiz etki mekanizmasına sahip bir ilaç olan aripiprazol; dopamin D₂, D₃, D₄ ve serotonin 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde parsiyel agonistik, 5-HT_{2A} reseptörlerinde antagonistik aktiviteye sahiptir ve bir dopaminerjik-serotonerjik sistem stabilizatörü olarak kabul edilmektedir (Jordan vd., 2002; Shapiro vd., 2003). Aripiprazolün çeşitli ağrı sendromlarındaki etkinliğini inceleyen kısıtlı sayıdaki çalışmalar periferik antinörisepatif aktivitesi olduğunu ortaya koymuş ve bazı kronik ağrı olgularında da fayda sağlayabileceğini

göstermiştir (Almeida-Santos vd., 2015; Fei vd., 2012; Kasahara vd., 2011). Ayrıca dopaminerjik ve serotonerjik transmisyonun, ağrı modülasyonunda önemli rolü olduğu bilinmektedir (Li vd., 2019; Martikainen vd., 2018). Nitekim nöropatik ağrı modellerinde aripiprazolün koruyucu etkisini gösteren kısıtlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte (Khalilzadeh vd., 2020; Kinga vd., 2019) fibromiyalji modellerindeki etkisine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgilerden hareketle bu tez çalışmasında aripiprazolün nöropatik ağrı ve fibromiyalji üzerine olası etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla nöropatik ağrı üzerine etkinin değerlendirilmesi için kronik konstriksiyon hasarı (KKH) ile indüklenen nöropatik ağrı modeli ve fibromiyalji üzerine etkinin değerlendirilmesi için rezepin ile indüklenen fibromiyalji (RIF) modeli olmak üzere iki farklı deneysel modelde intraperitoneal (*i.p.*) olarak uygulanan 1, 5 ve 10 mg/kg aripiprazolün olası antiallodinik etkisinin elektronik von Frey cihazı ile değerlendirilmesi ve referans ilaçlar olarak sırasıyla 30 mg/kg pregabalin ve 30 mg/kg duloksetin etkileri karşılaştırılması planlanmıştır. Ayrıca her iki modelde de oluşturulan iki gruba aripiprazol ile referans ilaçların kombine uygulaması yapılarak sağlayabileceği avantajın değerlendirilmesi de amaçlar arasında yer almaktadır.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Ağrı

Ağrı, toplumda yaş gözetmeksizin sıklıkla görülen ve bireyleri reçeteli veya reçetesiz ilaç kullanımına iten en önemli sağlık problemlerinden biridir. Ağrının fizyolojisinde birden çok mekanizma bulunduğu bilinmektedir. Ağrının sübjektif bir deneyim ve kompleks mekanizmalar içeren bir süreç olması sebebiyle ağrının değerlendirilmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi kolay olmamaktadır. Ağrının sınıflandırılması veya semptomların belli ağrı tiplerine göre alt gruplara ayrılması, ağrının değerlendirilmesinde ve tedavisinde yardımcı olmaktadır.

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Topluluğu (IASP) tarafından ağrı; “Gerçek veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve duygusal bir deneyim” şeklinde tanımlanır (Merskey ve Bogduk, 2002). Bu tanıma göre ağrının sübjektif bir deneyim olduğu görülmektedir. Birçok faktör (cinsiyet, din, dil, ırk, sosyokültürel çevre...) ağrı eşiğini, dolayısıyla da ağrılı uyarana tepkiyi belirler. Bu sebeple ağrının ölçülmesi ve değerlendirilmesi, buna bağlı olarak tedavi stratejisinin belirlenmesi kolay olmamaktadır. Çoğunlukla ağrı, vücutta bir problem olduğuna işaret eder ve bu uyarıcı rolü ile ağrı koruyucudur, hatta bazı durumlarda hayatta kalma için gereklidir. IASP verilerine göre kronik ağrı dünya genelinin yaklaşık %20’sini etkilemekte ve beraberinde demoralizasyon ve fonksiyonel bozukluklar görülmesi sebebiyle hem ızdırabın hem de ekonomik yükün büyük bir kaynağı haline gelmektedir (IASP, 2004). Buna rağmen Uluslararası Hastalık Sınıflandırması’nda (ICD-10) kronik ağrı teşhisleri sistematik değildir. 2019 Mayıs’ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kronik ağrıyı içeren ilk versiyon olan ICD-11’i tanıtmıştır ([http-1](http://1)). Kronik ağrı sınıflandırması bilimsel kanıtlara ve biyopsikososyal modele dayanarak IASP tarafından yapılmıştır. Kronik ağrı üç aydan daha uzun süren veya tekrarlayan ağrı olarak tanımlanmaktadır.

2.1.1. Ağrının epidemiyolojisi

Semptomların sübjektif olması ve bazı durumların tanımları ve teşhislerine ilişkin fikir birliği olmaması sebebiyle ağrı epidemiyolojisinin belirlenmesi oldukça zordur. DSÖ’nün dünya genelindeki merkezlerinde birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında yaptığı bir çalışmaya göre kronik ağrı sıklığının %21,5 olduğu görülmektedir (Gureje vd., 1998; IASP, 2004). Bu da yaklaşık olarak her 5 kişiden 1 kişide kronik ağrı şikâyeti olduğunu göstermektedir. Söz konusu araştırma kapsamında ülkemizde

Ankara’da yapılan çalışma sonucu kronik ağrı sıklığı %28,9 olarak tespit edilmiştir. Tahmini olarak Amerika’da 100 milyon yetişkinin kronik ağrı yaşadığı ve yetişkinler için reçetelenen tüm ilaçların %10.1’inin analjezikler olduğu belirtilmekte ve Amerika’da 2010 yılı verilerine göre yıllık ağrı maliyetinin 560-635 milyar dolar arasında olduğu tahmin edilmektedir (Institute of Medicine, 2011).

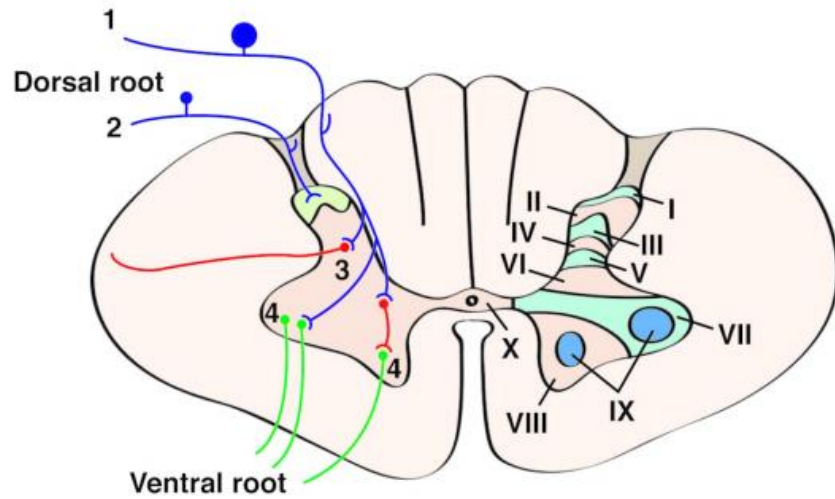
2.1.2. Ağrının fizyolojisi

Çevreden gelen zararlı uyarıları tespit ederek ağrı hissine sebep olan ilk adım “nosiseptörler” olarak bilinen primer duyuusal nöronların stimülasyonudur. Bu zararlı uyarıları algılayarak bunlardan kaçınılması için gerekli tepkiyi oluşturmaları sebebiyle nosiseptörler, vücut bütünlüğünün korunmasında önemli role sahiptirler. Bu nedenle yalnızca belli bir eşiğe ulaştıktan sonra aktive olup aksiyon potansiyeli (AP) oluştururlar. Reseptörleri aktive eden bu zararlı stimülasyon, çeşitli bileşiklerin (ör: serotonin, bradikinin, histamin, P maddesi, prostaglandinler) salınımını sağlar (Pasero ve McCaffery, 2011). Nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan ağrının fizyolojik süreci transdüksiyon, kondüksiyon (iletim), transmisyon aşamalarını izler ve persepsiyon (algılanma) gerçekleşir.

Transdüksiyon; kimyasal, termal veya mekanik zararlı uyarının nosiseptör düzeyinde elektriksel aktiviteye dönüştürülmesi sürecini tanımlamaktadır. Ağrı reseptörü olarak da adlandırılan nosiseptörler, miyelinsiz C-lifleri ve kısmen miyelinli Aδ-liflerinin serbest uçlarında bulunan ve uyarana özgü modifiye olabilen özelleşmiş nöronlardır (Dubin ve Patapoutian, 2010; Woolf ve Ma, 2007). Nosiseptörler, zararlı ve zararsız uyarıları ayırt ederler; mekanik, termal veya kimyasal uyarılara duyarlıdırlar ve bu spesifik uyarılara göre (termal nosiseptör gibi) sınıflandırılırlar (Pasero ve McCaffery, 2011). Nosiseptörlerin ekzojen veya endojen maddeler ile aktive edilebilirler. Bu endojen maddeler içinde inflamatuvar mediyatörler (bradikinin, prostaglandinler, araziidonik asit türevleri), nörotransmitterler (eksitator amino asitler, nörokininler, serotonin, noradrenalin, histamin) ve büyüme faktörleri (sinir büyüme faktörü, NGF) yer almaktadır (Julius ve Basbaum, 2001). Duyu eşiğine ulaşıldıktan sonra nosiseptör aktivasyonu, depolarize edici Ca^{2+} akımını başlatır, distal aksonları depolarize eder ve hücre içine Na^{+} girişini başlatır (Mirchandani vd., 2011). Böylece AP başlamış olur ve hasar bölgesinde ve çevresinde kolesistokinin, P maddesi, bradikinin, histamin ve serotonin gibi çeşitli peptid ve mediyatörler salıverilir. Bunlar sayesinde vasküler permeabilite ve nosiseptör

duyarlılığı artar (Wang vd., 2005). Başlatılan bu uyarı, periferik nosiseptörlerden dorsal boynuza miyelinli ve miyelinsiz lifler aracılığı ile iletilmektedir. Nosiseptif sinir lifleri miyelinizasyon derecesi, çap ve iletim hızlarına göre sınıflandırılırlar. Periferik sinir sisteminde A β -lifleri, A δ -lifleri ve C-lifleri olmak üzere üç ana duyuşal lif tipi bulunmaktadır ve üçünün de farklı duyuşal bilgileri algılamasına ve taşımasına izin veren farklı özellikleri vardır. A δ -lif aksonları miyelinlidir ve aksiyon potansiyellerinin santral sinir sistemi (SSS) içinde yaklaşık 20 m/s gibi yüksek bir hızda dolaşmasına izin verirler. Diğer tip ise daha yavaş iletim sağlayan, miyelinsiz C-lif aksonlarıdır. İletimin hızı doğrudan duyuşal nöron aksonlarının çapı ve miyelinli olup olmadıkları ile ilişkilidir. Birçok nosiseptör küçük çaplı miyelinsiz aksonlara (C lifleri) sahiptir, Schwann hücreleri ile çevrili halde bulunur ve 0.4-1.4 m/s hızda iletim sağlar (Dubin ve Patapoutian, 2010). İçlerinde C-lifleri primer afferentlerin en küçük ve en yavaş iletim sağlayan miyelinsiz lif tipini oluşturmaktadır. C-liflerinin aktive olma eşiği diğerlerinden daha yüksektir ve selektif olarak nosiseptif ve ağrılı uyarıyı algırlarlar (D'Mello ve Dickenson, 2008). Dolayısıyla sıcak bir fırına dokunmak gibi klasik bir örnekte; A δ -lifleri ani, iyi lokalize ve kısa süreli keskin ağrı olan "ilk ağrı"yı iletirken; sonradan hissedilen geç ağrıyı veya "sekonder ağrı"yı C-lifleri iletir (Mirchandani vd., 2011). Sekonder ağrı, gecikmeli olarak yanma, batma şeklinde hissedilen ve genellikle uzun süre devam eden, bazı olgularda kötüleşen bir ağrıyı tarif etmektedir. Somatoduyuşal sistemin tüm primer duyuşal nöronları gibi, nosiseptörlerin de hücre gövdeleri dorsal kökte veya trigeminal gangliadadır ve tek bir aksondan dallanarak periferdeki hedefleri innerve etmek üzere periferik dallara ve ikinci sıra nosiseptif nöronlar ile sinaps yapmak üzere SSS'e giren santral aksone ayrılmaktadır (Woolf ve Ma, 2007). Periferdeki primer nosiseptörlerden gelen zararlı uyarının dorsal boynuzdaki hücre gövdelerine taşınması transmisyon olarak adlandırılır (Mirchandani vd., 2011). Başka bir deyişle transmisyon; impulsların sensoriyel sinir sistemi boyunca yayıldığı aşamadır (Aydın, 2002). Primer afferentler omurilik dorsal boynuzundaki ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmakta ve dorsal boynuza eksitator sinyaller getirmektedir. Bu ikinci sıra nöronlar, dorsal boynuzun laminalaşma gösteren bölgelerinde bulunmakta ve her bir lamina farklı hücresel yapılardan oluşmaktadır. Rexed laminaları adı verilen bu katmanlar fonksiyonlarına göre 10 tipte sınıflandırılmaktadır ve omurilik enine kesitindeki anatomik yapıları Şekil 2.1.'de özetlenmektedir. Bunlardan lamina I hücreleri genellikle zararlı ve termal uyarılara cevap verilmesi, lamina II duyuşal girdinin "ağrılı" olarak algılanmasında rol oynarken lamina

V nöronları A β , A δ ve C-liflerinin aksonlarından gelen bilgiyi karşılamakta ve bilginin spinotalamik yolak üzerinden talamus ve beyin sapına projekte edilmesinde rol almaktadır (Khalid ve Tubbs, 2017). Lamina I-V spinotalamik yolak üzerinden talamusa ve spinobulbar yolak üzerinden parabrakiyal nükleus, periakuaduktal gri (PAG), rostral ventromedial medulla (RVM) gibi subkortikal yapılara projeksiyon sağlarken; lamina II GABA, glisin ve enkefalinler gibi opioidleri düzenleyen inhibitör internöronlar içermekte ve spinotalamik-spinobulbar projeksiyon nöronları üzerinde modülatör etki göstermektedir (Benarroch, 2008). Bu yolaklar dışında nosisepsiyonla ilişkisi gösterilen çıkıcı yolaklar içinde spinotalamik yolak, spinoretiküler yolak, spinomezensefalik yolak ve spinoservikal yolak yer almaktadır (Willis, 1985).

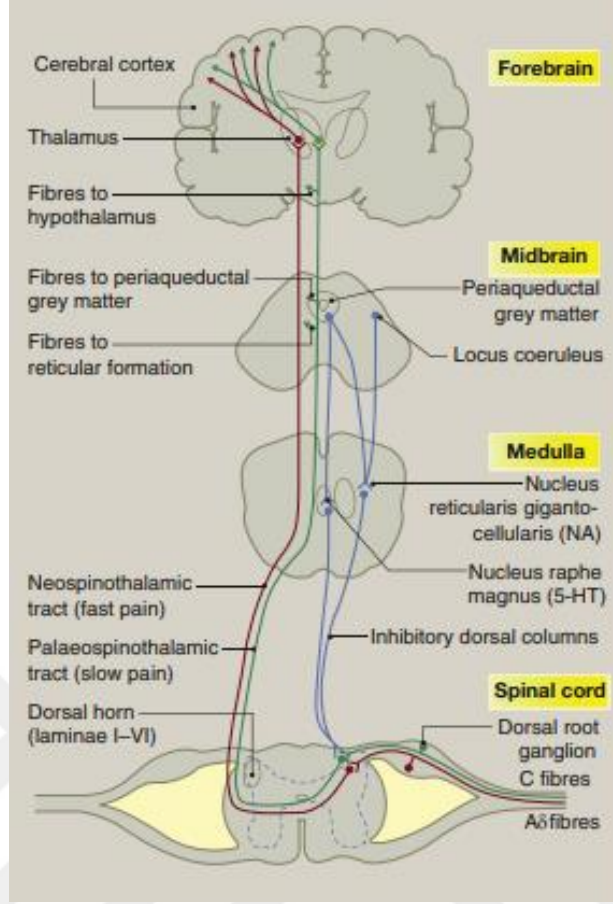


Şekil 2.1. Omurilik enine kesitinde anatomik yapılar (Khalid ve Tubbs, 2017).

Rexed laminalarındaki (I-X) hücre ve bağlantılar belirtilmiştir. Geniş çaplı, miyelinli afferentleri (1) posterior funiculus üzerinden medial olarak dorsal köke girerken, küçük çaplı afferentler (2) substantia gelatinosa yakınından lateral olarak girer. Bu da duyuşsal bilginin işleme sürecini etkiler. Bu afferentler daha sonra internöronlarla (3) veya bazı durumlarda motor nöronlarla (4) doğrudan bağlanır.

Nosiseptif çıkıcı yolakların en önemlilerinden biri olan spinotalamik yolağın sinyalleri, medulla üzerinden omurilikten yukarı taşınırlar ve talamustaki nöronlarda sinaps yaparlar. Burada talamustaki sinirler aracılığı ile somatoduyusal korteksin ağrıyı algılayan çeşitli bölgelerine sinyal gönderilir (Mirchandani vd., 2011). Zararlı uyarılarla başlayan bilgi transmisyonu ile ilişkili nöronal aktivitenin sonucu olarak görülen

persepsiyon, ağrının bilinçli bir şekilde farkındalığı olarak nitelendirilebilir. Zararlı uyarı ile oluşan bilgi transmisyonu algılama için bir eşik değere ulaştığında, kortikal ve subkortikal gri madde arasında bir bilgi ağı oluşturmaktadır (Pasero ve McCaffery, 2011). Ağrı deneyimi, sinyallerin beyin kortikal yapılarına ulaşması ile gerçekleşmektedir (Mirchandani vd., 2011). Algıyı çevreleyen fizyoloji karmaşıktır ve iyi anlaşılmamıştır, ancak bilişsel ve davranışsal fonksiyonların ağrıyı modifiye edebildiği bilinmektedir. Gevşeme, dikkat dağınıklığı, meditasyon ve olumlu zihinsel düşünme ağrı algısını güçlü bir şekilde etkileyip ağrıyı azaltabilmekte veya benzer şekilde depresyon veya anksiyete gibi durumlar genellikle ağrı hissini arttırmaktadır (Tsatali vd., 2014). Zararlı uyarana karşı oluşturulan afferent girdinin modülasyonu periferden kortekse her düzeyde gerçekleşebilmektedir. Periferik ve santral sinir sistemleri arasında bir bağ görevi gören dorsal boynuz, fizyolojik modülasyonun gerçekleştiği önemli bir merkezdir. Dorsal boynuzda modülasyonu sağlayan dört mekanizma vardır: (i) endojen opioidlerin primer afferentler ile ikinci sıra nöronlar arasında presinaptik inhibisyon sağlaması, (ii) segmental (lokal) inhibisyon; inisi yolaklardan bağımsız olarak dorsal boynuzda inhibitör nörotransmitterler (GABA, glisin) aracılı lokal inhibisyon sağlanması, (iii) kapı-kontrol teorisi; fizyolojik bir “kapı” görevi yapan inhibitör bir internöron aracılığıyla non-nosiseptif A β -liflerinin aktivitesinin A δ - ve C-liflerinden gelen nosiseptif sinyali inhibe etmesi, (iv) inisi inhibisyon: ortabeyinden başlatılan inhibitör yollarda 5-HT, noradrenalin, dopamin gibi nörotransmitterler aracılı ağrı modülasyonu mekanizmaları tanımlanmıştır (Li vd., 2019; Melzack ve Wall, 1965; Serpell, 2008). İnisi ve çıkıcı ağrı yolları Şekil 2.2.’de özetlenmiştir. İnisi inhibitör yollar; hipotalamus, amigdala ve rostral anterior singulat korteks gibi çeşitli beyin bölgelerinden başlatılmakta, ortabeyinde PAG’e iletilmekte ve buradan RVM aracılığıyla spinal dorsal boynuzlara projekte edilmektedir (Kwon vd., 2014). Bu şekilde nosiseptif trafik doğrudan veya dolaylı yoldan etkilenecek ağrı algısı değişmektedir.



Şekil 2.2. İnici ve çıkıcı ağrı yolları (Steeds, 2016).

2.1.3. Ağrının sınıflandırılması

Ağrının sınıflandırılması veya semptomların belli ağrı tiplerine göre alt tiplerine ayrılması, ağrının değerlendirilmesinde ve tedavisinde yardımcı olmaktadır. Ağrının sınıflandırılması literatürlerde farklı şekillerde mevcut olmakla birlikte bazı kategoriler sıklıkla tercih edilmektedir. IASP Taksonomi Alt Komitesi (2002), ağrıyı beş eksenli bir kodlama sistemi şeklinde sınıflandırmıştır (Merskey ve Bogduk, 2002). Bu sınıflandırmaya göre birinci eksen ağrının yer aldığı vücut bölgesini, ikinci eksen ağrının etkilediği sistemleri, üçüncü eksen ağrının oluşum sürecini ele alırken; dördüncü eksen hastanın ifadesine göre ağrının başlangıcından itibaren ağrı şiddetini ve beşinci eksen ise ağrının etiolojisini belirtmektedir. Bu karmaşık sınıflandırma yanında kısmen daha sık kullanılan bir sınıflandırmada ise ağrı çeşitleri dört ana başlık altında özetlenebilmektedir (Prithvi Raj, 2007);

1. Nörofizyolojik mekanizmaya göre; nosiseptif, somatik, visceral, nöropatik (non-nosiseptif), psikojenik.

2. Süreye göre; akut, kronik.
3. Etiyolojisine göre; kanser ağrısı, post-herpetik nevralji, orak hücre anemisine bağlı ağrı, artrit ağrısı.
4. Bölgesine göre; baş ağrısı, yüz ağrısı, bel ağrısı.

Aydın ise ağrı için sık kullanılan sınıflandırmaları ağrının başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge dikkate alarak şu şekilde özetlemiştir (Aydın, 2002);

1. Ağrının başlama süresine göre
 - a. Akut ağrı
 - b. Kronik ağrı
2. Mekanizmalarına göre
 - a. Nosisseptif ağrı
 - b. Nöropatik ağrı
 - c. Psikosomatik (psikojenik) ağrı
 - d. Kanser ağrısı
3. Kaynaklandığı bölgeye göre
 - a. Somatik ve viseral ağrı
 - b. Sempatik ağrı
 - c. Periferik ağrı

2.2. Nöropatik Ağrı

Somatoduyusal sistem; eksternal dünyadan (görme, duyma, koku alma) ziyade başlı başına viseral organlar hakkındaki bilgiyi karşılayan bir kavramdır. Somatoduyusal sinir sisteminde meydana gelen bir lezyon veya hastalık, yalnızca fonksiyon bozukluğuna değil, ağrı duyarlılığının artmasına ve spontan (süregiden) ağrıya da sebep olmaktadır. IASP tarafından nöropatik ağrı; somatoduyusal sinir sistemindeki bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanan ağrı tipi olarak tanımlanmaktadır (Merskey ve Bogduk, 2002). Bu tanıma göre nöropatik ağrı, nörolojik teşhis kriterlerine dayanan ve çeşitli yöntemlerle (görüntüleme yöntemleri, biyopsiler, laboratuvar testleri gibi) gösterilebilen bir lezyon veya hastalık (vaskülit, diabetes mellitus gibi) ile karakterize bir klinik tanıdır, teşhis değildir. Nöropatik ağrı sürekli olarak devam eden bir ağrı olabilir veya tekrarlayan ağrılı ataklar şeklinde ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrının başlamasında ve devamlılığında santral ve periferik mekanizmalar bulunmakta ve patofizyolojisinde immün ve inflamatuvar reaksiyonların da yer aldığı gösterilmiştir. Nöropatik ağrı; diabetes mellitus,

nörodejeneratif, vasküler veya otoimmün durumlar, tümör, travma, enfeksiyon, toksinlere maruziyet veya herediter hastalıklar sebebiyle oluşabilmekle birlikte idiyopatik nöropatiler gibi etiyolojisi bilinmeyen nörolojik durumlar ile de ortaya çıkabilir (Scholz vd., 2019). Nöropatik ağrı çeşitleri içinde periferik olarak trigeminal nevralji, postherpetik nevralji, periferik sinir hasarına bağlı ağrı, post-ampütasyon ağrısı, ağrılı polinöropatiler gibi örnekler yer alırken santral olgularda ise spinal kord hasarı, inme-sonrası ağrı, multipl skleroza bağlı ağrı gibi ağrı sendromları yer almaktadır (Colloca vd., 2017).

2.2.1. Nöropatik ağrının epidemiyolojisi

Nöropatik ağrı görülme sıklığının belirlenmesi, teşhisinin ve takibinin zor olması sebebiyle epidemiyolojik çalışmalar yapılması kolay olmamaktadır. Global popülasyonun yaşlanması, diabetes mellitus görülme sıklığının artması ve kanser hastalarının kemoterapi sonrası sağkalım sıklığının artması gibi sebepler ile nöropatik ağrı görülme sıklığının da arttığı düşünülmektedir (Colloca vd., 2017). Farklı ülkelerde gerçekleştirilen geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışmaya göre (Torrance vd., 2006) nöropatik ağrı kadınlarda, erkeklere kıyasla; 50 yaş ve üzeri hastalarda 49 yaş ve altı hastalara kıyasla daha sık görülmektedir ve sıklıkla bel, boyun, kol ve bacakları etkilemektedir. Bu verilerle uyumlu şekilde 12000'den fazla nosiseptif ve nöropatik tipteki kronik ağrılı hasta ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada tüm hastaların %40'ında nöropatik ağrı semptomları görüldüğü bildirilmiştir (Freynhagen vd., 2006). Genel popülasyonda ise nöropatik ağrı prevalansının %6.9 ila %10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Van Hecke vd., 2014).

2.2.2. Nöropatik ağrının klinik belirtileri

Nöropatik ağrı kendiliğinden başlayıp süregiden (spontan) şekilde veya uyarı ile başlayan şekillerde hissedilebilir. Uyarıdan bağımsız hissedilen ağrı genellikle parestezi şeklinde başlayıp disestezi şeklinde devam etmekte ve yakıcı, yırtıcı-delici veya saplanıcı şekillerde hissedilmektedir (Woolf ve Mannion, 1999). Uyarı ile başlayan ağrı ise genellikle mekanik, termal veya kimyasal olabilen ağrılı uyarana verilen artmış cevap (hiperaljezi) veya normalde ağrısız olan uyarıya verilen ağrı cevabı (allodini) ile karakterizedir (Merskey ve Bogduk, 2002). Hiperaljezi, nosiseptörlerin sensitizasyonu sonucu uyarıya karşı afferent aktivitenin arttığı bir klinik semptomu karşılarken allodini ise daha çok santral sinir sisteminde meydana gelen değişimler ile ilişkilendirilmektedir

(Campbell ve Meyer, 2006; D'Mello ve Dickenson, 2008). Nöropatik ağrıda negatif (duyu azalması/kaybı) ve pozitif (hiperaljezi, allodini) duyu semptomlarının birlikte ortaya çıktığı görülmektedir.

2.2.3. Nöropatik ağrının patofizyolojisi

İnsanlarda ve hayvanlardaki laboratuvar yöntemlerinden elde edilen verilere göre ağrının birden çok mekanizma üzerinden oluştuğu ve kontrol edildiğine dair kanıtların arttığı görülmektedir. Buna ek olarak, bu mekanizmalar durağan değil, ağrı devam ettikçe değişebilen mekanizmalardır. Günümüze kadar nöropatik ağrının altında yatan çeşitli mekanizmalar aydınlatılmıştır. Nöropatik ağrıya sebep olan periferik hastalıkların patolojisinde sıklıkla küçük miyelinsiz C-lifleri ve miyelinli A-lifleri, diğer bir deyişle A β ve A δ lifleri yer almaktadır (Finnerup vd., 2016). Bunun sonucunda omurilik dorsal kök nöronlarındaki duyu sinyalleri ile disinhibisyon veya fasilitasyon mekanizmaları da değişmektedir. Bu değişiklikler duyu yolları hipereksitabilite yönünde değiştirmekte ve periferdeki değişimlerin zaman içinde beyne geçmesi ile nöropatik ağrı durumu kronik hale gelmektedir (Colloca vd., 2017). Nöropatik ağrı patofizyolojisinde periferik ve santral mekanizmaların yer aldığı ve çeşitli immün olayların gerçekleştiği bilinmektedir. Bu mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir;

2.2.3.1. Periferik mekanizmalar

2.2.3.1.1. Nöreseptör sensitizasyonu

Nöresepsiyon ve ağrının algılanması, yalnızca dokuya potansiyel olarak zarar verebilecek düzeyde basınç ve sıcaklık ile veya toksik moleküller ve inflamatuvar mediyatörler ile meydana gelmektedir. Transdüksiyon sırasında salıverilen peptid ve mediyatörler arasındaki etkileşimler inflamatuvar yanıtı oluştururken, yakındaki nöreseptörler de uyarılmaktadır ve bunun sonucu olarak periferik nöreseptör sensitizasyonu oluşmaktadır (Mirchandani vd., 2011). Nöreseptör sensitizasyonu hipotezine göre kendisi hasar alan, ve/veya kendisi hasar almayan, ancak hasar alan bölgeyi innerve eden nöreseptörler duyarlılaşmakta (sensitize olmakta) ve spontan aktivite göstermektedir (Campbell ve Meyer, 2006). Sensitize olan nöreseptörlerde görülmeye başlayan spontan aktivitenin, ağrının devam etmesini sağladığı ve hiperaljezi gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Lisofosfatidik asit gibi lipid metabolitlerin de nöropatik ağrıda nöreseptör sensitizasyonuna sebep olarak etkili olduğu gösterilmiştir (Ueda, 2012). Diğer yandan trofik faktörler, duyu ve motor sinirlerde devamlı bir

etkiye sahiptir. Trofik faktörlerin hem hasarlı hem de hasarsız afferentleri etkilediği öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre hasarlı aksonlar periferik dokular ile bağlantılarını kaybettiklerinden trofik etkilerini de kaybetmektedir. Denerve dokularda ise sinir büyüme faktörü (NGF) gibi trofik faktörlerin ekspresyonu artmakta ve hasar almayan lifleri etkilemektedir (Treede, 2012). Sinir hasarı, büyüme faktörlerinin ekspresyonunda değişikliklere sebep olmaktadır (Leininger vd., 2004). Nöreseptörlerin sensitizasyonuna aracılık eden önemli bir reseptör de spesifik olmayan katyon kanallarının geçici reseptör potansiyeli (TRP) ailesidir. TRP vanilloid 1 (TRPV1) kanalı bu ailede önemli rolleri olan bir reseptör tipidir. Sıcaklık, asidite ve kapsaisin ile aktive olan bu reseptörler, Aδ ve C liflerinde yüksek oranda eksprese edilirler (Lumpkin ve Caterina, 2007). TRPV1 ekspresyonunda NGF'nin de rolü olduğu ve TRPV1 kanallarının nöropatik ağrı modellerinde up-regüle olduğu gösterilmiştir (Cortright ve Szallasi, 2004; Hong ve Wiley, 2005). Bahsedildiği gibi denerve dokudaki aşırı-trofik etkiler, nöreseptör sensitizasyonu ile ilişkilendirilmektedir.

2.2.3.1.2. Sempatik devamlılık

Bazı nöropatik ağrı olgularında sempatik sinir sisteminin anestezi ilaçlar ve α-adrenerjik reseptör antagonistleri ile blokajı, ağrı yitimini sağlamaktadır (Raja ve Treede, 2012). Bu tip ağrı “sempatik olarak devam ettirilen ağrı” olarak tanımlanmaktadır. Sinir hasarı oluşan bölgelerdeki nöreseptörler hasar almasa dahi noradrenaline karşı sensitize olduğundan ağrı devam etmekte ve sempatik olarak devam ettirilen bu ağrı mekanizması belirli nöropatik ağrı olgularının patogeneğinde önemli yer tutmaktadır.

2.2.3.1.3. Ektopik deşarjlar

Nöropatik ağrı sendromlarında afferent nöronların anormal ektopik eksitabilitesi pozitif semptomlar oluşturmaktadır. Parestezi ve disesteziler, miyelinli Aβ liflerinin spontan aşırımı ile meydana gelmektedir. İnce ve miyelinsiz Aδ ve C liflerinde eksitabilitenin değişmesi de delici ve yakıcı bir ağrıya sebep olmaktadır (Nickel vd., 2012). Aδ ve C liflerindeki bu spontan aşırımın ise, nöropatik ağrıda anormal şekilde eksprese edilip aşırı aktif olan Na⁺ kanalları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Amir vd., 1999). Bu kanallar küçük DKG hücrelerinde bulunan, bu nedenle nöreseptörlerdeki AP oluşumunda ve iletiminde de rol aldığı düşünülen kanallardır. Şimdiye kadar tespit edilen dokuz voltaj-kapılı Na⁺ kanalından (NaV1.1-NaV1.9) özellikle NaV1.7, NaV1.8 ve NaV1.9'un ağrı deneyimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Cummins vd., 2007). Bunun

sonucunda Na^+ kanallarını inhibe eden ilaçların nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Nitekim yapılan çalışmalar ile Na^+ kanallarını bloke eden antikonvülzan karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin ve antiaritmik lidokain ve meksiletin gibi ilaçlar nöropatik ağrının giderilmesinde etkili bulunmuş ve bazıları klinikte bu endikasyonda kullanılmaya başlamıştır (Gilron vd., 2006). Trisiklik antidepressanlar da başka yollar üzerinden sodyum kanallarını bloke etmektedir ve günümüzde nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinin (SSRI) genellikle nöropatik ağrı için etkisiz kabul edilmesinin sebebi de sodyum kanalları üzerinde etkili olmamalarıdır (Nickel vd., 2012). Bir antiepileptik ilaç olan topiramatin da ağrılı diyabetik nöropati modelinde nöropatik ağrıyı hafifletici etkisi olduğu gösterilmiştir (Raskin vd., 2004). Farmakodinamik olarak topiramatin voltaj-bağımlı Na^+ kanallarını bloke ettiği, GABA-aracılı klor akımının artışına etki ettiği, glutamat-aracılı nörotransmisyonu inhibe ettiği ve voltaj-bağımlı Ca^{2+} kanallarında içeri Ca^{2+} akışını azalttığı bilinmektedir (Guerrini ve Parmeggiani, 2006). Nöronal hasar sonucu sensitize olduğu gösterilen voltaj-bağımlı Ca^{2+} kanallarının $\alpha 2\delta$ alt-biriminin ekspresyonundaki değişimler, allodini gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Luo vd., 2001). Nöropatik ağrıda birinci sıra tedavide kullanılan ilaçlar olan gabapentin ve pregabalinin de bu alt-birimi inhibe ederek etki gösterdikleri kabul edilmektedir (Gilron vd., 2006).

2.2.3.2. Santral mekanizmalar

Periferik mekanizmalar ile açıklanamayan bazı nöropatik ağrı sendromlarında santral sinir sistemi ile ilişkili adaptif ve maladaptif değişikliklerin yer aldığı fikri kabul görmüştür. “Santral sensitizasyon”, santral sinyalleri ileten nöronlarda oluşan artmış cevabı karşılayan bir terimdir (Merskey ve Bogduk, 2002). Normalde zararlı uyarının bitmesinin ardından kısa sürede ortadan kalkan ve adaptif bir süreç olan santral sensitizasyon, yoğunluğu fazla olan anormal somatoduyusal girdilerin uzun süre devam etmesi ve SSS’deki eksitator sinaptik transmisyonun sürekli olarak artması sonucu nöroplastik değişimlere yol açabildiği için bir sinaptik plastisite formu olarak da kabul edilmekte ve kronik ağrı ile sonuçlanabilmektedir (Kwon vd., 2014; Sandkühler vd., 2000). Ağrı iletiminde yer alan yollardaki eksitator ve inhibitör girdiler arasındaki dengenin bozulması ağrı eşiğinde ve ağrı yoğunluğunda değişikliklere sebep olmakta ve hasarsız bölgelerde dahi ağrı hissedilmesinde rol oynamaktadır.

2.2.3.1.4. Reorganizasyon

Reorganizasyon veya yeniden organizasyon kavramı, dorsal boynuzda aşırı zararlı uyaran stimülasyonunu takiben meydana gelen sinir hasarı, apoptotik veya eksitotoksik hücre ölümü gibi olaylar sonucunda beyin ve omurilikte meydana gelen morfolojik değişimleri içermektedir (Sandkühler vd., 2000). Duyusal ve motor sistemlerin reorganizasyonu omurilik, beyin sapı, talamus ve korteks gibi çeşitli düzeylerde meydana gelebilir (Chen vd., 2002). Reorganizasyon olayı çeşitli çalışmalarda kanıtları sunulan önemli bir nöropatik ağrı mekanizmasıdır (Wrigley vd., 2009). Kronik ağrı ve sinir hasarlarında bu olay, kronik nosiseptif girdiye verilen santral bir maladaptif yanıt olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.2.3.1.5. Wind-up fenomeni ve sinaptik plastisite

İlk olarak Mendell ve Wall tarafından 1965 yılında tanımlanan “wind-up fenomeni”, periferik bir sinirin C-liflerini aktive edecek düzeyde sabit bir yoğunluk ile düşük frekanslı ve tekrarlı stimülasyonu sonucunda dorsal boynuz hücrelerinde oluşan yanıtın progresif şekilde artmasıdır (Mendell ve Wall, 1965). Wind-up saniyeler içinde gerçekleşmekte ve sensitizasyonun kısa dönemli bir formunu oluşturmaktadır. Ancak bu deneysel ortamda tespit edilmiş bir olay olup santral sensitizasyon ile karıştırılmamalıdır. Wind-up fenomeni aynı stimulusun daima aynı yanıtı oluşturmayabileceğini açıkça göstermesi sebebiyle omurilikte duysal süreçlerin anlaşılması açısından bir dönüm noktası olarak kabul görmektedir (Woolf, 1996).

SSS'nin majör eksitatör nörotransmitteri olan glutamatın ağrı sinyali iletilmesinde rol aldığı bilinmektedir. Periferik ağrı sinyallerinin iletiminin üç tip glutamat reseptörünün rol aldığı bildirilmiştir: α -metil-4-izoksazolopropiyonik asit (AMPA), N-metil-D-aspartat (NMDA) ve metabotropik G-proteini kenetli glutamat reseptörleri (D'Mello ve Dickenson, 2008). Bu reseptörler içinde NMDA reseptörlerin aktivasyonu, wind-up fenomeni ile ilişkilendirilmiştir (Dickenson ve Sullivan, 1987). AMPA reseptörler ise spinal nosiseptif transmisyon ile ilişkili bulunmuştur (Wang vd., 2010). Sinaptik plastisiteye olan etkileri ile öne çıkan iki önemli olay “uzun dönem potansiyasyon (UDP)” ve “uzun dönem depresyon (UDD)” olaylarıdır. Bu olaylar hafıza ve bellek ile ilişkili olarak ortaya çıkmakla birlikte ağrı algısındaki rolleri de aydınlatılmaya başlamıştır (Klein vd., 2004). UDP; afferentlerin tetanik stimülasyonu ile başlayan postsinaptik yanıtların arttığı ve stimülasyon kesildiğinde dahi devam etmesi sebebiyle afferentlerden

bağımsız olduğu kabul edilen bir fenomendir (Eide, 2000). Akut sinir hasarının C-lifleriyle başlatılan transmisyonunda UDP'ye yol açtığı ve bu etkide TNF- α 'nın da rolü olduğu gösterilmiştir (Liu vd., 2007; Zhang vd., 2004). UDD ise özellikle AMPA reseptör aktivasyonu aracılı olmak üzere sinaptik transmisyonun uzun süreli yetersiz kalma durumu ile oluşmaktadır (Collingridge vd., 2010). Dorsal boynuzda UDP ve UDD'nin oluşmasında glutamat ve bazı diğer nörotransmitterlerin reseptörlerini içeren mekanizmalar ve hücre içi sinyal kaskadları yer almaktadır (Campbell ve Meyer, 2006; Collingridge vd., 2010). Bu iki olay santral sensitizasyona yol açan ve uzun dönemde görülen iki fenomen olarak kabul görmektedir.

2.2.3.1.6. Sinaptik mekanizmalar

Omurilik, nosiseptif duyuşal girdinin beyine iletimini güçlü presinaptik ve postsinaptik inhibitör mekanizmalar ile kontrol etmektedir. Presinaptik ve postsinaptik inhibisyon, lokal inhibitör internöronlar ve inisi inhibitör lifler ile kontrol edilmektedir (Mendell ve Wall, 1965). Sinaptik mekanizmalar AP'nin primer afferent A δ - veya C-liflerinin presinaptik ucuna gelmesi ve postsinaptik reseptörlerden nörotransmitter saliverilmesi ile tetiklenen postsinaptik akımları içeren mekanizmalardır. Sinaptik transmisyon; nörotransmitter saliverilmesi veya içerikteki tüm değişimleri içeren presinaptik mekanizmalar ve postsinaptik membrandaki nörotransmitterin difüzyonu veya inaktivasyonu, nörotransmitter reseptörlerinin yoğunluğu, afinitesi veya iyon kanallarında meydana gelen her türlü değişimi içeren postsinaptik mekanizmalar tarafından etkilenebilmektedir (Sandkühler vd., 2000). Postsinaptik nöronlarda ise membran özelliklerinin değişmesi (ör: girdiye karşı oluşan rezistans, AP başlatılmasındaki eşik değerin değişmesi, membran dinlenme potansiyeli gibi değişimler) eksitator postsinaptik akımların AP olarak çıktığı dönüşüme etki etmektedir (Sandkühler vd., 2000). Postsinaptik mekanizmalarda uyarı ile artan P maddesi ve diğer peptidler gibi maddelerin de etkisi ile açılan NMDA reseptörleri üzerinden hücre içine Ca²⁺ girişi olmakta ve artan Ca²⁺ sonucu çeşitli hücre içi olaylar (protein kinaz A ve C, transkripsiyonel faktörlerin rolleri) meydana gelerek sensitizasyon oluşmasında rol oynamaktadır (Campbell ve Meyer, 2006). Postsinaptik sensitizasyonda rol oynadığı düşünülen diğer bir reseptör de AMPA reseptörleridir. Bu reseptörler eksitator glutamaterjik sinapslarda sinaptik boşluğun postsinaptik membranda yoğun şekilde yerleşmişlerdir (Chater ve Goda, 2014). AMPA reseptörlerinin sinaptik trafiği

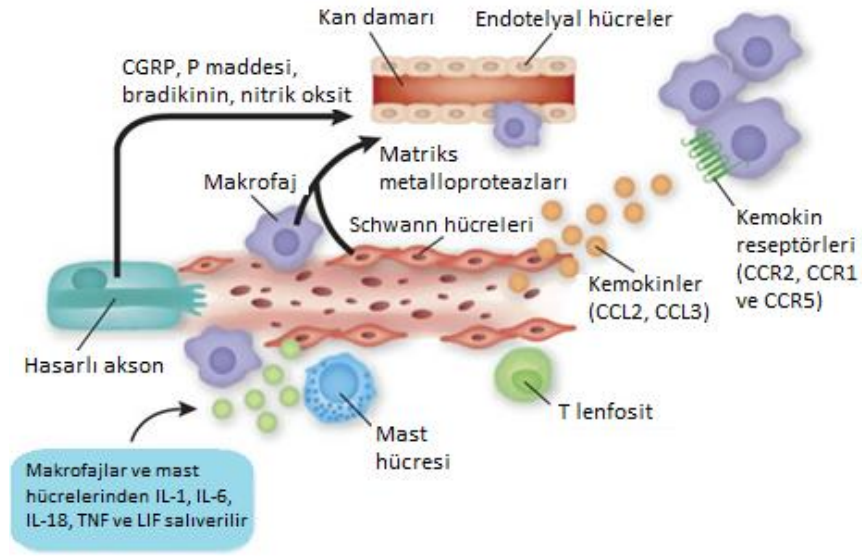
düzenleyici rollerinden dolayı nöropatik ağrı ve nosisepsiyonda büyük bir öneme sahip oldukları çeşitli kanıtlarla gösterilmiştir (Wang vd., 2010).

2.2.3.1.7. Disinhibisyon mekanizmaları

Spinal ve kortikal eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin normal fonksiyon ve sinyal iletimi için gerekli olduğu bilinmektedir. Periferik sinir hasarı ile ilişkili olarak inhibitör internöronlar aracılı inhibitör fonksiyonun disinhibe olduğu hem spinal düzeyde hem de daha yüksek beyin düzeylerinde gösterilmiştir (Seltzer vd., 1991; Turgut ve Altun, 2009). İnhibitör fonksiyonun azalması, hem yalnızca inhibisyonun azalması etkisi ile hem de dengeyi eksitasyon yönüne kaydırması sebebiyle nöropatik ağrı patofizyolojisinde rol almaktadır (Janssen vd., 2011). Ayrıca bu disinhibisyon mekanizmasının kronik nosiseptif ağrıda değil, kronik nöropatik ağrıda görüldüğü bildirilmiştir (Schwenkreis vd., 2010).

2.2.3.3. İmmün mekanizmalar

İnflamatuvar mediyatörler ve immün sistem, nöropatik ağrıda önemli rollere sahiptir. İmmün sistemden beyine giden yolda SSS-aracılı bir fenomen meydana geldiği öne sürülmüş ve buna “hastalık yanıtı” adı verilmiştir (Watkins ve Maier, 2005). Bu hipoteze göre beyine giden immün sinyaller SSS gliasını aktive ederek glial proinflamatuvar sitokinleri salıvermektedir. Bu etkiler ağrı duyarlılığındaki yanıtı artırmakta ve allodini-hiperaljezi semptomları oluşturmaktadır. SSS’de mikroglialar da makrofaj görevi görmektedir ve sinir hasarı durumunda mikrogliyal aktivasyon görülmektedir. Periferik sinir hasarı, çeşitli anatomik bölgelerdeki periferik immün hücreler ve glialarda reaksiyon oluşturmaktadır: (i) makrofajlar ve Schwann hücreleri, aksotomize olan sinir liflerinde “Wallerian dejenerasyonu”na aracılık eder, (ii) spinal mikrogliya aktivasyonu ile SSS’de erken glial yanıt oluşturulur, (iii) astrosit aktivasyonu ve proliferasyonu görülür (Scholz ve Woolf, 2007). Oluşan bu immün reaksiyonlar ile proinflamatuvar sitokinler (interlökinler, TNF- α , inflamatuvar mediyatörler (bradikinin, prostaglandinler) ve NGF salıverilir; bu değişimler hiperaljezi ve allodini gelişimine aracılık etmektedir (Kleinschultz vd., 2004; Oprée ve Kress, 2000; Sommer ve Kress, 2004). Şekil 2.3.’te Wallerian dejenerasyonuna ilişkin olaylar kısaca özetlenmiştir.



Şekil 2.3. Wallerian dejenerasyonu ile ilişkili inflamatuvar değişimler.

Makrofajlar ve Schwann hücreleri matrikste kan-sinir bariyerini bozan metalloproteazları üretirler. Hasarlı sinir liflerinin proksimal uçlarından salıverilen CGRP, P maddesi, bradikinin ve NO'nin hiperemi ve şişlikler oluşturması ile monositler ve T lenfositler de uyarılır. Makrofajlar ve mast hücrelerinden prostaglandinler ve sitokinler IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF ve LIF salıverilir. TNF aktivasyonu ile makrofaj infiltrasyonu, sitokin sentezi ve salınımı artar. Hasarı takiben dakikalar içinde aksonal membranda bir büyüme faktörü olan nörogulin eksprese edilir ve Schwann hücrelerinde bulunan heteromerik reseptörlere bağlanır. Bu şekilde demiyelinizasyon ve Schwann hücresi proliferasyonu başlatılmış olur. Schwann hücreleri de NGF gibi nörotrofik faktörler, prostaglandin ve sitokin salıvererek nosiseptörlerin sensitize olmasına etki eder, duyuşal nöron gen ekspresyonunu modüle eder (Scholz ve Woolf, 2007).

2.2.4. Nöropatik ağrının deneysel modelleri

Nöropatik ağrının tedavisine yönelik bilimsel araştırmaların yapılabilmesi ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi amacıyla deneysel çalışmalar büyük bir önem taşımaktadır. Deneysel nöropatik ağrı modellerinin geliştirilmesi kronik ağrının altında yatan santral ve periferik mekanizmaların anlaşılması ve çeşitli tiplerdeki nöropatik ağrının tedavisi açısından literatüre büyük katkı sağlamıştır ve sağlamaya da devam etmektedir. Her bir model belirli bir metodoloji ile oluşturulduğundan ve sonuçlar metodolojiyle ilgili küçük değişikliklerde dahi büyük ölçüde değişiklik gösterme eğiliminde olduğundan, farklı modellerden gelen verilerin spesifik ağrı modeli bağlamında raporlanması ve yorumlanması önemlidir (Jaggi vd., 2011). Bu bağlamda deneysel olarak nöropati oluşturulması amacıyla kullanılan farklı yöntemleri içeren modeller Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. *Nöropatik ağrının deneysel modelleri (Jaggi vd., 2011).*

Periferik sinir hasarı modelleri	Hasar ilkesi
Kronik konstriksiyon hasarı (KKH)	Siyatik sinir çevresine dört gevşek düğüm
Parsiyel siyatik sinir ligasyonu (Seltzer Modeli)	Siyatik sinirin yarısı ile üçte birine sıkı ligasyon
Spinal sinir ligasyonu	(i) L5, L6 spinal sinirlere sıkı ligasyon (ii) L7 spinal sinirine sıkı ligasyon
Siyatik inflamatuvar nörit	Siyatik sinir çevresine zimosan, HMG veya TNF- α enjeksiyonu
Fotokimyasalla indüklenen siyatik sinir hasarı	Fotosensitif boya ve lazer uygulayarak siyatik siniri besleyen damarlarda tromboz oluşturma
Tibial ve sural sinir transeksiyonu	Tibial ve sural sinirlerin aksotomisi
Kelepçe ile indüklenen siyatik sinir hasarı	Siyatik sinir etrafına polietilen kelepçe implantasyonu
Aksotomi	Siyatik sinirin tam transeksiyonu
Aralıklı sinir hasarı	Tibial ve ortak peroneal sinirin aksotomisi
Santral sinir hasarı modelleri	
Allen modeli	Omurilik üzerine ağırlık uygulaması
Eksitotoksik omurilik hasarı	Eksitotoksik maddelerin intraspinal enjeksiyonu
Fotokimyasal omurilik hasarı	Fotosensitif boya ve lazer uygulayarak siyatik siniri besleyen damarlarda tromboz oluşturma
Spinal hemiseksiyon	T11–T12 segmentlerinin laminektomisi
İlaçla indüklenen nöropati modelleri	
Anti-kanser ajanlar (vinkristin, sisplatin, oksaliplatin, paklitaksel)	Periferik sinirlerin ilaçla direkt hasarı
Anti-HIV ajanlar (2,3-dideoksisitidin, didanozin)	Periferik sinirlerin ilaçla direkt hasarı
Hastalıkla indüklenen nöropati modelleri	
Diyabetle indüklenen nöropati	Kalıcı hiperglisemi ile indüklenen sinir değişiklikleri
(a) Streptozotosin ile indüklenen	
(b) Genetik modeller	
Kemik kanseri ağrı modelleri	Kanseröz hücrelerin kemiklere inokülasyonu
Nöropatik kanser ağrısı	Siyatik sinirinin yakınında bir tümör geliştirilmesi
Cilt kanseri ağrısı	Arka pençenin plantar bölgesine melanom hücrelerinin enjeksiyonu
HIV ile indüklenen nöropati	Siyatik sinire HIV-1 protein gp120 aktarımı
Post-herpetik nevralji	Viral enfekte hücrelerin enjeksiyonu
(a) Varisella zoster virüsü	
(b) Herpes simplex virüsü	Resiniferatoksin ile kapsaisin duyarlı afferentlerin tükenmesi
(c) Non-viral model	
Diğer modeller	
Trigeminal nevralji	Trigeminal gangliyonun kompresyonu
Orofasiyal ağrı	İntra-orbital sinirin kronik konstriksiyon hasarı
Kronik etanol tüketimi	Temporomandibular eklemlere ve maksillaya formalin, karragenan enjeksiyonu
Piridoksin ile indüklenme	Uzun süreli etanol uygulaması
Akrilamid ile indüklenme	Uzun süre aşırı doz piridoksin uygulaması
	Uzun süre akrilamid uygulaması

2.2.5. Nöropatik ağrı tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisi hem periferik hem santral mekanizmalar içermesi, teşhisinin zorluğu ve semptomların çeşitliliği gibi sebeplerden dolayı oldukça zor olmakla birlikte hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etki etmektedir. Tedavisi farmakolojik tedavilerin yanında farmakolojik olmayan tedavileri ve bunların

kombinasyonunu da içeren multidisipliner terapileri içermektedir. Nöropatik ağrının farmakolojik tedavisinde ilk seçenek ilaçlar Ca^{2+} kanal ligandları olan gabapentin ve pregabalin, serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibitörü (SNRI) antidepresanlar (duloksetin, venlafaksin) ve trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin, imipramin, desipramin) ile topikal lidokain'dir (Vranken, 2012; Scholz vd., 2019). Bu ilaçları opioid analjezikler, tapentadol ve tramadol, diğer antidepresanlar ve antikonvülzanlar, topikal kapsaisin, meksiletin ve NMDA reseptör antagonistleri takip etmektedir (Gilron vd., 2006; O'Connor ve Dworkin, 2009). Günümüzde nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ajanlar Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar (Colloca vd., 2017).

İlaç	Etki Mekanizması	Advers Etkiler
Nortriptilin, desipramin, amitriptilin, imipramin	Monoamin geri alım inhibisyonu, Na^+ kanal blokajı, antikolinergik etkiler	Somnolans, antikolinergik etkiler, kilo artışı
Duloksetin, venlafaksin	5-HT ve NA geri alım inhibisyonu	Bulantı, karın ağrısı, konstipasyon
Gabapentin, pregabalin	Voltaj-kapılı Ca^{2+} kanallarının $\alpha 2\delta$ alt birimi blokajı	Sedasyon, baş dönmesi, periferik ödem, kilo artışı
Lidokain	Na^+ kanal blokajı	Lokal eritem, kaşıntı, döküntü
Kapsaisin	TRPV1 agonizması	Ağrı, eritem, kaşıntı, nadiren kan basıncında artış
Tramadol	μ -reseptör agonizması ve monoamin geri alım inhibisyonu	Bulantı, kusma, konstipasyon, baş dönmesi, somnolans
Morfin, oksikodon	μ -reseptör agonizması (oksikodon için olası κ -reseptör antagonizması)	Bulantı, kusma, konstipasyon, baş dönmesi, somnolans
Botulinum toksin A	Asetilkolin salınım inhibisyonu, nöromusküler blokaj	İnjesiyon yerinde ağrı

2.2.5.1. Nöropatik ağrı tedavisinde antipsikotik ilaçların kullanımı

Antipsikotikler veya diğer bir deyişle nöroleptikler, başta şizofreni ve mani olmak üzere çeşitli psikozların tedavisinde kullanılan ve ortak özellik olarak beyinde nöronların dopaminerjik reseptörlerini bloke ederek dopaminerjik sinapslarda aşırımı inhibe eden geniş bir ilaç grubudur (Kayaalp, 2012). Antipsikotik ilaçlar temelde klasik (tipik) ve atipik olmak üzere iki grupta incelenmektedirler. Antipsikotik ilaçlar ile parkinsonizm, akatizi, akut distoni ve tardif diskinezi sendromlarını kapsayan “ekstrapiramidal sendromlar” görülme riski bulunduğundan klasik antipsikotiklerin ekstrapiramidal sistem ve otonom sinir sistemi (OSS) ile ilgili yan etkilerini ve sedatif etkilerini azaltmak

amacıyla “atipik antipsikotikler” geliştirilmiş ve tedavide yer almışlardır (Haddad ve Sharma, 2007; Kayaalp, 2012). Daha güvenli bir yan etki profiline sahip olan atipik antipsikotik ilaçların tedaviye girmesi ile bu ilaçlar, şizofreni, mani ve diğer psikozların yanında anksiyete, depresyon gibi başka hastalıkların tedavilerinde yer almaya başlamıştır (Vulink vd., 2011; Wright vd., 2013). Yapılan geniş kapsamlı derlemeler atipik antipsikotiklerin kronik ağrı tedavisindeki yerini açıkça ortaya koymakta ancak sıklıkla bildirilen yan etki riskleri dikkat çekmektedir (Jimenez vd., 2018; Seidel vd., 2010). Asıl etki mekanizmalarının yanında serotonerjik, kolinerjik, histaminerjik, adrenerjik sistemler üzerinde etkileri olabileceği bildirilen bu ilaçların, patofizyolojisinde oldukça kompleks mekanizmalar içeren nöropatik ağrı olgularının tedavisindeki yerleri de merak konusu olmuştur. Nitekim antipsikotiklerin dopaminerjik reseptörler üzerindeki bloke edici etkilerinin yanında NMDA ve AMPA reseptörleri inhibisyonu aracılığıyla glutamaterjik transmisyonu engelleyici etkileri de gösterilmiş ve antipsikotik ilaçların ağrı tedavisinde yer alabileceği öne sürülmüştür (Barygin vd., 2017; Seidel vd., 2010). Dopamin D₂ reseptör agonistlerinin nöropatik ağrıda anlamlı seviyede analjezi sağladığı ve dopaminerjik yolağın nöropatik ağrıda önemli rol üstlendiği bildirilmiştir (Cobacho vd., 2014). Yapılan klinik bir çalışmada klasik bir antipsikotik olan flufenazin’in, nortriptilin ile kombine uygulanması sonucu diyabetik nöropati tedavisinde etkisi gösterilmiş, sonrasında bu kombinasyonun etkinliğinin yine diyabetik nöropatide etkinliği gösterilmiş olan karbamazepin ile benzer düzeyde olduğu görülmüştür (Gomez-Perez vd., 1985; Gomez-Perez vd., 1996). Flufenazinin sıçanlarda çeşitli nöropatik ağrı modellerinde mekanik allodiniyi anlamlı şekilde geri döndürdüğü gösterilmiştir (Dong vd., 2008). Diğer bir tipik antipsikotik ilaç olan haloperidolün nöropatik ağrı tedavisinde morfinden daha etkili olduğu ve gabapentin ile sinerjizma gösterdiği bildirilmiştir (Déciga-Campos vd., 2021; Shir vd., 1990). Benzer şekilde olanzapin, loksapin, perospiron, ketiapin gibi çeşitli antipsikotik ilaçların farklı nöropatik ağrı modellerinde antihiperalezik ve antiallodinik etkinlikleri bildirilmiştir (Abed vd., 2017; Haranishi vd., 2020; Schmiedl vd., 2019; Torigoe vd., 2012). Günümüzde yan etki riskleri açısından henüz nöropatik ağrı endikasyonlarında onay almış bir antipsikotik ilaç bulunmamakla birlikte genel yaklaşım, yan etki profilleri güvenli görülen antipsikotik ilaçların tedavide adjuvan olarak yer alabileceği yönündedir.

2.3. Fibromiyalji

Fibromiyalji, doku hasarı veya inflamasyon gibi belirlenebilir bir nedene bağlı olmayan kronik ve yaygın iskelet-kas ağrısı olarak tanımlanan bir rahatsızlıktır (Clauw, 2009). Hastalar sıklıkla fibromiyalji ile beraber baş ağrısı, irritabl bağırsak ve mesane sendromları, anksiyete, depresyon, yorgunluk ve uyku bozuklukları da yaşamaktadır (Adams vd., 2016; Arnold vd., 2012). Fibromiyalji gelişiminde psikolojik ve davranışsal faktörlerin de yer aldığı bilinmekte ve karmaşık patofizyolojisi ve semptomatolojisi sebebiyle teşhisi kolay olmamaktadır. Fibromiyalji teşhisi yapabilmek için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamakla birlikte klinisyenin değerlendirmesinde semptomlar ve beraberinde getirdiği diğer rahatsızlıklar ön plana çıkmaktadır (Arnold vd., 2012). Amerikan Romatoloji Koleji, fibromiyalji teşhisi için bazı kriterler belirlemiştir (Wolfe vd., 1990; Wolfe vd., 2010). Diğer kronik rahatsızlıklarda olduğu gibi fibromiyalji tedavisi de kapsamlı bir değerlendirme, eğitim, hedef belirleme ve farmakolojik (pregabalin, duloksetin) ve farmakolojik olmayan (fiziksel aktivite, davranış terapisi, uyku hijyeni) terapileri içeren çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir (Arnold vd., 2012). Kronik bir rahatsızlık olduğundan tedavisi genellikle semptomların iyileştirilmesini ve hastaların yaşam kalitesini artırmayı amaçlamaktadır.

2.3.1. Fibromiyaljinin epidemiyolojisi

2013 yılında gerçekleştirilmiş olan 26 farklı araştırmayı barındıran geniş kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmaya göre fibromiyalji prevalansının dünya çapında %2.7 olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte kadınlarda, 50 yaş üstü hastalarda, eğitim ve sosyoekonomik durumları düşük olan popülasyonlarda yaygın olarak görüldüğü ve fibromiyalji sendromuna sık sık kronik yorgunluk sendromu, irritabl bağırsak sendromu, depresyon, anksiyete, panik atak ve post-travmatik stres bozukluğu gibi rahatsızlıkların da eşlik ettiği tespit edilmiştir (Queiroz, 2013). Spesifik hasta grupları ile gerçekleştirilen çalışmalara göre fibromiyalji, romatoloji kliniğine gelen hastalarda %15.2, irritabl bağırsak sendromlu hastalarda %12.9, hemodiyaliz hastalarında %6.3 ve tip-2 diabetes mellitus hastalarında %14.8 oranında dağılım gösterdiği ve Behçet hastalarının %80'inde fibromiyalji geliştiği bildirilmektedir (Heidari vd., 2017). Fibromiyalji hastalarının beraberinde deneyimlenen diğer hastalıklar, ağrı ile ilişkili ilaçlar, daha zayıf bir genel sağlık durumu, uyku bozuklukları, verimliliğin düşmesi ve maliyet gibi sebeplerden dolayı hastalık yükünün oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (Schaefer vd., 2016).

2.3.2. Fibromiyaljinin etiyolojik faktörleri

Fibromiyaljinin etiopatolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

2.3.2.1. Genetik faktörler

Kimi araştırmacılar tarafından kalıtsal patofizyolojik özellikler paylaştıkları öne sürülen bazı psikiyatrik tıbbi rahatsızlıklar “afektif spektrum bozuklukları” olarak adlandırılmakta ve fibromiyaljinin de bu grupta yer aldığı düşünülmektedir. Çalışmalar diğer afektif spektrum bozuklukları gibi fibromiyaljinin de ailesel agregasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (Buskila vd., 1996; Hudson vd., 2004). Bu kalıtsal agregasyon çeşitli çalışmalar ile desteklenmiştir (Raphael vd., 2004). Bununla birlikte çeşitli genetik risk faktörleri olduğu bildirilmektedir (Arnold vd., 2004; Hudson vd., 2004). Bu çalışmalara göre fibromiyalji hastalarının birinci derece yakınlarında fibromiyalji tanı kriterleri daha sıklıkla karşılanmakta ve beraberinde görülen majör depresyon gibi komorbid rahatsızlıkların da sıklığı artmaktadır. Fibromiyalji gelişimi ile ilişkilendirilen gen polimorfizmleri ve varyasyonlar arasında dopaminerjik, serotonerjik ve katekolaminerjik sistemler ile ilişkili genlerin yer aldığı bildirilmektedir. Fibromiyaljinin ilişkilendirildiği genler arasında insan lökosit antijenleri, 5-HT taşıyıcı geni, 5-HT_{2A} reseptör geni, dopamin D₄ reseptör geni yer almaktadır (Buskila ve Sarzi-Puttini, 2006). İlgili polimorfizmler arasında başlıca katekol-O-metiltransferaz ve μ -opioid reseptör (OPRM1) genlerindeki varyasyonların önemli rolü olabileceği belirtilmektedir (Finan vd., 2010; Gürsoy vd., 2003).

2.3.2.2. Çevresel faktörler

Fibromiyalji patofizyolojisinde mekanik/fiziksel travma/hasar ve psikososyal stresörler gibi çevresel tetikleyicilerin yer alabileceği bilinmektedir (Bradley, 2009). Fibromiyaljinin tetikleyicileri olarak tanımlanan stresörler şu şekilde özetlenmektedir: (i) periferik bir ağrı sendromunun varlığı, (ii) enfeksiyonlar (Epstein-Barr virüsü, parvovirüs, Lyme hastalığı ve Q ateşi), (iii) fiziksel travma (otomobil kazaları), (iv) psikolojik stres, (v) hormon bozuklukları (hipotiroidizm), (vi) ilaçlar, (vii) aşılar, (viii) savaş gibi belirli katastrofik olaylar (Clauw, 2007; Clauw, 2009). Bu stresörler dışında ağrının sosyal bir komponent içerdiğine yönelik görüşler bulunmaktadır. Hatta ağrı tanımının “duyusal, duygusal, bilişsel ve sosyal bileşenler içeren gerçek veya potansiyel doku hasarına bağlı rahatsız edici deneyim” olarak değiştirilmesi önerilmiştir (Williams

ve Craig, 2016). Ağrı yalnızca bireyin hissettiği zararlı uyarı ile tanımlanmamakta; bilişsel fonksiyon, duygudurum, sosyal etkiler gibi çeşitli faktörler ile şekillenmektedir. Fibromiyalji hastalarında sıklıkla görülen konsantrasyon ve hafıza bozuklukları gibi bilişsel fonksiyon bozuklukları ve uyku bozukluklarının, semptomlar ile ilişkisine yönelik kanıtlar sunulması da bu bilgiyi destekler niteliktedir (Ceko vd., 2012). Sosyal bileşen; ağrının duyuşsal, bilişsel ve afektif bileşenler gibi diğer boyutları üzerinden ağrı deneyimini modüle eden önemli bir faktördür (Che vd., 2018). Fibromiyalji hastalarında ise fiziksel ve sosyal ağrı tiplerinin sınırları tam olarak ayrıışmayan, iç içe geçmiş bir şekilde görüldüğü hipotezi öne sürülmüştür (Ghavidel-Parsa ve Bidari, 2020). Nitekim çalışmalar bireyler arasındaki karakter farklılıklarının dahi fibromiyaljide öne çıktığını gösterirken medikal tedaviler yanında psikolojik desteğin de sağlanmasının faydalı olabileceği bildirilmektedir (Gonzalez vd., 2020). Ayrıca moleküler düzeyde de afektif bozuklukların fibromiyalji ile yakından ilişkili olduğu ve etiyolojilerinde benzer noktalar barındırdıkları da bilinmektedir (Ackenheil, 1998).

2.3.3. Fibromiyaljinin klinik belirtileri

Fibromiyalji, teşhis konulabilmesi açısından zorlu bir rahatsızlıktır. Laboratuvar testlerinde genellikle anomali saptanmadığından klinisyenin değerlendirmesi ile teşhisi konulur. Bu nedenle semptomların dikkatle değerlendirmeye alınması gerekmektedir. Fibromiyalji hastalarında görülen semptomlar şu şekilde özetlenebilir; kronik yaygın ağrı, eklem ağrısı, baş ağrısı, bel ağrısı, yorgunluk, uyku ve konsantrasyon problemleri, kas sertliği, dokunsal uyarıya karşı artan duyarlılık, bacak krampları, uyuşukluk, karıncalanma, fasiyal ağrı, depresyon ve anksiyete (Choy vd., 2010). Fibromiyalji hastalarının sıklıkla uyku bozuklukları yaşadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar hastaların dinlendirici olmayan bir uyku, insomni, sabahları erken uyanma, uyku kalitesinin bozulması gibi şikayetler bildirdiğini ve uyku bozukluklarının ağrı semptomlarını artırdığını göstermiştir (Roizenblatt vd., 2001). Bununla birlikte hasarlı kas dokunun iyileşmesinde uykunun önemli rol oynadığı ve uyku bozuklukları durumunda kas ağrısı iletiminin ve algısının artmasına sebep olabildiği bildirilmiştir (Bennett vd., 1992). Diğer birçok kronik ağrı olgusunda olduğu gibi fibromiyaljide de özellikle santral mekanizmalar ile ağrı algısı ve ağrının işleme süreçlerinde değişiklikler meydana gelmekte ve yaygın görülen hiperaljezi ve allodini semptomlarını ortaya çıkarmaktadır (Clauw vd., 2011).

2.3.4. Fibromiyalji patofizyolojisi

Genetik ve çevresel faktörlerin fibromiyalji gelişiminde yer alabileceği bildirilmekle beraber fibromiyaljinin meydana gelme sebepleri tam olarak anlaşılamamıştır. Kanıtlar fibromiyaljinin SSS’de ağrıyı işleme süreçlerinde değişikliklerin meydana geldiği bir tıbbi durum olduğunu göstermektedir. Fibromiyalji sendromunda SSS’de meydana gelen değişimler, beynin ağrı sinyallerini anormal şekilde işlemesine ve ağrı algısının artmasına yol açmaktadır (Arnold vd., 2012). SSS’deki bu değişimlerin çoğu aynı zamanda uyku, duygudurum ve enerjiyi de etkilemektedir. Bu etki, fibromiyalji sendromuna eşlik eden diğer semptomları da açıklayabilmektedir.

2.3.4.1. Periferik mekanizmalar

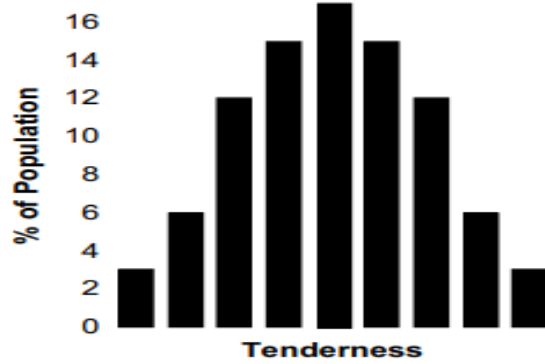
Fibromiyaljide periferik mekanizmaların rolü ile ilişkili görüş birliğine varılamamıştır. Ancak daha çok periferik olaylar ile ilişkilendirilen bölgesel ve/veya lokalize ağrı sendromlarından fibromiyalji gelişebileceği bildirilmektedir (Nielsen ve Henriksson, 2007). Periferik olaylar içinde fibromiyalji ile ilişkili olabileceği düşünülen mekanizmalar içinde nosiseptörlerin sensitizasyonu, termal ağrı eşiğinin azalması, ağırlı mekanik uyarıya verilen yanıtların artması gibi değişimler yer almaktadır. Fibromiyaljide belirgin bir doku, kas veya sinir hasarından söz edilememektedir. Ancak fibromiyaljide belirlenen hassas noktalardan (tender-point) başlatılan uyarı, santral sensitizasyona yol açabilir ve kronik ağrıya dönüşebilir (Staud ve Rodriguez, 2006). Çalışmalar fibromiyalji hastalarında periferik sinir eksitabilitesinin değiştiğini ortaya koymuştur (Teng vd., 2021). Bununla birlikte otonom ve nöroendokrin sistemlerin fibromiyalji patofizyolojisinde yer alıyor olabileceği düşünülmektedir. Bunun sebebi fibromiyaljinin genellikle hipotalamus-hipofiz-adrenal aksındaki anormal fonksiyonu içeren stres ile ilişkili bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Diğer psikiyatrik hastalıklara benzer şekilde, fibromiyalji de kortizolün baskılanmasında yetersiz kalma ve diğer stres yanıtlarının artışı ile ilişkilendirilse de bu değişimlerin genellikle uykudan hemen sonraki zaman aralığında görüldüğü bildirilmektedir (Bradley, 2009). Çeşitli çalışmalarda fibromiyalji hastalarında sempatik tonusun artışı/azalması gibi OSS ile ilişkili değişimler ve kortikotropin salıverici hormona yanıtların artması gibi nöroendokrin sistemlerde meydana gelen değişimlerin tespit edilmesiyle birlikte bu değişikliklerin fibromiyalji ile ilişkisinin çelişkili olduğu düşünülmektedir (Kulshreshtha ve Deepak, 2013; Staud ve Rodriguez, 2006). Fibromiyaljinin bir tür kas romatizması olabileceği ile ilgili görüşler

bulunmaktadır. Nitekim fibromiyalji hastalarında kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde farklı olan fosforilasyon potansiyelinin ve total oksidatif kapasitenin azalması gibi çeşitli kas anomalileri saptanmıştır. Buradan hareketle kas dokunun spinal ve supraspinal ağrı yollarındaki sensitizasyona aracılık ederek fibromiyalji patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Kas dokuda meydana gelen değişimlerin altında yatan sebepler olarak ise tekrarlı kas mikrotravması, sürekli kas gerimi ve iskemi gibi travmatik olaylar sayılmaktadır (Staud ve Rodriguez, 2006). Ayrıca uyku bozukluklarının kas doku iyileşmesinde olumsuz rol oynaması bu bilgileri destekler niteliktedir.

2.3.4.2. Santral mekanizmalar

Fibromiyaljinin periferden ziyade santral yolları içeren bir ağrı sendromu olduğu ve duyuşal girdinin işleme sürecinde meydana gelen değişimler sonucu ağrı algısının değiştiği belirtilmiştir. Teorik olarak iki çeşit bozulma, ağrı ile sonuçlanabilmektedir; bunlardan biri ağrıyı inhibe eden (antinosiseptif) sistemin aktivitesinin azalması, diğeri ise ağrıyı artırıcı (pronosiseptif) yolların aktivitesinin artmasıdır. Fibromiyalji hastalarında sıklıkla karşılaşılan “her yerde ağrı” semptomunun inisi antinosiseptif sistemde bir disfonksiyon, veya ağrıyı fasilite eden yollarda aşırı reaktivite sonucu ağrının işleme sürecinin etkilenmesi gibi santral bir bozukluk ile daha iyi açıklanabileceği öne sürülmektedir (Mense, 2000). Vücut, çıkıcı ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmak üzere üst beyin bölgelerinden dorsal boynuzda sinyal taşıyan çeşitli inisi inhibitör ağrı yollarına sahiptir. İnisi ve çıkıcı yollardaki değişimlerin değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçları, fibromiyaljide diğerkronik ağrı sendromlarından farklı olarak endojen inisi inhibitör ağrı yollarında meydana gelen bir defisit söz konusu olduğunu göstermiş ve fibromiyalji tedavisinin bu yolların aktivitesini artırma yönünde hedeflenmesi gerektiği öne sürülmüştür (Julien vd., 2005). Nitekim yapılan çalışmalar ile, ağrı işleme sürecinin arttığı diğerkronik ağrı sendromlu hastalardan farklı olarak fibromiyalji hastalarında inisi inhibitör yolda bir bozulma meydana geldiği tespit edilmiş ve bu bozulma, santral ağrı regülasyon sisteminde önemli rol oynayan rostral anterior singulat korteks ve beyin sapı ile ilişkilendirilmiştir (Jensen vd., 2009). Fibromiyalji hastalarının sağlıklı dokuda dahi gönderilen uyarılara artmış bir ağrı yanıtı oluşturduğu çeşitli duyuşal testlerden elde edilen sonuçlar ile gösterilmiştir. Daha önce de bahsedildiği gibi inisi inhibitör yoldaki

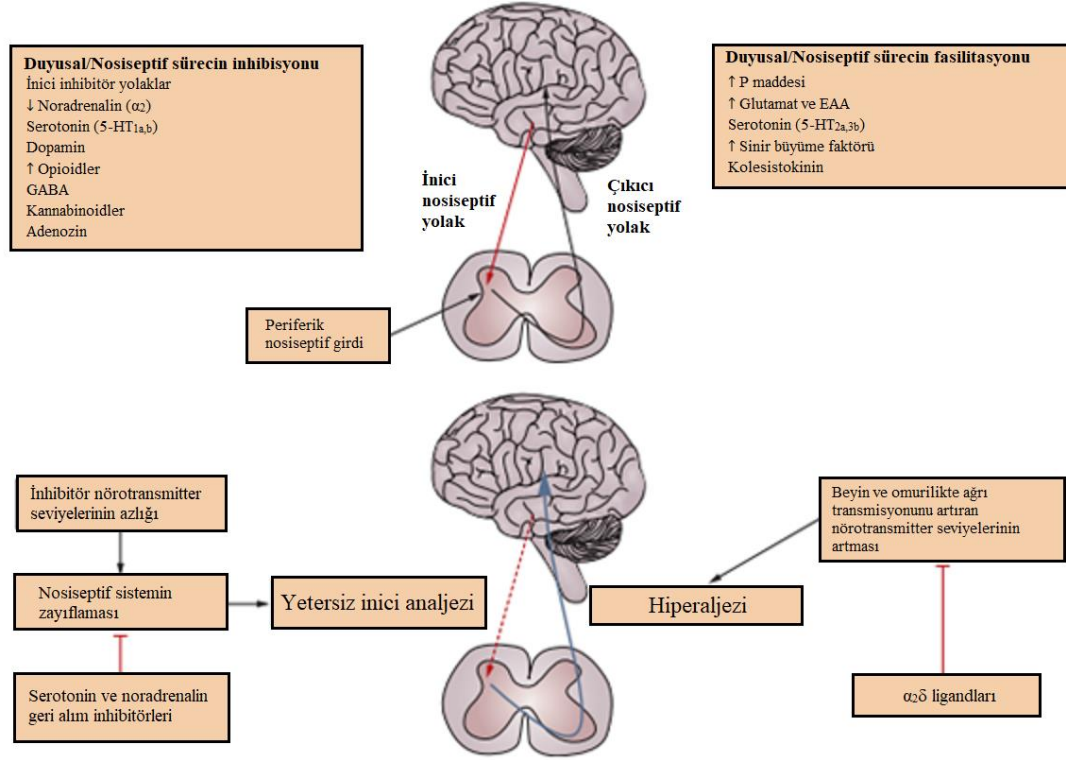
önemli rolü bilinen RVM'nin, fibromiyaljinin deneysel modellerinde bilateral hiperaljezinin başlatılması ve devam ettirilmesinde kritik rol oynadığı gösterilmiştir (Tillu vd., 2008). Fibromiyalji ve benzeri kronik ağrı sendromlarının patofizyolojik mekanizmalarında duyuşal girdinin amplifikasyonunun yer aldığı öne sürölmektedir (Geisser vd., 2008; Petersel vd., 2011). Bu hipoteze göre amplifiye olan duyuşal girdi, yaygın ağrı ile sonuçlanmakta ve fibromiyaljinin somatik semptomlarını açıklamaktadır. Nitekim SSS'deki nörokimyasal dengesizlikler sonucu da duyuşal bilgi "santral amplifikasyona" uğrayarak allodini ve hiperaljezi semptomlarını oluşturmaktadır. Bu terim, nosiseptif girdinin bölgesel olarak artmasını olmasını karşılayan santral sensitizasyon teriminden ayrılmaktadır ve çeşitli nörofizyolojik süreçleri de içermesi sebebiyle fibromiyalji için daha uygun bir terim olduğu düşünölmektedir. Nöropatik ağrı gibi olgularda duyuşal girdinin kaynağı tespit edilebilir ve kaynağa yönelik ağrı hassasiyeti takip edilebilirken fibromiyaljide duyuşal girdinin kaynağı bilinmemektedir. Bu nedenle santral sensitizasyondan ziyade, duyuşal girdinin santral olarak artışını karşılayan amplifikasyon terimi tercih edilmektedir (Bradley, 2009). Ağrı amplifikasyonunun kökeni tam olarak anlaşılmamakla birlikte çok yönlü olduğu ve periferden ziyade güçlü santral bileşenler içerdığı öne sürölmektedir (Clauw vd., 2011). Bununla birlikte diğör birçok fizyolojik süreçte olduğu gibi, ağrı ve diğör duyuşal bilgilerin beyin ve omurilik tarafından işlenmesi "hacim kontrol ayarı" ile yönetilmektedir (Ablin ve Clauw, 2009). Hacim kontrolü genellikle genetik olarak belirlenmekte, çevresel etkiler ile modifiye olmakta ve popölasyondaki bireyler arasında değışiklik gösterebilmektedir. Hacim kontrol ayarı yükseldikçe periferik girdiden bağımsız olarak deneyimlenen ağrı da artmaktadır. Amplifikasyon sonucu hacim kontrol ayarı etkilenmekte ve ağrı eşığı etkilenmektedir. Fibromiyalji sendromunda ise santral nöronların artan eksitabilitesi ve inhibitör mekanizmaların azalması sebebiyle hacim kontrol ayarının anormal şekilde yüksek olduğu düşünölmektedir (Clauw vd., 2011). Hacim kontrolünün toplumdaki yayılımının bir temsili Şekil 2.4.'te verilmiştir. Daha önce (Bölüm 2.2.3.2.2.) bahsedilen ardışık uyarılara verilen yanıtların artması ile karakterize wind-up fenomeninin fibromiyalji hastalarında daha büyük boyutlarda gerçekleştiğı, daha uzun sürdüğü ve daha sık ağrı ile sonuçlandığı bildirilmektedir (Staud ve Rodriguez, 2006). Santral sensitizasyonda etkili olan wind-up olayının nosiseptif girdide amplifikasyon ve uzamaya sebep olarak fibromiyalji patogenezinde yer aldığı düşünölmektedir.



Şekil 2.4. Hacim kontrol ayarı (Ablin ve Clauw, 2009).

2.3.4.3. *Fibromiyalji patofizyolojisinde biyokimyasal değişimler*

Fibromiyalji hastalarında moleküler düzeyde pronosiseptif sinyalin artması ve inisi yolaklardaki antinosiseptif sinyalin azalması ile ilişkilendirilen nörokimyasal ve reseptör seviyelerinde değişiklikler gösterilmiştir. Sağlıklı bireylere kıyasla fibromiyalji hastalarında beyin ve beyin-omurilik sıvısında genellikle çıkıcı yolağı artırıcı etki gösteren P maddesi, NGF gibi nörotransmitterler, glutamat ve diğer eksitator aminoasit miktarlarının artmış olduğu; ancak inisi yolak aktivitesi ile ilişkilendirilen 5-HT, noradrenalin ve dopamin seviyelerinin daha az olduğu tespit edilmiştir (Clauw vd., 2011). Nitekim sıklıkla duygudurum ve uyku bozuklukları ile de ilişkisi bilinen bu nörotransmitterler fibromiyaljinin beraberinde sıklıkla görülen bozuklukları kısmen de olsa açıklayabilmektedir. Öte yandan glutamatın NMDA reseptörler üzerinden wind-up olayına sebep olduğu ve hiperaljezi-allodini semptomlarıyla sonuçlandığı belirtilmiştir. Bunlara ek olarak fibromiyalji hastalarında opioid düzeylerinin artmış olduğu, ancak opioid reseptör bağlanma kapasitesinin azaldığı bildirilmektedir (Baraniuk vd., 2004; Harris vd., 2007). Buradan hareketle Clauw vd. (2011), endojen opioidlerjik aktivitenin artmasına bağlı olarak opioid reseptör kapasitesinin azaldığı bu patolojik durumun, fibromiyalji ve benzeri santral ağrı olgularının tedavisinde opioid ilaçların yetersiz kalmasını açıkladığını bildirmektedir. Şekil 2.5.'te fibromiyalji ve kronik ağrı olgularında meydana gelen değişimler özetlenmiştir.



Şekil 2.5. Kronik ağrı ve fibromiyaljide ağrı süreci (Schmidt-Wilcke ve Clauw, 2011).

2.3.5. Fibromiyaljinin deneysel modelleri

Diğer birçok rahatsızlıkta olduğu gibi fibromiyalji sendromunda da altta yatan mekanizmaların aydınlatılabilmesi ve yeni tedavi seçeneklerinin araştırılabilmesi açısından deneysel modellerin oluşturulması oldukça önemlidir. Ancak diğer ağrı sendromlarından farklı olarak periferik doku hasarı içermemesi, henüz tam anlaşılamayan patofizyolojisi gibi sebepler yanında eşlik eden anksiyete, depresyon gibi diğer semptomların da oluşturulması gerektiğinden, fibromiyalji-benzeri durumların deneysel olarak oluşturulması kolay olmamaktadır. İdeal deneysel modelin yaygın ağrı ve ilişkili semptomları içermesi gerekmektedir. Modeller yaygın, uzun süreli hiperaljezi-allodini semptomlarını oluştururken periferik bir doku hasarını içermemelidir. Ayrıca fibromiyaljinin kadınlarda daha sık görüldüğü göz önüne alınarak deneylerde dişi hayvanların tercih edilmesinin daha uygun olduğu belirtilmektedir (DeSantana vd., 2013). Günümüzde fibromiyalji çalışmalarında deneysel olarak kabul gören modeller Tablo 2.3.'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. *Fibromiyalji-benzeri deneysel modeller (DeSantana vd., 2013).*

Fibromiyalji-benzeri model	Model ilkesi
<i>Tekrarlı kas hasarı modelleri</i>	
Asit salın ile indüklenen ağrı	Tekrarlanan intramüsküler asit enjeksiyonu
Hiperaljezik priming	Tekrarlanan intramüsküler inflamatuvar madde enjeksiyonu (PGE2, karrageenan, IL-6)
Yorgunluk ile artan kas ağrısı	İntramüsküler düşük yoğunluklu asit veya inflamatuvar madde enjeksiyonu ve kas yorucu aktivite kombine uygulaması
	Tekrarlı rezepin uygulaması
<i>Biyojenik amin depleasyonu</i>	
<i>Stres modelleri</i>	
Soğuk stres	Tekrarlı aralıklarla soğuğa maruziyet
Ses stresi	Yüksek sese tekrarlı maruziyet
Subkronik yüzdürme stresi	Ardışık günlerde 10-20 dk yüzmeye

2.3.6. Fibromiyalji tedavisi

Fibromiyalji tedavisinde tek bir tedavi her semptomda etkili olamamaktadır. Bu nedenle tedavi genellikle farmakolojik tedaviler yanında fiziksel aktivite, uyku hijyeni ve davranış terapilerini de içeren çok yönlü bir yaklaşım ile uygulanmaktadır (Arnold vd., 2012). Fibromiyaljinin farmakolojik tedavisinde FDA onayı alan ilk ilaç antikonvülzan pregabalin olup sonrasında SNRI grubu antidepresanlar duloksetin ve milnasipran fibromiyalji endikasyonunda onay almıştır (http-2). Bu ilaçlar dışında başta trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), kas gevşeticiler (siklobenzaprin), SSRI'lar (fluoksetin, sertralin), SNRI'lar (venlafaksin), dopaminerjik agonistler, 5-HT₃ reseptör antagonistleri, kannabinoidler ve analjezikler (tramadol) fibromiyalji tedavisinde yeri olabileceği bildirilen diğer ilaçlardır (Chinn vd., 2016). Bunlar içinde amitriptilin'in etkililiği birçok çalışmada gösterilmekle birlikte yan etkiler sebebiyle kullanımı kısıtlanmaktadır. Diğer yandan opioidler, kortikosteroidler, NSAİİ'ler, benzodiazepinler ve benzodiazepin olmayan hipnotikler, melatonin, kalsitonin, tiroid hormonu, guaifenesin ve magnezyumun fibromiyalji tedavisinde etkililikleri kanıtlanamamıştır (Goldenberg vd., 2004). Farmakolojik olmayan tedaviler içinde çeşitli egzersizler, bilişsel davranışçı terapi, hasta eğitimi, akupunktur gibi farklı yöntemler ve bunların kombinasyonları da tercih edilebilmektedir (Goldenberg vd., 2004).

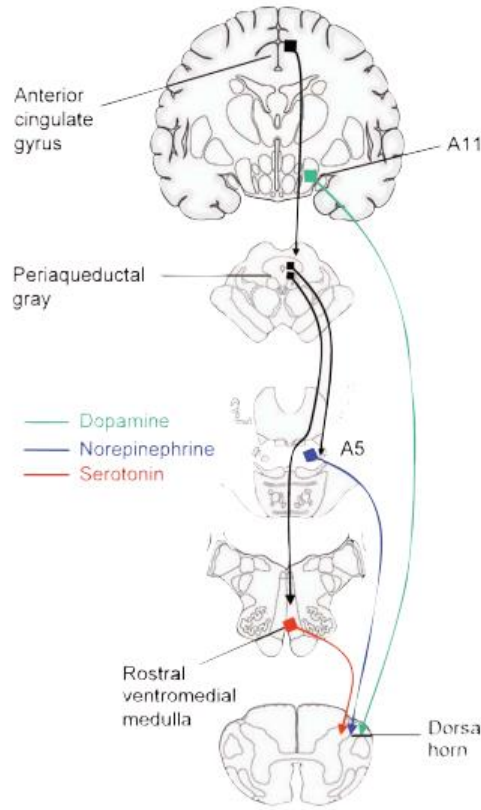
2.3.6.1. Fibromiyalji tedavisinde antipsikotik ilaçların kullanımı

Antipsikotik ilaçların hem deneysel hayvan modellerinde hem de klinik çalışmalarda analjezik aktivite sergilediklerini bildiren yeterli sayıda çalışma bulunmaktadır ve etkisi bildirilen ilaçlar içinde bazı fenotiazinler, haloperidol, risperidon, klozapin, olanzapin ve amisülprid yer almaktadır (Calandre ve Rico-Villademoros, 2012).

Bu çalışmaların çoğu nosiseptif ağrı modellerine dayansa da inflamatuvar ve nöropatik ağrı modelleri de kullanılmıştır. Buradan hareketle antipsikotik analjezinin farklı ağrı tiplerinde rol alabileceği düşünülmüştür. Analjezik etkileri yanında antipsikotik ilaçların uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete bozukluklarında semptomların iyileştirilmesinde de etkileri gösterilmiştir (Seehusen ve Bain, 2017). Daha önce de belirtildiği gibi antipsikotik ilaçların görece geniş olduğu kabul edilen yan etki profili, atipik antipsikotik ilaçların geliştirilmesi ile oldukça azalmıştır. Nitekim çalışmalar başta ketiapin ve olanzapin olmak üzere çeşitli atipik antipsikotik ilaçların fibromiyalji tedavisindeki olası yerlerini bildirmektedir (Calandre ve Rico-Villademoros, 2012; Rico-Villademoros vd., 2005; Walitt vd., 2016).

2.4. Ağrının Monoaminerjik Modülasyonu

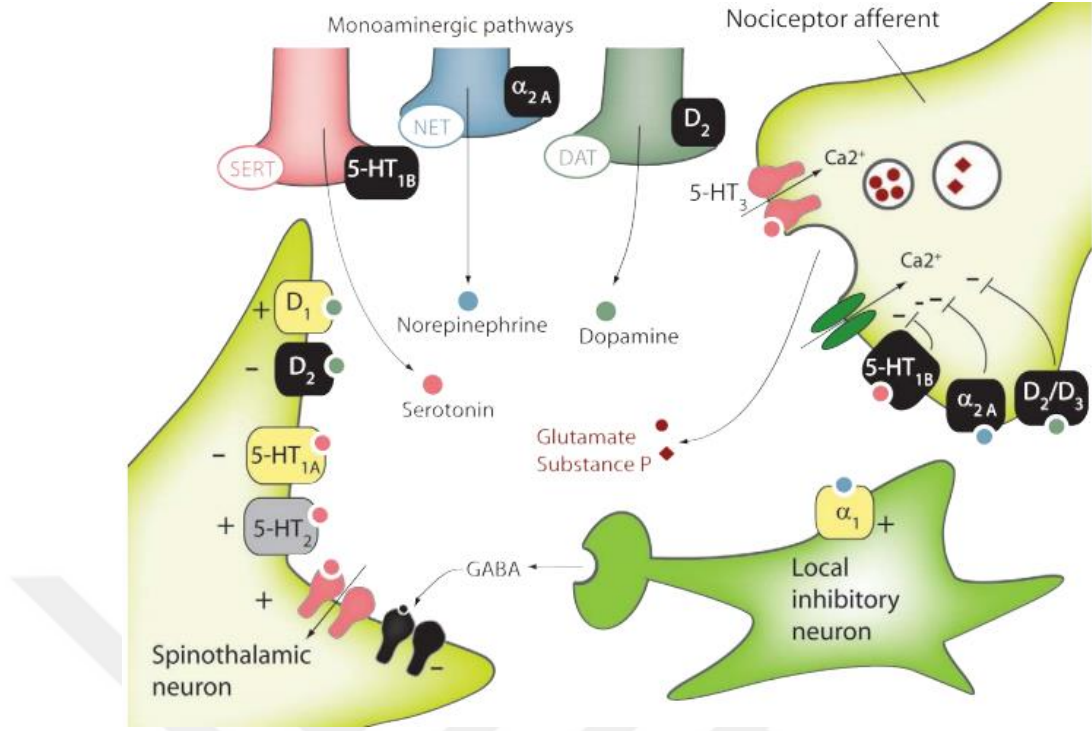
Ağrı modülasyonunda 5-HT, noradrenalin ve dopamin gibi monoaminlerin, inisi monoaminerjik yollar aracılığıyla dorsal boynuz düzeyinde transmisyonu inhibe edici veya fasilite edici etkileri bulunmaktadır ve beyin sapından omuriliğe gelen inisi modülatör yollarda meydana gelen değişimler santral sensitizasyona etki etmektedir (Baron vd., 2013). Spinal dorsal boynuz düzeyinde inisi inhibitör etkiye aracılık ettiği düşünülen çeşitli mekanizmalar vardır. Pertovaara ve Almeida (2006), bu mekanizmaları şu şekilde özetlemektedir; (i) inisi aksonlardan salıverilen nörotransmitterler, ağrıyı ileten spinal nöronlarda hiperpolarizasyona sebep olarak çıkıcı ağrı sinyallerini bloke eder (doğrudan postsinaptik inhibisyon), (ii) inisi yollar, primer afferent liflerin santral terminallerindeki aktiviteleri ile nosiseptif sinyalleri baskırlar (presinaptik inhibisyon), (iii) inisi yollar, dorsal boynuzdaki yüzey laminalarında bulunan inhibitör nörotransmitterleri (GABA, glisin, enkefalin) içeren internöronları uyarırlar (inhibitör internöronların eksitasyonu aracılığı ile dolaylı inhibisyon) (Pertovaara ve Almeida, 2006). Dorsal boynuza giren monoaminerjik girdilerin kaynakları Şekil 2.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Dorsal boynuza gelen monoaminerjik girdilerin kaynakları (Benarroch, 2008).

Endojen inhibitör ağrı yollarını aktive ettiği gösterilen PAG; korteks, amigdala ve hipotalamustan girdiyi alarak RVM'ye, RVM aracılığı ile de medullaya iletmekte ve bu şekilde ağrıyı modüle etmektedir (Kwon vd., 2014). Dorsal boynuza gelen serotonerjik girdilerin başlangıç noktası, nükleus rafe magnus ve nükleus retikülaris'i içeren RVM nöronlarıdır. Dorsal boynuza giden hem inhibitör hem de eksitator girdilerin başlangıç noktası olarak kabul edilen RVM; PAG, parabrakiyal nükleus, nükleus traktus solitaires ve diğer ağrı ile ilişkili supraspinal bölgelerden nöronal girdi alabilmektedir. RVM'den köken alan inisiyasyon yolları dorsal boynuzda ağrıyı algılayan afferentlerin sonlandığı noktalardan geçmektedirler (Zhang vd., 2015). Primer endojen ağrı modulator sistemi olarak kabul edilen PAG-RVM-serotonerjik yolu aynı zamanda supraspinal opioid analjezinin de hedefidir (Benarroch, 2008). Spinal düzeyde 5-HT'nin aktive olan reseptör alt tipine bağlı olarak pronosiseptif veya antinosiseptif etkinlik gösterebildiği bilinmektedir. Örneğin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} ve 5-HT₇ reseptörler antinosiseptif etkinlik ile ilişkilendirilirken, 5-HT_{2A} ve 5-HT₃ reseptörler nosisepsiyon ile ilişkilendirilmektedir (Ossipov vd., 2014). Spinal dorsal boynuza gelen inisiyasyon

noradrenerjik projeksiyonların köken aldığı majör bölge; beyinde noradrenerjik hücre gövdelerinin bulunduğu locus coeruleus (LC) veya A6 hücre grubudur (Pertovaara, 2006). Noradrenerjik çekirdeklerin de PAG ve RVM ile iletişimde olduğu ve ağrı modülasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Noradrenalin, öncelikli olarak dorsal boynuzda presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörler aracılığıyla nosiseptif transmisyonu inhibe ederek etki göstermekle birlikte spinal α_1 -adrenerjik reseptörler aracılığı ile ağrıyı fasilite edici etki göstermektedir (Ossipov vd., 2014). Dopaminerjik nöronlar ise ventral tegmental alan, substantia nigra ve hipotalamus gibi ortabeyin bölgelerinden köken almaktadır (Wood, 2008). Bu bölgelerden çeşitli inisi ve çıkıcı dopaminerjik yollar köken almakla birlikte dorsal boynuzda projeksiyon göndererek inisi dopaminerjik yolağın başlangıç noktası olarak kabul edilen önemli bir hücre grubu hipotalamusta bulunan A11 nöronlarıdır (Li vd., 2019). A11 nöronlarından başlayan inisi dopaminerjik yollarda D_1 reseptörleri ağrının başlatılması ve devamlılığında yer alırken, D_2 reseptörler antinoseptif etki göstermektedir (Almanza vd., 2015). Ayrıca spinal nosisepsiyonda dopamin etkisinin, düşük seviyede antinoseptif D_2 reseptörleri, yüksek seviyelerin ise pronoseptif D_1 reseptörleri aktive etmesinden dolayı lokal konsantrasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (Paulus ve Trenkwalder, 2006). Kısaca özetlemek gerekirse, dorsal boynuzda 5-HT, noradrenalin ve dopamin; primer afferentlerden nörotransmitter salıverilmesini azaltarak antinoseptif etkinlik gösterir ve bu etki presinaptik 5-HT_{1B}, 5-HT₂, α_2 ve D_2/D_3 reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptörler aynı zamanda spinotalamik yolak nöronlarının postsinaptik inhibisyonunda rol oynar. Ancak postsinaptik 5-HT₂ ve hem pre- hem postsinaptik 5-HT₃ reseptörleri üzerinden 5-HT, ve D_1 reseptörler üzerinden DA, pronoseptif etki gösteriyor olabilir. Bu monoaminlerin internöronları uyararak inhibitör nörotransmitterlerin (GABA) salıverilmesinde de rol aldığı düşünülmektedir. Presinaptik inhibitör otoreseptörler tarafından monoaminlerin presinaptik geri alım ve salıverilme kontrolü sağlanmakta ve buna bağlı olarak bölgedeki miktarları, dorsal boynuzdaki hedef yerlerinde olan etkilerini belirlemektedir (Benarroch, 2008). Bahsedilen bu kompleks modülasyon Şekil 2.7.'de özetlenmektedir.



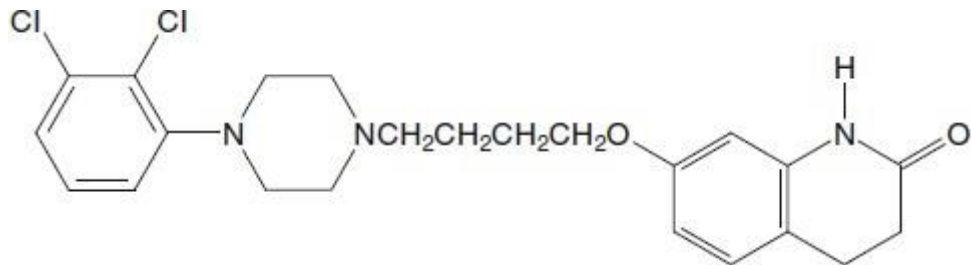
Şekil 2.7. Monoaminlerin dorsal boynuzdaki ağrıyı modüle edici etkilerinin olası hedef ve reseptör mekanizmaları. DAT: Dopamin taşıyıcı; NET: Noradrenalin taşıyıcı; SERT: Serotonin taşıyıcı (Benarroch, 2008).

RVM'nin ağrı modülasyonunda “bifazik” özellik gösterdiği ve hiperaljezinin devam ettirilmesinde, buna bağlı olarak ağrının kronik hale gelmesinde kritik rol oynadığı gösterilmiştir (Porreca vd., 2002; Tillu vd., 2008). Buna göre düşük yoğunluklu stimülasyon, nosiseptif yanıtları inhibe ederken yüksek yoğunluklu stimülasyon nosisepsiyonu artırmaktadır (Ossipov vd., 2010). Periferik sinir hasarının anterior singulat korteks, insular korteks, ventrolateral orbitofrontal bölge, amigdala, striatum, talamus, hipotalamus, RVM, PAG, LC, kırmızı çekirdek, medulla oblongata gibi farklı beyin bölgelerinde nöroplastik değişimlere sebep olduğu bildirilmiştir (Jaggi ve Singh, 2011). Daha önce de belirtildiği gibi bu bölgeler çoğunlukla inici yolların başladığı ve devam ettiği bölgeleri işaret etmektedir. Omurilik lezyonlarının ağrı oluşturma riski olduğu açık olmakla birlikte kanıtlar lezyonun nöropatik ağrı oluşturabilmesi için gri madde içermesi gerektiğini öne sürmektedir (Vierck ve Light, 1999). Bununla birlikte periferik nöropatik ağrı modeli oluşturulan sıçanlarda dopaminerjik nöron aktivitesinin ve mezolimbik dopaminerjik transmisyonun arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Sagheddu vd., 2015). Fibromiyalji ve benzeri kronik ağrı olgularında ise inici dopaminerjik transmisyonda meydana gelen bir bozulmanın etiyopatogenezde kritik bir

rol oynayabileceği bildirilmektedir (Wood, 2008). Günümüzde nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisinde sıklıkla kullanılan antidepresan ilaçların deney hayvanlarında spinal DA düzeyini artırdığı ve antihiperalezik etkinliklerinin spinal dopaminerjik katılım engellendiğinde geri döndüğü gösterilmiştir (Chen vd., 2017). Supraspinal düzeylerde ise insan beyni ile yapılan *in vivo* çalışmalar, striatal dopamin D₂/D₃ reseptörlerine etkili DA ve kortikal 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörleri üzerine etkili 5-HT'nin, insanlarda ağrı regülasyonunda baştan sona rol aldığını ortaya koymuştur (Martikainen vd., 2018). Ancak supraspinal ve spinal düzeylerdeki D₂ reseptörler kısmen farklı etkiler de gösterebilmektedir (Viisanen vd., 2012). Nitekim çeşitli çalışmalar ile özellikle dopamin D₂ reseptörlerin ağrı regülasyonundaki rolü birçok defa gösterilmiştir (Cobacho vd., 2014; Liu vd., 2019). Mevcut ağrı tedavileri sıklıkla serotonerjik ve noradrenerjik yolları hedef alırken dopaminerjik fonksiyonun da çeşitli ağrı olgularında yeni bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir (Hagelberg vd., 2004; Wood, 2006).

2.5. Aripiprazol

Aripiprazol, kinolinon türevi bir kimyasal yapıya sahip, şizofreni, şizoafektif bozukluk, bipolar bozukluk ve tedaviye dirençli majör depresyon endikasyonlarında kullanılan, atipik antipsikotikler sınıfında bulunan bir ilaçtır (Harrison ve Perry, 2004; Shapiro vd., 2003). FDA tarafından 2002 yılında onaylanarak klinik kullanıma girmiştir (http-3). Diğer atipik antipsikotik ilaçlar arasında ekstrapiramidal etkiler başta olmak üzere QT uzaması, kilo alımı gibi diğer yan etkileri açısından daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (Boettger vd., 2015; Haddad ve Sharma, 2007). Aripiprazolün kimyasal formülü Şekil 2.8.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Aripiprazolün kimyasal yapısı (Harrison ve Perry, 2004).

2.5.1. Aripiprazolün farmakokinetik profili

Aripiprazol lineer farmakokinetik göstermektedir. Çoklu doz uygulamasını takiben (10-15 mg) oral alım sonrası hızlıca absorbe edildikten sonra ortalama 3-5 saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonuna erişmektedir ve oral biyoyararlanımı %87'dir. Kararlı durum plazma konsantrasyonuna 14 günde ulaşılmaktadır. Aripiprazol geniş bir dağılım göstermektedir ve %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Sitokrom P450 (CYP) enzimlerinden 3A4 ve 2D6 aracılığı ile ana metaboliti olan dehidro-aripiprazol'e dönüştürülmektedir. Temelde renal ve hepatik eliminasyona uğramaktadır. CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerinin inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması yapılmalıdır (DeLeon vd., 2004; Harrison ve Perry, 2004).

2.5.2. Aripiprazolün farmakodinamik profili

Aripiprazol, atipik antipsikotikler içinde dopaminerjik reseptörler üzerinde parsiyel agonistik aktivite gösteren ilk ilaçtır (DeLeon vd., 2004). Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte aripiprazol, dopamin D₂, D₃, D₄ ve serotonin 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde parsiyel agonistik, 5-HT_{2A} reseptörlerinde antagonistik aktiviteye sahiptir (Shapiro vd., 2003). Aripiprazol D₂ ve D₃ reseptörlere yüksek afinite gösterirken D₄ reseptörler üzerine orta düzeyde afinite göstermektedir (DeLeon vd., 2004). Tam agonistlerde olduğu gibi parsiyel agonistler de tam reseptör afinitesine sahip olmakla birlikte daha kısıtlı intrinsik aktivite gösterirler (Ariens, 1954). Dopamin tonusu ve reseptör işgali düşük seviyede iken aripiprazolün parsiyel agonistik aktivitesi, tam bir dopamin agonisti olarak etki etmesini sağlamaktadır. Aripiprazol genellikle presinaptik otoreseptörlerde agonistik (ör; dopamin sentezi), postsinaptik reseptörlerde antagonistik (lokomotor uyarıcı etkiler) aktivite göstermektedir (Hirose vd., 2004). Aripiprazolün parsiyel agonistik aktivitesi yanında fonksiyonel selektivite gösterdiği kabul edilmektedir (Tuplin ve Holahan, 2017; Urban vd., 2007). 5-HT_{2A} reseptörlerdeki antagonistik etki sayesinde dopaminerjik salınım arttığından aşırı dopaminerjik blokaj önlenmektedir. Nigrostriatal ve mezokortikal dopaminerjik yollarda bu etki sonucunda ekstrapiramidal yan etkiler azalmakta ve negatif semptomlar iyileşmektedir, ancak bu durum mezolimbik yolaktaki 5-HT_{2A} reseptörler için gösterilememiştir. 5-HT_{1A} reseptörlerindeki parsiyel agonistik aktivite ise anksiyolitik aktivite ve ekstrapiramidal yan etkilerin azalması ile ilişkilendirilmektedir (DeLeon vd., 2004).

2.5.3. Aripiprazolün antinosiseptif etkinliğine ilişkin çalışmalar

Aripiprazolün çeşitli ağrı sendromlarındaki etkinliğini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çeşitli vaka raporlarında farklı hastalıklara bağlı uzun süreli kronik ağrı teşhisi olan hastalarda düşük doz aripiprazol uygulamasını takiben dramatik bir düzelme görüldüğü bildirilmiştir (Fei vd., 2012; Kasahara vd., 2011). Yapılan akut ağrı çalışmalarında 0.1-10 mg/kg dozda aripiprazolün periferik antinosiseptif aktivitesi ortaya konmuş ve bu etkiye opioiderjik ve kannabinoiderjik sistemlerin aracılık ettiği gösterilmiştir (Almeida-Santos vd., 2015; Ferreira vd., 2017; Ferreira vd., 2019). Nöropatik ağrı sendromları içinde ise aripiprazol, trigeminal nevralji modelinde anlamlı düzeyde etkili bulunmuştur (Nakai vd., 2013). Ayrıca deneysel olarak vinkristin ile indüklenen nöropati modelinde 3 mg/kg dozda aripiprazolün nöroprotektif etkinlik gösterdiği bildirilirken (Khalilzadeh vd., 2020); başka bir çalışmada ise oksaliplatin ile indüklenen nöropati modelinde 10 mg/kg aripiprazolün antiallodinik aktivitesi sınırlı olarak gösterilmiş olmakla birlikte lokomotor aktivitede görülen düşüş sebebiyle yanlış pozitif olabileceği bildirilmiştir (Kinga vd., 2019). Bu çalışmaların her ikisinde de kemoterapötik ilaç ile indüklenen nöropati modelleri kullanılmış ve tek doza dayanan veriler elde edilmiş olup aripiprazolün nöropatik ağrı sendromlarında tedavide kullanılabilirliğine yönelik bir öneride bulunamamıştır. Ayrıca deneysel ortamda oluşturulan nöropati modellerinin patofizyolojilerinde farklılık gösterdiği bilinmektedir ve bir modelde etkili olan ajanların diğer bir modelde etkili olmayabileceği gösterilmiştir (Aley ve Levine, 2002; Jaggi ve Singh, 2010). Bunun dışında atipik antipsikotiklerin fibromiyaljide etkili olabileceğini öne süren çalışmalar mevcut olmakla birlikte (Calandre ve Rico-Villademoros, 2012) aripiprazolün klinikte veya deneysel ortamda fibromiyalji üzerinde etkinliğini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

Aripiprazol (Genveon, İstanbul, Türkiye), pregabalin (Lyrica, Pfizer), ketamin (Richter Pharma, Wels, Avusturya), ksilazin (Bioveta, Ankara, Türkiye), duloksetin hidroklorür (Cymbalta, Eli Lilly&Co.), rezerpin (Sigma-Aldrich).

3.2. Kullanılan Cihazlar

Elektronik von Frey Cihazı (Ugo Basile, No: 38450=004, Varese, İtalya), ultrasonik su banyosu (Heto, Allerod, Danimarka), Hassas Terazi (Ohaus, E12140, İsviçre), aktivite kafesi (Ugo Basile 47420, Varese, İtalya).

3.3. Deney Hayvanları

200-250 g ağırlığında Sprague-Dawley dişi sıçanlar kullanılmıştır. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsüne ayarlanmış 22 ± 1 °C sıcaklığındaki iyi havalandırılan odalarda barındırılan hayvanlar deneylerden birkaç gün önce deney yapılacak odaya alınarak deney ortamına alışmaları sağlanmıştır. Beslenmeleri amacıyla standart yem pelletleri ve çeşme suyu verilmiştir. Hayvan deneyleri için Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Komitesi (Karar No: 2020-53, 09.12.2020) tarafından Etik Kurul Onayı alınmıştır.

3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları

Kronik konstriksiyon hasarına (KKH) bağlı nöropati gelişiminin tespiti için tüm sıçanların cerrahi işlem öncesi mekanik (elektronik von Frey) ağrı eşikleri ölçülmüştür. Daha sonra cerrahi işlem ile KKH'ye bağlı nöropati modeli oluşturulmuştur. Bir grup SHAM kontrol grubu olarak kullanılmak üzere sinir hasarı oluşturulmadan yalnızca SHAM operasyonuna tabi tutulmuştur. Sinir hasarı oluşturulduktan ve SHAM operasyonundan 7 gün sonra mekanik eşikler tekrar ölçülmüş ve nöropati gelişiminin gözlenmediği sıçanlar deneye alınmamıştır. Aynı gün ilaç uygulamaları yapıp test yöntemleri uygulanarak ilaç etkinliği çalışmaları yapılmıştır. Aripiprazol çözücüsü olarak fizyolojik salin içinde çözündürülmüş %0,05'lik Tween 80 kullanılmıştır. Pregabalin çözücüsü olarak %8 DMSO:%50 PEG (1:1) ve duloksetin çözücüsü olarak %5 etanol, %5 Tween 80 ve %90 fizyolojik salin karışımı kullanılmıştır. Tüm ilaç uygulamaları intraperitoneal (*i.p.*) yolla yapılmıştır. Bu tez çalışmasında iki farklı model çalışılacak olması nedeniyle iki ayrı deney seti oluşturulmuştur.

İlk deney seti grupları nöropatik ağrı üzerine etkinlik araştırması için oluşturulmuş ve gruplara aşağıda belirtildiği şekilde uygulama yapılmıştır:

1. Sağlıklı kontrol grubu: Eşit hacim çözücü uygulaması
2. Nöropatik ağrı kontrol grubu: Eşit hacim çözücü uygulaması
3. Nöropatik ağrı test grubu: 1 mg/kg aripiprazol uygulaması
4. Nöropatik ağrı test grubu: 5 mg/kg aripiprazol uygulaması
5. Nöropatik ağrı test grubu: 10 mg/kg aripiprazol uygulaması
6. Nöropatik ağrı pozitif kontrol grubu: 30 mg/kg pregabalin uygulaması
7. Nöropatik ağrı kombinasyon grubu: etkili dozda (5 mg/kg) aripiprazol + 15 mg/kg pregabalin uygulaması

İkinci deney seti grupları fibromiyalji üzerine etkinlik araştırması için oluşturulmuş ve gruplara aşağıda belirtildiği şekilde uygulama yapılmıştır:

1. Sağlıklı kontrol grubu: Eşit hacim çözücü uygulaması
2. Fibromiyalji kontrol grubu: Eşit hacim çözücü uygulaması
3. Fibromiyalji test grubu 1: 1 mg/kg aripiprazol uygulaması
4. Fibromiyalji test grubu 2: 5 mg/kg aripiprazol uygulaması
5. Fibromiyalji test grubu 3: 10 mg/kg aripiprazol uygulaması
6. Fibromiyalji pozitif kontrol grubu: 30 mg/kg duloksetin uygulaması
7. Fibromiyalji kombinasyon grubu: etkili dozda (1 mg/kg) aripiprazol + 15 mg/kg duloksetin uygulaması

Lokomotor aktivitenin değerlendirilmesi için ayrıca dört grup oluşturulmuştur. Bu gruplara aşağıdaki uygulamalar yapıldıktan sonra aktivite kafesi deneyi uygulanmıştır:

1. Nöropatik ağrılı kontrol grubu: Eşit hacim çözücü uygulaması
2. Nöropatik ağrılı test grubu: Etkili dozda (5 mg/kg) aripiprazol uygulaması
3. Fibromiyalji kontrol grubu: Eşit hacim çözücü uygulaması

4. Fibromiyalji test grubu: Etkili dozda (1 mg/kg) aripiprazol uygulaması

3.5. Deneysel Yöntemler

3.5.1. Kronik konstriksiyon hasarı (KKH) ile indüklenen nöropatik ağrı modeli

1988 yılında Bennett ve Xie tarafından geliştirilen KKH modeli günümüzde periferik nöropati araştırmaları için en yaygın kullanılan deneysel modellerden biridir (Bennett ve Xie, 1988; Jaggi vd., 2011). Operasyon ve ilgili işlemler bu modele uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar intraperitoneal (*i.p.*) yolla uygulanan 90 mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin ile anesteziye alındıktan sonra (Riffel vd., 2016), hayvanların sağ biseps femoris kası üzerine kesi atılarak siyatik sinir açığa çıkarılmıştır. Bu sinire trifurkasyonun proksimalinde unilateral olarak 4/0 ipek katküt ile eşit aralıklarla yaklaşık 1 mm aralıklı dört gevşek düğüm atılmış ve düğümleri uygun pozisyonda tutabilmek için her bir düğüm üzerine ikinci bir düğüm daha atılmıştır. Düğümlerin epinöral vaskülerizasyonu engellemeyecek şekilde gevşek olmasına dikkat edilmiştir. Serbest kalan uçlar 1 mm kalacak şekilde kesilmiş ve siyatik sinir serbest bırakılmıştır. Kesi atılan bölge 4/0 ipek katküt ile dikilerek kapatıldıktan sonra iyot çözeltisi ile sterilize edilmiştir. Operasyon sonrası hayvanlar ayrı kafeslere alınarak anesteziden çıkana kadar dikkatlice gözlemlenmiş ve ilaç uygulamasından önce bir hafta nöropati gelişimi için dinlendirilmiştir. SHAM uygulaması yapılan hayvanlarda bu işlemler aynı şekilde tekrar edilmiş, ancak siyatik sinire ligasyon yapılmamıştır.

3.5.2. Rezerpin ile indüklenen fibromiyalji (RIF) modeli

2009 yılında Nagakura vd. tarafından geliştirilen RIF modeli, biyojenik amin depleasyonu sebebiyle fibromiyalji semptomlarının oluşturulmasında etkili olarak kabul görmüş ve fibromiyalji araştırmalarında sıklıkla kullanılan bir model haline gelmiştir. Belirtilen modele göre rezerpin, distile su ile %0,5 asetik asit konsantrasyonuna getirilen glasiyel asetik asitte çözündürülerek hazırlanmıştır. Sıçanlara 1 mg/kg dozda günde bir kez olmak üzere ardışık üç gün rezerpin uygulaması ense-sırt derisi üzerinden (*s.c.*) yapılmıştır (Nagakura vd., 2009). Uygulanan rezerpin günlük olarak hazırlanmıştır. Ayrı oluşturulan SHAM grubuna rezerpin içermeyen çözücü uygulaması yapılmıştır. Her bir uygulama sonrası hayvanlar kendi kafeslerinde barındırılmış ve son rezerpin uygulamasından sonra 5 gün boyunca fibromiyalji gelişimi için dinlendirilmiştir.

3.6. Ağrı Eşiklerinin Değerlendirilmesi

3.6.1. Elektronik von Frey cihazı – mekanik allodini

Mekanik uyarana karşı ağrı eşikleri, elektronik von Frey cihazı (Ugo Basile, No: 38450, Varese, İtalya) ile ölçülmüştür. Elektronik von Frey cihazı sensorü tüm kuvvet kapasitesi (1=1000gf) boyunca metal filament uç kullanarak sürekli bir kuvvet uygulaması sağlamakta ve hayvan tepkisini otomatik olarak kaydetmektedir. Mekanik allodini, mekanik stimülasyona tepki olarak sıçanın pençe geri çekme eşiğinin belirlenmesi ile değerlendirilmiştir. Her sıçan altı tel örgülü olan cihazın özel plastik kafeslerine yerleştirilmiş ve ortama alışmaları için ölçümler öncesi 15-30 dk arası keşfetme davranışı sonlanana dek bekletilmiştir (Bordet vd., 2008). Mekanik uyarı, çapı 0.5 mm olan paslanmaz çelik bir filament aracılığıyla hayvanın arka ayak pençesinin orta plantar yüzeyine dik olarak artan bir kuvvet ile uygulanmıştır. Pençe çekmenin gerçekleştiği güç (gram=gf) cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiştir. Birer dakika aralıklarla ardışık ortalama 5 ölçüm yapılmış ve her bir sıçan için geri çekme eşiği bu değerlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır (Terada vd., 2011). Pençe dokusunun hasar görmemesi için kuvvet kesme noktası (cut-off) 50 gf olarak belirlenmiştir (Berrocso vd., 2011; Thangamani vd., 2013).

Elektronik von Frey testinden elde edilen eşiklerden hareketle maksimum olası etkinin yüzdesi (% MPE) aşağıdaki formülden hareketle hesaplanmıştır (Vrinten vd., 2003):

$$\% MPE = \left[\frac{\text{ilaç sonrası ölçülen eşik} - \text{ilaç öncesi ölçülen eşik}}{\text{cut off değeri} - \text{ilaç öncesi ölçülen eşik}} \right] \times 100 \quad (3.1)$$

% MPE verisindeki yükselme antiallodinik aktivite olarak değerlendirilmiştir.

3.6.2. Aktivite kafesi

Spontan lokomotor aktiviteyi değerlendirmek için pleksiglas, kafes şeklinde olan aktivite kafesi isimli cihaz kullanılmıştır. Cihazın karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar tarafından üretilen kızıl ötesi ışınlar, hayvanın yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri ile kesintiye uğramakta ve kesintiler kaydedilmektedir (Marazioti vd., 2009). Nöropati modeli oluşturulmuş hayvanlara çözücü ve 5 mg/kg aripiprazol uygulanmış ve hayvanlar madde uygulanmasından 45 dk sonra aktivite kafesine alınmış ve 15 dk süreyle kayıt alınmıştır. Fibromiyalji modeli oluşturulan hayvan gruplarında ise çözücü ve 1

mg/kg aripiprazol uygulamasından 55 dk sonra aktivite kafesi ölçümü yapılmış ve 15 dk süreyle ölçüm alınmıştır.

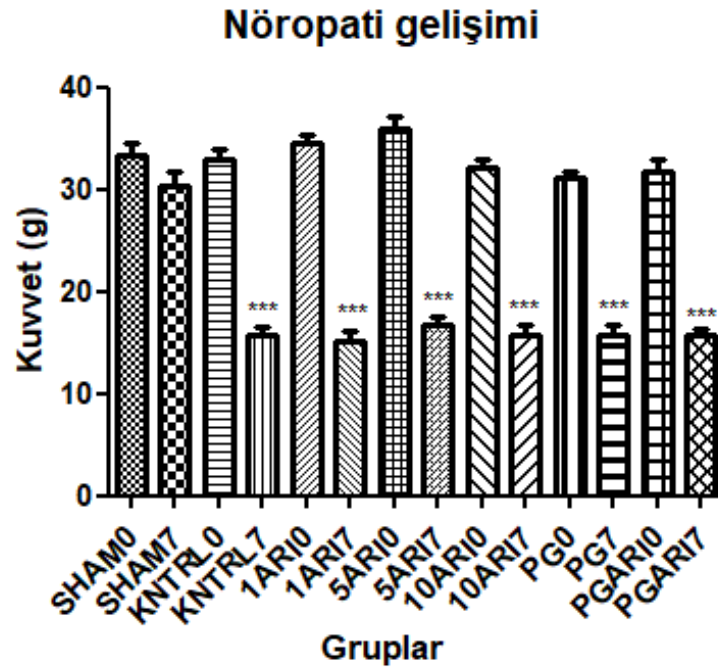
3.7. İstatistiksel Analiz

Hayvanlarda nöropati ve fibromiyalji gelişiminin değerlendirilmesi için tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey's HSD çoklu karşılaştırma testi; lokomotor aktivitenin istatistiksel değerlendirmesi için Student-t testi, etki değerlendirmeleri için çift-yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri uygulanmıştır. Tüm istatistiksel analiz sonuçları GraphPad Prism ver. 5.0 paket programı kullanılarak hesaplanmıştır. Tüm analiz sonuçları ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) olarak ifade edilmiş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak $P<0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR VE YORUM

4.1. Deneysel Nöropati Gelişimi

Şekil 4.1.'de görüldüğü üzere KKH modeli uygulanan gruplardan 0 ve 7. günlerde alınan ölçümlere göre mekanik uyarana karşı ağrı eşiklerinde anlamlı ($P<0.001$) bir düşüş gözlemlendi. SHAM grubunda ise anlamlı bir düşüş görülmedi.

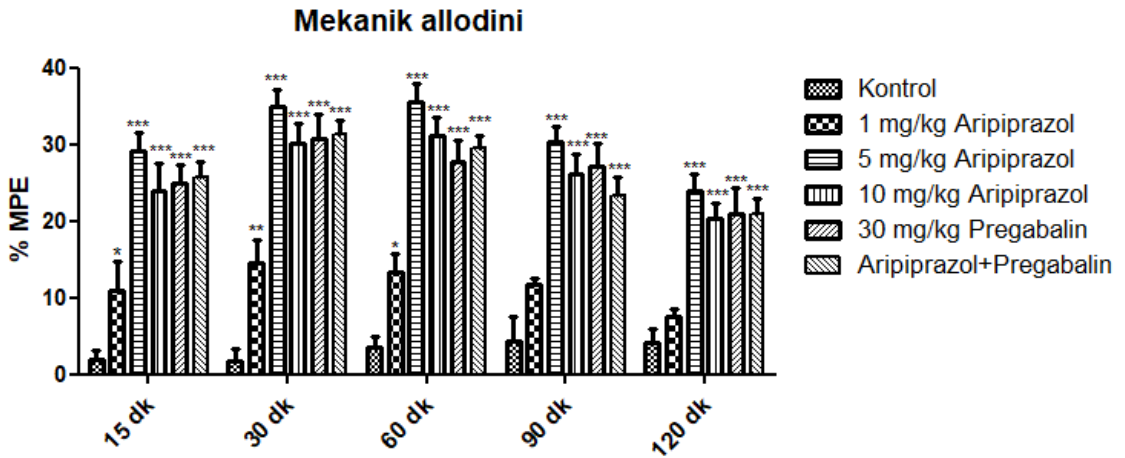


Şekil 4.1. Elektronik von Frey testinde deneysel nöropatik ağrı gelişimi.

KNTRL: Kontrol, ARI: Aripiprazol, PG: Pregabalin, PGARI: Pregabalin + Aripiprazol uygulanan gruplar. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) olarak verilmiştir. *** $P<0.001$; 0. güne göre anlamlı fark, tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey's HSD çoklu karşılaştırma testi uygulandı ($n=8$).

4.2. Nöropati Gruplarında Antiallodinik Aktivitenin Değerlendirilmesi

Şekil 4.2.'de 1, 5 ve 10 mg/kg aripiprazol (*i.p.*), 30 mg/kg pregabalin (*i.p.*) ve 2.5 mg/kg aripiprazol ve 15 mg/kg pregabalin kombinasyonu (*i.p.*) uygulanan nöropatik ağrı gruplarının elektronik von Frey testi ile ölçülen mekanik ağrı eşiklerinden hareketle hesaplanan % MPE değerlerinin 15-120 dk aralığında değişimi görülmektedir. 1 mg/kg aripiprazol uygulanan grubun % MPE değerleri çözücü uygulanan kontrol grubu ile kıyaslandığında 90 ve 120 dakikalarda anlamlı bir fark görülmezken, 30 dakikada $P<0.01$, 15 ve 60 dakikada ise $P<0.05$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi. 5 ve 10 mg/kg aripiprazol uygulanan grupların % MPE değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm dakikalarda $P<0.001$ düzeyinde anlamlı bir artış gösterdikleri belirlendi. 30 mg/kg pregabalin uygulanan grup ile kontrol grubunun % MPE değerleri kıyaslandığında ise pregabalin uygulamasının tüm dakikalarda $P<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi. 2.5 mg/kg aripiprazol ile 15 mg/kg pregabalin (*i.p.*) kombinasyonu uygulanan grup ile kontrol grubunun % MPE değerleri karşılaştırıldığında tüm zaman aralıklarında $P<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi.

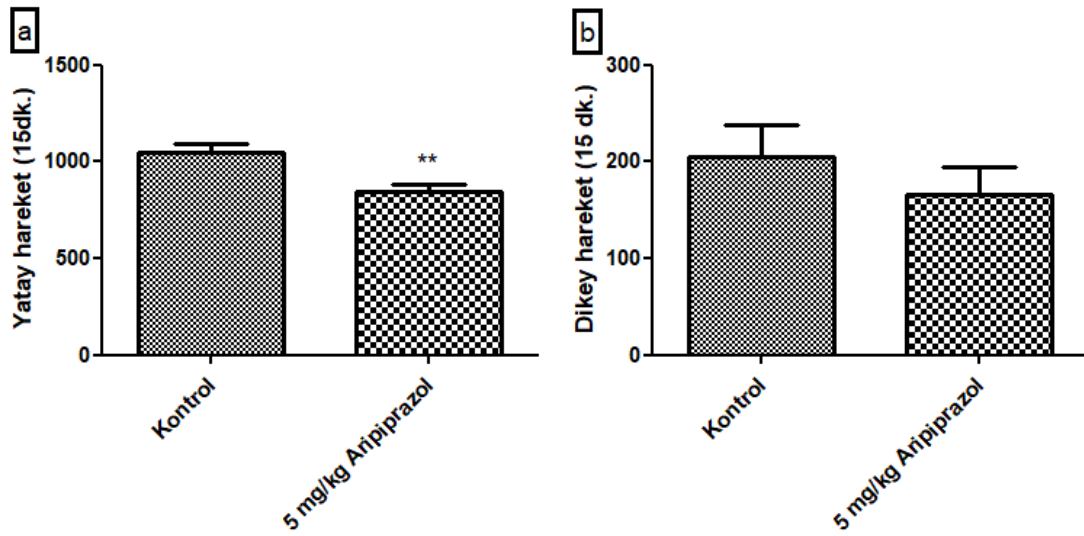


Şekil 4.2. Aripiprazolün nöropatili gruplardaki antiallodinik etkisinin değerlendirilmesi.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; kontrol grubuna göre anlamlılık. Ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) değerleri kullanılarak çift-yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulandı ($n=8$).

4.3. Nöropati Gruplarında Aripiprazolün Lokomotor Aktivite Üzerine Etkisi

Şekil 4.3.'te nöropatik ağrı gruplarında etkisi gösterilen 5 mg/kg aripiprazolün aktivite kafesi deneylerinde lokomotor aktivite üzerine etkisi görülmektedir. 5 mg/kg aripiprazol uygulamasının lokomotor aktiviteyi işaret eden yatay (a) hareketlerde $P<0.01$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği belirlenirken dikey (b) hareketlerde anlamlı bir fark saptanmadı.

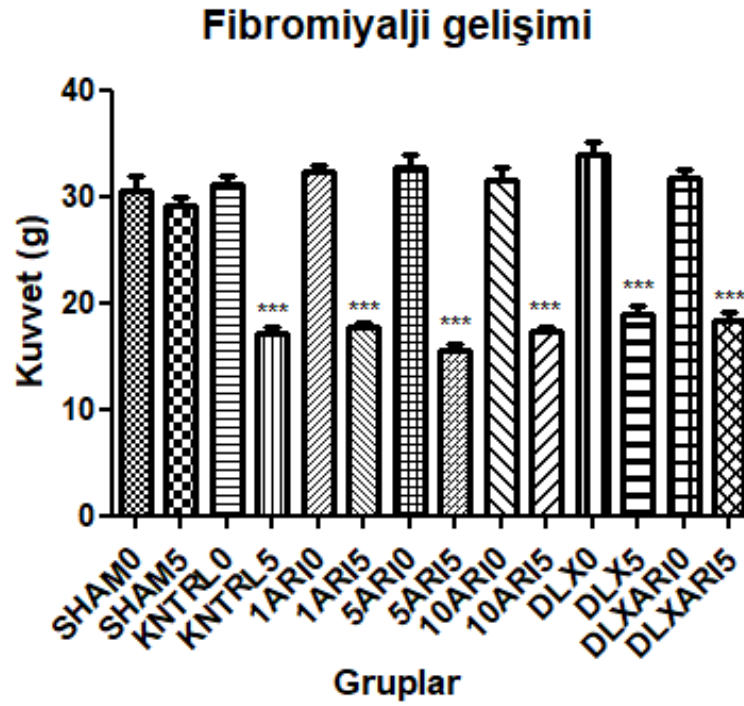


Şekil 4.3. 5 mg/kg aripiprazolün nöropatik ağrı gruplarında lokomotor aktivite üzerine etkisi.

** $P<0.01$; Kontrol grubuna göre anlamlılık. Ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) değerleri kullanılarak Student-t testi uygulandı ($n=8$).

4.4. Deneysel Fibromiyalji Gelişimi

Şekil 4.4.'te görüldüğü üzere rezepinle indüklenen fibromiyalji modeli uygulanan gruplardan 0 ve 5. günlerde alınan ölçümlere göre mekanik uyarana karşı ağrı eşiklerinde anlamlı ($P<0.001$) bir düşüş gözlenmiştir. Rezerpin uygulanmayan ancak çözücü uygulaması yapılan SHAM grubunda ise anlamlı bir düşüş görülmedi.

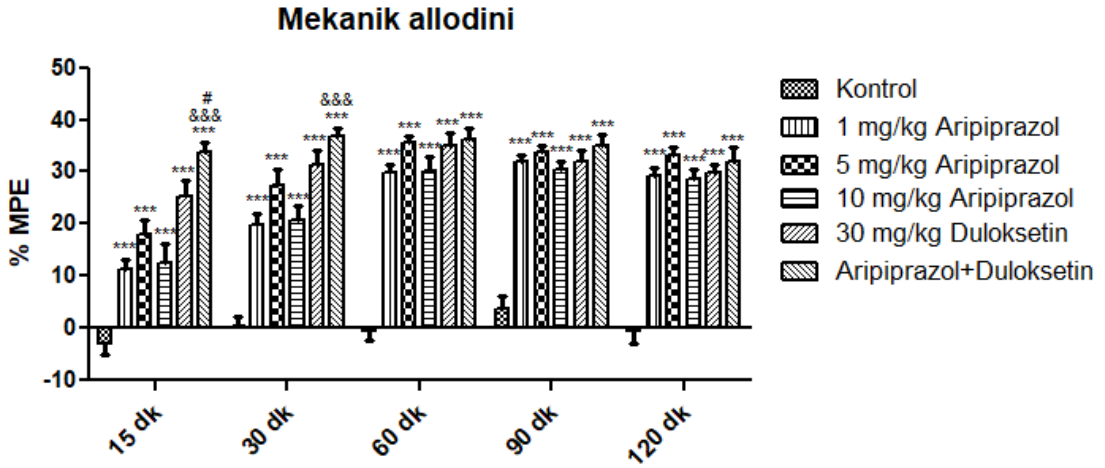


Şekil 4.4. Elektronik von Frey testinde deneysel fibromiyalji gelişimi.

KNTRL: Kontrol, ARI: Aripiprazol, DLX: Duloksetin, DLXARI: Duloksetin + Aripiprazol uygulanan gruplar. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) olarak verilmiştir. *** $P<0.001$; 0. güne göre anlamlı fark, tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey's HSD çoklu karşılaştırma testi uygulandı ($n=8$).

4.5. Fibromiyalji Gruplarında Antiallodinik Aktivitenin Değerlendirilmesi

Şekil 4.5'te 1, 5 ve 10 mg/kg aripiprazol (*i.p.*), 30 mg/kg duloksetin (*i.p.*) ve 0.5 mg/kg aripiprazol ve 15 mg/kg duloksetin kombinasyonu (*i.p.*) uygulanan fibromiyalji gruplarının elektronik von Frey testi ile ölçülen mekanik allodini eşiklerinden hareketle hesaplanan % MPE değerlerinin 15-120 dk aralığında değişimi görülmektedir. 1, 5 ve 10 mg/kg aripiprazol uygulanan tüm grupların % MPE değerleri çözücü uygulanan kontrol grubu ile kıyaslandığında ölçüm yapılan tüm zaman aralıklarında $P<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdikleri belirlendi. 30 mg/kg duloksetin uygulanan grup ile kontrol grubunun % MPE değerleri kıyaslandığında ise duloksetin uygulamasının da tüm zaman aralıklarında $P<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi. 0.5 mg/kg aripiprazol ile 15 mg/kg duloksetin (*i.p.*) kombinasyonu uygulanan grup ile kontrol grubunun % MPE değerleri karşılaştırıldığında tüm zaman aralıklarında $P<0.001$ düzeyinde; 15 dakikada ise 30 mg/kg duloksetin grubuna göre $P<0.05$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi. Ayrıca aripiprazol ve duloksetinin birlikte uygulandığı kombinasyon grubu ile 1 mg/kg aripiprazol grubunun % MPE değerleri kıyaslandığında 15 ve 30 dakikalarda $P<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi.

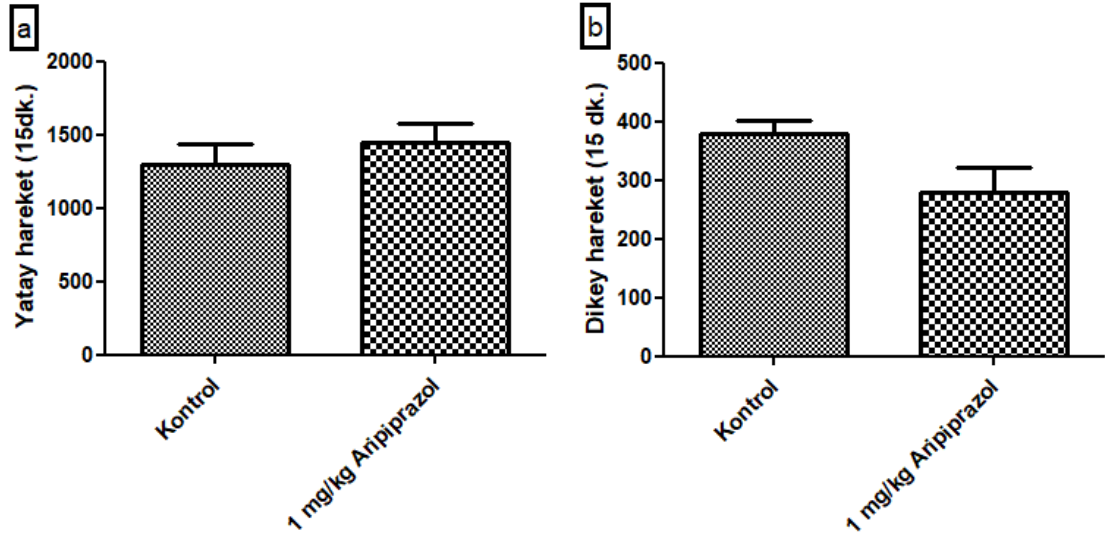


Şekil 4.5. Aripiprazolün fibromiyalji gruplarındaki antiallodinik etkisinin değerlendirilmesi.

*** $P<0.001$; kontrol grubuna göre anlamlılık, # $P<0.05$; 30 mg/kg duloksetin grubuna göre anlamlılık, &&& $P<0.001$; 1 mg/kg aripiprazol grubuna göre anlamlılık. Ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) değerleri kullanılarak çift-yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulandı ($n=8$).

4.6. Fibromiyalji Gruplarında Aripiprazolün Lokomotor Aktivite Üzerine Etkisi

Şekil 4.6.'da fibromiyalji gruplarında etkisi gösterilen 1 mg/kg aripiprazolün aktivite kafesi deneylerinde lokomotor aktivite üzerine etkisi görülmektedir. 1 mg/kg aripiprazolün uygulamasının lokomotor aktiviteyi işaret eden yatay (a) ve dikey (b) hareketlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı belirlendi.



Şekil 4.6. 1 mg/kg aripiprazolün fibromiyalji gruplarında lokomotor aktivite üzerine etkisi.

Ortalama $\pm$ standart hata (S.H.) değerleri kullanılarak Student-t testi uygulandı ($n=8$).

5. TARTIŞMA

Periferik sinir hasarına bağlı olarak gelişen nöropatik ağrı üzerine etkili yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi için birçok deneysel model bulunmaktadır. Bu modeller ile nöropatik ağrının tipik göstergesi olan allodini ve hiperaljezi geliştirebilmekte ve çeşitli test yöntemleri ile deney hayvanlarının mekanik, termal ve kimyasal uyarılar ile oluşturulan ağrı yanıtları ölçülebilmektedir (Xie, 2011). Bu tez çalışmasında mevcut modellerden güvenilir ve kolay tekrarlanabilir bir model olan siyatik sinirin tek taraflı gevşek ligasyonu ile periferik mononöropati gelişimi sağlayan KKH modeli tercih edilmiştir. Bu model klinikte nöropatik ağrıyı yakın derecede taklit edebilmesi ve etkili olabilecek ilaçlara dair güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle deneysel çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir (Challa, 2015; Jaggi vd., 2011). KKH modelinde farklı düzeylerde olmakla birlikte tüm sinir liflerinde (A β -, A δ - ve C-lifleri) meydana gelen azalmaya bağlı olarak ağrı davranışları gözlenmektedir (Challa, 2015). Modelin uygulanmasının ardından bir hafta sonra mekanik allodini gibi davranışsal değişikliklerin geliştiği ve bir aydan uzun süre boyunca ağrı davranışlarının devam ettiği bildirilmektedir (Bennett ve Xie, 1988). Nitekim bu tez çalışmasında SHAM grubu hariç tüm hayvanlarda operasyon sonrası 7. günde mekanik uyarana karşı eşiklerin düştüğü ve nöropatik ağrıyı işaret eden mekanik allodini geliştiği elektronik von Frey testi kullanılarak belirlenmiştir. Elektronik von Frey testinde, hayvanların ligasyon yapılan tarafında siyatik sinirin innerve ettiği pençeye cihaz aracılığı ile artan bir kuvvet uygulanması sonucu pençe çekme hareketinin ne kadar sürede gerçekleştiği ve kaç g kuvvete karşı gerçekleştiği ölçülerek mekanik allodini seviyesi belirlenmekte (Whiteside vd., 2004) ve antiallodinik etkinin değerlendirilmesi ile nöropatik ağrı üzerine olası etki yorumlanmaktadır (Waszkielewicz vd., 2011). Bu tez çalışmasında sistemik olarak 1, 5 ve 10 mg/kg aripiprazol (*i.p.*) uygulaması yapılmış ve uygulanan dozların farklı zaman aralıklarında antiallodinik etki gösterdiği saptanmıştır. Aripiprazol etkinliği 15-120 dakika aralığında olacak şekilde zamana bağlı olarak değerlendirilmiştir. Aripiprazol etkisinin 15. dakikada başladığı göz önünde bulundurulduğunda etki başlangıç süresinin hızlı olduğu söylenebilir. Ayrıca en düşük doz olan 1 mg/kg haricinde diğer dozlarla oluşan etkinin 120 dakika süresince anlamlı düzeyde ($P<0.001$) devam ettiği görülmektedir. Buradan hareketle de aripiprazol etkisinin minimum 2 saat sürdüğü ve uzun etkili olduğu sonucuna varılabilir. Çalışmada kullanılan dozlar içinde nöropatik ağrı gruplarında en yüksek etkiye 5 mg/kg doz ile ulaşılmıştır. Burada en yüksek doz olan 10 mg/kg dozda görülen

etkinin 5 mg/kg doza göre artışı öngörülürken bir düşüş gözlenmesi dikkat çekmektedir. Benzer durum RIF modeli oluşturulan deney gruplarında da oluşmuştur. Dolayısıyla dikkat çekici bu durum RIF modeli test sonuçları ile birlikte aşağıda tartışılmıştır. Ayrıca çalışmada aripiprazol etkinliği, nöropatik ağrıda klinikte yaygın olarak kullanılan pregabalin etkinliği ile karşılaştırılmıştır (Colloca vd., 2017). Etkinliği en yüksek bulunan dozda, 5 mg/kg, aripiprazol etkisinin, 30 mg/kg pregabalin etkisinden görece yüksek olduğu görülmekle birlikte, pregabalin etkisinin 10 mg/kg aripiprazol etkinliği ile benzer seviyelerde devam ettiği gözlenmiştir. Aripiprazol ile pregabalinin etki başlangıç süresi ve etki devamlılık süresinin de efikasiteleri gibi benzer düzeylerde olduğu görülmektedir. Pregabalin, Ca^{2+} kanallarının $\alpha\delta$ -altbirimine bağlanarak etkisini gösteren ve klinikte nöropatik ağrı olgularında sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte sık sık baş dönmesi, somnolans ve kilo artışına sebep olabilmekte ve suistimal riski bulunmaktadır (Evoy vd., 2017; Gajraj, 2007). Ayrıca pregabalinin bazı hastalarda tedavide yetersiz kalması sonucu ilaca devam edilmediği gösterilmiştir (Wettermark vd., 2014). Bu ve benzeri durumlarda tedaviye farklı etki mekanizmasına sahip ilaçların eklenmesi ile ilaçların etkin dozlarından daha düşük dozları kullanılarak doza bağlı yan etki riskinin azaltılması yanında farklı mekanizmaların da hedeflenerek daha etkin bir tedavi sağlanması bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır (Jackson, 2006). Bu bağlamda en etkili doz olan 5 mg/kg aripiprazolün yarı dozu olan 2.5 mg/kg ve kullanılan pregabalin dozunun yarısı olan 15 mg/kg dozlarının kombine uygulaması yapılmıştır. Bu uygulama sonucunda etkinin referans ilaç olan 30 mg/kg pregabalin etkisine benzer düzeyde olduğu gözlenmiştir. Buradan hareketle aripiprazol ile pregabalin kombinasyonunun aditif etki benzeri bir sinerjizma gösterdiği söylenebilir. Aripiprazol-pregabalin kombinasyonu, nöropatik ağrı yollarında ağrının giderilmesine aracılık eden yollarda farklı mekanizmaları tetikleyerek daha etkin ve seçici bir tedavi sağlayabilir ve daha düşük dozlar kullanıldığından çeşitli yan etki ve tolerabilite problemlerinin önüne geçilebilir. Nitekim literatürde iki ilacın kombine kullanımında yan etkilerinin azaldığını bildiren vaka raporu mevcuttur (De Berardis vd., 2013). SSS'ne etkili ilaçların güvenilirliğini değerlendirmek için lokomotor aktivitenin de değerlendirilmesi gerekmektedir (Porsolt vd., 2002). Bu nedenle etkinliğin gözlemlendiği dozda (5 mg/kg) lokomasyonun ne şekilde etkilendiğinin belirlenmesi amacıyla aktivite kafesi deneyi yapılmıştır. Aktivite kafesinde hayvanların yatay ve dikey hareketleri belirli bir zaman aralığında ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Hayvanların sergilediği yatay

hareketler daha çok lokomotor aktivite ile ilişkilendirilirken dikey hareketler keşif davranışını belirtmektedir (Palenicek vd., 2005; Tedeschi vd., 1964). Deney koşullarında 5 mg/kg dozda dikey hareketlerde belirgin bir değişiklik görülmemekle beraber yatay hareketlerde bir düşüş gözlenmiştir. Aripiprazolün, yatay hareketlerden hareketle lokomotor aktivite üzerinde gösterdiği bu düşüş, aripiprazolün literatürlerde yer alan doza-bağımlı olarak postsinaptik D₂-reseptör blokajını artırması bilgisi ile ilişkilendirilmiştir (Ingman vd., 2006). Gözlenen bu düşüş, aripiprazolün antiallodinik aktivitesinin lokomotor aktivitede düşüşe bağlı olup olmadığı sorusunu akla getirirse de aripiprazolün fibromiyalji gruplarındaki etkinliği ve düşük dozda lokomotor aktivitede düşüş sağlamaması, bu etkinin yalnızca bir yan etki olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Nitekim aripiprazolün lokomotor aktivite üzerindeki etkisine yönelik deneysel veriler farklılık göstermekte ve aripiprazol benzer dozlarda lokomotor aktivitede çelişkili sonuçlar verebilmektedir. Aripiprazolün parsiyel agonist olduğu ve parsiyel agonistik etkinin, ortamdaki ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak değişebileceği göz önünde bulundurulduğunda bu durum şaşırtıcı değildir. Çalışmalar 0.1-10 mg/kg dozlarda aripiprazolün motor koordinasyonu bozmadığını ve bazal lokomasyon üzerinde etkisiz olduğunu göstermektedir (Almeida-Santos vd., 2014; Viana vd., 2013). Ayrıca aripiprazolün lokomotor aktivite üzerinde düşüş sağladığını bildiren diğer çalışmalar da tek doz uygulama sonrasında doza-bağımlı olarak lokomotor aktivitenin azalabildiğini, ancak tedavi devam ettiğinde bu düşüşün kaybolduğunu bildirmektedir (Burda vd., 2011). Dolayısıyla, nöropatik ağrının giderilmesi amacıyla aripiprazol uygulamasının tekrarlı uygulamaya bağlı olduğu durumda lokomotor aktivitedeki düşüş gözlene dahi bu yan etkinin geri döneceği, dolayısıyla göz ardı edilebileceği düşünülmektedir.

Fibromiyaljide görülen yaygın ağrının, SSS'deki ağrı işleme süreçlerinde meydana gelen değişimlerden kaynaklandığı ve tespit edilebilir bir nosiseptif kaynağa bağlı olmaması sebebiyle nöropatik ağrıdan ayrıldığı düşünülmektedir (Nagakura vd., 2012). Fibromiyalji tedavisinde etkili olabilecek yeni ilaç adaylarının geliştirilebilmesi ve fibromiyaljinin altında yatan mekanizmaların araştırılması için de deneysel modeller önem taşımaktadır. Ancak fibromiyaljide, altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamadığından deneysel olarak taklit edilmesi kolay olmamaktadır (Sluka, 2009). Bu tez çalışmasında deneysel fibromiyalji modelinin oluşturulması için geçerliliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan RIF modeli kullanılmıştır (Blasco-Serra vd., 2015; Nagakura vd., 2019). RIF modeli; 5-HT, noradrenalin ve dopamin gibi biyojenik

aminlerin deplesyonunu sağlayarak fibromiyaljinin kronik yaygın ağrı, hiperaljezi-allodini ve depresif semptomlarını oluşturmaktadır (Nagakura vd., 2009). Modelde biyojenik aminlerinin deplesyonunu sağlaması amacıyla uygulanan rezerpin; veziküler monoamin taşıyıcılarını geri-dönüşsüz olarak inhibe ederek intraselüler veziküllerde depolanan monoamin depolarının boşalmasını sağlamakta ve dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik reseptörlerde sensitizasyon oluşturmaktadır (Fleming, 1962; Friedman vd., 1979; Schuldiner vd., 1995). Nitekim modelin önerdiği gibi son rezerpin uygulamasını takiben 5. günde elektronik von Frey testi ile yapılan ölçümler sonucu, SHAM grubu dışındaki tüm hayvanların mekanik uyarana karşı ağrı eşiklerinin anlamlı düzeyde düştüğü ve mekanik allodini geliştiği görülmüştür. Mekanik allodini, fibromiyaljinin yaygın bir semptomu olup sıklıkla deneysel fibromiyalji çalışmalarında değerlendirilen bir parametredir (Nagakura vd., 2009). RIF modeli geliştirilen hayvanlara 1, 5 ve 10 mg/kg dozda aripiprazol (*i.p.*) uygulaması yapılmıştır. Uygulanan üç dozda etkinin 15. dakikada başlayıp giderek artan şekilde devam ettiği ve 120. dakikada benzer seviyelere ulaştığı gözlenmiştir. Fakat 5 mg/kg aripiprazolün 15. dakikada başlayan ve devam eden etkinliğinin tüm zaman aralıklarında yüksek doz olan 10 mg/kg aripiprazol dozu dahil diğer dozlardan daha yüksek seyrettiği dikkat çekmiştir. Bununla birlikte gözlenen etkinin referans ilaç olarak kullanılan 30 mg/kg duloksetin etkinliği ile benzer seviyelerde olduğu görülmektedir. Duloksetin sıklıkla majör depresif bozukluk, nöropatik ağrı ve fibromiyalji sendromlarında kullanılan potent bir 5-HT ve NA geri-alım inhibitörüdür (Knadler vd., 2011). Nöropatik ağrı gruplarında olduğu gibi fibromiyalji gruplarında da daha düşük dozda benzer etkinin oluşup oluşmayacağının gözlenebilmesi için bir kombinasyon grubu oluşturulmuştur. Ancak nöropatik ağrı gruplarında 60. dakikada etkisini kaybettiği görülen 1 mg/kg aripiprazolün fibromiyalji gruplarında etkisinin, 15. dakikadan 120. dakikaya kadar giderek artan şekilde ve yeterli düzeyde devam ettiği gözlenmiş; bu sebeple fibromiyalji gruplarında hem kombinasyon grubu hem de lokomotor aktivitenin değerlendirilmesi için, düşük dozun olması nedeniyle 1 mg/kg doz baz alınmıştır. Nitekim tedavide özellikle belirgin yan etki profiline sahip ilaçların minimum dozda maksimum etki göstermesinin bir avantaj olduğu bilinmektedir. Ayrıca, D₂-reseptör işgaline bağlı olarak yan etkilerin arttığı ve genel olarak düşük dozların yan etkiler açısından daha güvenilir olduğu bilinmektedir (Kapur vd., 2000). Kombinasyon grubuna etkili kabul edilen 1 mg/kg dozun yarısı olan 0.5 mg/kg aripiprazol ve 15 mg/kg duloksetin kombine uygulaması yapılmıştır. Kombinasyon

grubunun sonuçlarına bakıldığında 30. dakikadan sonra etkinin 30 mg/kg duloksetin ve 5 mg/kg aripiprazol grupları ile benzer seviyelerde devam ettiği görülmekle birlikte ilk 15-30 dakika içinde kombinasyon etkinliğinin hem 5 mg/kg aripiprazole, hem de 30 mg/kg duloksetine göre çok daha yüksek seyrettiği dikkat çekmektedir. Fibromiyalji gruplarında maksimum etkiye ulaşma süresinin kombinasyon grubunda ilk 15 dakika, diğer gruplarda ise 30 dakika olduğu görülmektedir. Kombinasyon uygulaması 15 ve 30. dakikalarda fibromiyalji gruplarında etkili bulunan en düşük doz olan 1 mg/kg aripiprazol grubuna göre de anlamlı düzeyde farklılık ($P<0.001$) sağlamıştır. Dolayısıyla kombinasyon grubunun daha düşük dozlarda benzer düzeyde etki oluşturabilmesi yanında hızlı etki göstermesi de bir avantaj sağlayabilir. Ayrıca literatürde aripiprazol ve duloksetin kombinasyonunun herhangi bir etkileşme göstermediği (Hendset vd., 2010), birbirlerinin yan etkilerini önleyebildikleri (Luo vd., 2019) ve birbirlerinin etkilerini artırabildikleri (Pridmore vd., 2021; Sheffrin vd., 2009) bildirilmiştir. RIF modeli oluşturulan hayvanlarda 1 mg/kg aripiprazolün lokomotor aktivite üzerine etkisinin değerlendirilmesi için aktivite kafesi deneyi uygulanmıştır. Bu deneyin sonuçlarına göre nöropati gruplarından farklı olarak RIF modeli uygulanan hayvanlarda yatay ve dikey hareketlilikte anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bunun sebebinin aripiprazol dozunun RIF modeli bu deney grubunda düşürülmesine bağlı olarak D₂-reseptör işgalinin azalması olduğu düşünülmektedir. Ancak aripiprazolün 1 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarda farklı fizyolojik olayları etkiliyor olması ve/veya oluşturulan modellerde farklılık gösteren patofizyolojik zeminlerden kaynaklı olarak ilaç etkinliğinin bu noktada değişiyor olması da mümkün olabilir.

Aripiprazolün RIF modeli uygulanan hayvanlarda, KKH modeli uygulanan hayvanlara göre daha düşük dozda etkili olması dikkat çekmiştir. KKH modeli belirgin bir nörodejenerasyona, RIF modeli ise monoamin deplesyonuna dayanan farklı patofizyolojiler içermektedir (Nagakura vd., 2012). Rezerpin ile dopamin reseptörlerinde sensitivite oluşmasını takiben ekzojen dopamin agonistlerinin daha fazla postsinaptik dopamin reseptörünü aktive edebildiği bildirilmiştir (Fujikawa vd., 1996). Nitekim kullanılan modelde rezerpin büyük olasılıkla dopaminerjik reseptörleri sensitize etmiştir. Dolayısıyla aripiprazol etkisinin fibromiyalji gruplarında daha düşük dozda başlaması şaşırtıcı değildir. Ancak her iki modelde de belli bir dozun üzerine çıkıldığında etkide düşüş görülmesi dikkat çekmiştir. Aripiprazolün D₂/D₃ ve 5-HT_{1A}-reseptörler üzerinde parsiyel agonistik etki gösterdiği bilinmektedir (Shapiro vd., 2003). Parsiyel agonist

terimi, belli bir reseptör için tam agoniste kıyasla daha az efikasite gösteren agonistler için kullanılmaktadır ve bu ilaçların çan şeklinde doz-yanıt eğrileri oluşturdıkları bilinmektedir (Ghosh vd., 1998; Kayaalp, 2012; Rovati ve Nicosia, 1994). Aripiprazol ile elde ettiğimiz çan şeklindeki doz-yanıt eğrisi bu bilgilere uygun gözükmektedir. Bazı antipsikotik ilaçların çan şeklinde doz-yanıt eğrisi oluşturmaya yönelik bir hipotez öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre belli bir dozun üzerine çıkıldığında etkide düşüş görülmesinin sebebi dopaminerjik otoresseptörler tarafından sağlanan negatif geribildirim mekanizmasının etkileri olması ve bu etkinin postsinaptik D₂ antagonizmasının önüne geçmesidir (Kohno vd., 2020). Bilindiği gibi dopaminerjik D₂-reseptörler, otoresseptör özellikte olup dopaminerjik transmisyonu düzenlemektedir (Ford, 2014). Parsiyel agonistler, endojen reseptör aktivasyonu düzeyine bağlı olarak agonist veya antagonist gibi davranabilirler (Burris vd., 2002). Aripiprazolün diğer parsiyel agonistlere kıyasla intrinsik aktivitesinin düşük olduğu, dolayısıyla antagonistik aktivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Tadori vd., 2005). Ayrıca aripiprazolün presinaptik D₂ reseptörlerde agonist, postsinaptik D₂ reseptörlerde ise antagonist olarak davrandığı bildirilmiştir (Tuplin ve Holahan, 2017). Aynı mekanizma 5-HT_{1A}-otoreseptörler için de öne sürülmüştür (Terao vd., 2020). Potent 5-HT_{1A} parsiyel agonistlerinin, 5-HT_{1A}-otoreseptörlerini desensitize edebildikleri ve aripiprazolün 5-HT_{1A} reseptörü üzerinde güçlü bir parsiyel agonistik etkisi olduğu bilinmektedir (Jordan vd., 2002; Sim-Selley vd., 2000). Bu bilgiler ışığında yüksek dozda aripiprazol etkisindeki düşüşün sebebi, belli bir dozun üzerine çıkıldığında D₂-otoreseptörlerin ve/veya 5-HT_{1A}-otoreseptörlerin negatif geribildirim ile artmış olan dopaminerjik veya serotonerjik transmisyonun önüne geçmesi de olabilir. Nitekim D₂ ve 5-HT_{1A} otoresseptörlerin ağrı kontrolünde rol aldığı düşünüldüğünde (Cobacho vd., 2014; Mico vd., 2006) aripiprazol, antiallodinik etkisini bu mekanizmalar üzerinden gösteriyor olabilir. Ayrıca 5 mg/kg dozun üzerine çıkıldığında etkinliğin azalması, deneysel koşullarımızda etkin aripiprazol dozunun etki yöresinde doygunluğa ulaştığını veya doz yükseldikçe antiallodinik mekanizmaların yanı sıra bu mekanizmaları baskılayacak farklı fizyolojik olayları da etkilemiş olabileceğini ve etkin konsantrasyonun üstündeki dozlarda ağrı oluşumuna neden olabilecek yolları harekete geçirdiğini de akla getirebilir. Çan şeklindeki doz-cevap eğrisinin inhibitör ve stimülatör bileşenler içeren ilaçlarla gözlenebildiği ve dopamin etkisinin de spinal düzeyde lokal konsantrasyona bağlı olarak pronosiseptif veya antinosiseptif yönde değişebileceği bildirilmiştir (Paulus ve Trenkwalder, 2006; Rovati ve Nicosia, 1994).

Nitekim literatürde aripiprazol ile indüklenen çeşitli ağrı durumlarını bildiren az sayıda vaka raporu mevcuttur (Acehan vd., 2019; Kutlu ve Özek Erkuran, 2017).

Sonuç olarak aripiprazolün hem nöropatik ağrı hem de fibromiyaljide ağrının giderilmesinde kullanılabileceği ve tedavide kendine yeni bir endikasyon alanı bulabileceği; ayrıca monoterapinin yetersiz kaldığı veya çeşitli sebeplerle tercih edilmediği durumlarda mevcut tedavilere eklenebilecek adjuvan bir ilaç olarak da fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması, düşük dozlarda yan etkiler bakımından güvenli olduğu gösterilmiş bir antipsikotik ilaç olan aripiprazolün fibromiyalji sendromunda ağrı kontrolü sağladığını göstermesi açısından bir ilktir. Bu tez çalışmasında, KKH modeli kullanılarak nöropati ve RIF modeli kullanılarak fibromiyalji geliştirilmiş sıçanlara 1, 5 ve 10 mg/kg aripiprazol (*i.p.*) uygulaması yapılmış ve her iki modelde de aripiprazol, model oluşumu sonrası düştüğü gösterilen mekanik uyarana karşı ağrı eşiğini yükselterek antiallodinik etki göstermiştir. Aripiprazol, KKH modelinde etkili bulunan 5 mg/kg dozda lokomotor aktivitede düşüşe sebep olmakla birlikte, RIF modelinde etkili bulunan 1 mg/kg dozda lokomotor aktiviteyi değiştirmemiştir. Aripiprazol etkisinin her iki modelde de klinikte kullanılan pregabalin ve duloksetin etkileri ile benzer düzeylerde olduğu bulunmuştur. Kombinasyon gruplarından elde edilen veriler, aripiprazolün hem pregabalin ile hem de duloksetin ile kombine edilmesi durumunda sırasıyla nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavilerinde ağrı yönetiminde adjuvan olarak da kıymetli olabileceğini göstermektedir.

Bu verilerden hareketle aripiprazolün nöropatik ağrı ve fibromiyalji sendromlarında ağrı yönetiminde tek başına veya farklı mekanizmaların tetiklenmesi ile çok hedefli ve daha etkin tedaviye olanak sağlayacak şekilde mevcut ilaçlara ek olarak kullanılabilme potansiyeli olduğu söylenebilir. Ayrıca aripiprazol, klinikte kullanılmakta olduğu şizofreni, şizoafektif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi rahatsızlıkların yanında nöropatik ağrı veya fibromiyalji teşhisi de olan hastalarda tedavide tercih edilme sebebi olabilir. Aripiprazolün bu rahatsızlıklardaki etkisinin desteklenmesi ve etki mekanizmasının aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar yeni tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunacak preklinik veriler sunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abed, A., Khoshnoud, M.J., Taghian, M., Aliasgharzadeh, M., ve Mesdaghinia, A. (2017). Quetiapine reverses paclitaxel-induced neuropathic pain in mice: role of alpha2- adrenergic receptors. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(11), 1182–1188.
- Ablin, K., ve Clauw, D.J. (2009). From fibrositis to functional somatic syndromes to a bell-shaped curve of pain and sensory sensitivity: Evolution of a clinical construct. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35(2), 233-251.
- Acehan, T., Çelen, Ç., Çöp, E., Üneri, Ö.Ş. (2019). Aripiprazole induced muscular and skeletal pains: a case report. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 29, 450.
- Ackenheil, M. (1998). Genetics and pathophysiology of affective disorders: Relationship to fibromyalgia. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 57(2), S5-S7.
- Adams, E.H., McElroy, H.J., Udall, M., Masters, E.T., Mann, R. M., Schaefer, C.P., Cappelleri, J.C., Clair, A.G., Hopps, M., Daniel, S.R., Mease, P., Silverman, S.L., Staud, R. (2016). Progression of fibromyalgia: Results from a 2-year observational fibromyalgia and chronic pain study in the US. *Journal of Pain Research*, 9, 325-336.
- Aley, K.O. ve Levine, J.D. (2002). Different peripheral mechanisms mediate enhanced nociception in metabolic/toxic and traumatic painful peripheral neuropathies in the rat. *Neuroscience*, 111(2), 389–397.
- Almanza, A., Simón-Arceo, K., Coffeen, U., Fuentes-García, R., Contreras, B., Pellicer, F., ve Mercado, F. (2015). A D2-like receptor family agonist produces analgesia in mechanonociception but not in thermonociception at the spinal cord level in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 137, 119–125.
- Almeida-Santos, A.F., Ferreira, R.C.M., Duarte, I.D., Aguiar, D.C., Romero, T.R.L., Moreira, F.A. (2015). The antipsychotic aripiprazole induces antinociceptive effects: Possible role of peripheral dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptors. *European Journal of Pharmacology*, 765, 300–306.
- Almeida-Santos, A.F., Gobira, P.H., Souza, D.P., Ferreira, R.C.M., Romero, T.R., Duarte, I.D., Aguiar, D.C., ve Moreira, F.A. (2014). The antipsychotic aripiprazole

- selectively prevents the stimulant and rewarding effects of morphine in mice. *European Journal of Pharmacology*, 742, 139–144.
- Amir, R., Michaelis, M., Devor, M. (1999). Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: Role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *Journal of Neuroscience*, 19(19), 8589-8596.
- Ariens, E.J. (1954). Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. I. Problems and theory. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.*, 99(1), 32–49.
- Arnold, L.M., ve Clauw, D.J. (2017). Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgraduate Medicine*, 129(7), 709–714.
- Arnold, L.M., Clauw, D.J., Jean Dunegan, L., Turk, D.C. (2012). A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(5), 488-496.
- Arnold, L.M., Hudson, J.I., Hess, E.V., Ware, A.E., Fritz, D.A., Auchenbach, M.B., Starck, L.O., Keck, P.E. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 50(3), 944-952.
- Aydin, O.N. (2002). Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(2), 37–48.
- Azevedo, L.F., Costa-Pereira, A., Mendonça, L., Dias, C.C., Castro-Lopes, J.M. (2012). Epidemiology of chronic pain: A population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *Journal of Pain*, 13(8), 773–783.
- Baraniuk, J.N., Whalen, G., Cunningham, J., Clauw, D.J. (2004). Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 5(1), 1-7.
- Baron, R., Hans, G., ve Dickenson, A.H. (2013). Peripheral input and its importance for central sensitization. *Annals of Neurology*, 74(5), 630-636.

- Barygin, O.I., Nagaeva, E.I., Tikhonov, D.B., Belinskaya, D.A., Vanchakova, N.P., Shestakova, N.N. (2017). Inhibition of the NMDA and AMPA receptor channels by antidepressants and antipsychotics. *Brain Research*, 1660, 58–66.
- Benarroch, E.E. (2008). Descending monoaminergic pain modulation: Bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*, 71(3), 217–221.
- Bennett, G.J., Xie, Y.K. (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33(1), 87–107.
- Bennett, R.M., Clark, S.R., Campbell, S.M., Burckhardt, C.S. (1992). Low levels of somatostatin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis & Rheumatism*, 35(10), 1113–1116.
- Berrocchio, E., Mico, J.A., Vitton, O., Ladure, P., Newman-Tancredi, A., Depoortère, R., Bardin, L. (2011). Evaluation of milnacipran, in comparison with amitriptyline, on cold and mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 655(1–3), 46–51.
- Blasco-Serra, A., Escribuela-Vidal, F., González-Soler, E.M., Martínez-Expósito, F., Blasco-Ausina, M.C., Martínez-Bellver, S., Cervera-Ferri, A., Teruel-Martí, V., Valverde-Navarro, A.A. (2015). Depressive-like symptoms in a reserpine-induced model of fibromyalgia in rats. *Physiology and Behavior*, 151, 456–462.
- Boettger, S., Jenewein, J., Breitbart, W. (2015). Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliative and Supportive Care*, 13(04), 1079-1085.
- Bordet, T., Buisson, B., Michaud, M., Abitbol, J. L., Marchand, F., Grist, J., Andriambeloson, E., Malcangio, M., Pruss, R.M. (2008). Specific antinociceptive activity of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy-induced neuropathy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 326(2), 623–632.
- Bradley, L.A. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia. *American Journal of Medicine*, 122(12), 22.

- Burda, K., Czubak, A., Kus, K., Nowakowska, E., Ratajczak, P., Zin, J. (2011). Influence of aripiprazole on the antidepressant, anxiolytic and cognitive functions of rats. *Pharmacological Reports*, 63(4), 898–907.
- Burris, K.D., Molski, T.F., Xu, C., Ryan, E., Tottori, K., Kikuchi, T., Yocca, F.D., Molinoff, P.B. (2002). Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(1), 381–389.
- Buskila, D., Neumann, L., Hazanov, I., Carmi, R. (1996). Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 26(3), 605–611.
- Buskila, D., Sarzi-Puttini, P. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia: Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research and Therapy*, 8(5), 1-5.
- Calandre, E.P., Rico-Villademoros, F. (2012). The role of antipsychotics in the management of fibromyalgia. *CNS Drugs*, 26(2), 135-153.
- Campbell, J.N., Meyer, R.A. (2006). Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*, 52(1), 77–92.
- Challa, S.R. (2015). Surgical animal models of neuropathic pain: Pros and Cons. *International Journal of Neuroscience*, 125(3), 170-174.
- Che, X., Cash, R., Ng, S.K., Fitzgerald, P., Fitzgibbon, B.M. (2018). A systematic review of the processes underlying the main and the buffering effect of social support on the experience of pain. *Clinical Journal of Pain*, 34(11), 1061-1076.
- Chen, M., Hoshino, H., Saito, S., Yang, Y., Obata, H. (2017). Spinal dopaminergic involvement in the antihyperalgesic effect of antidepressants in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters*, 649, 116–123.
- Chen, R., Cohen, L.G., Hallett, M. (2002). Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience*, 111(4), 761-773.
- Chinn, S., Caldwell, W., Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Current Pain and Headache Reports*, 20(4), 25.

- Choy, E., Perrot, S., Leon, T., Kaplan, J., Petersel, D., Ginovker, A., Kramer, E. (2010). A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Services Research*, 10(1), 1-9.
- Clauw, D.J. (2007). Fibromyalgia: Update on mechanisms and management. *Journal of Clinical Rheumatology*, 13(2), 102-109.
- Clauw, D.J. (2009). Fibromyalgia: An overview. *American Journal of Medicine*, 122(12), 3-13.
- Clauw, D.J., Arnold, L.M., McCarberg, B.H. (2011). The science of fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 907-911.
- Cobacho, N., de la Calle, J.L., Paíno, C.L. (2014). Dopaminergic modulation of neuropathic pain: Analgesia in rats by a D2-type receptor agonist. *Brain Research Bulletin*, 106, 62–71.
- Collingridge, G.L., Peineau, S., Howland, J.G., Wang, Y.T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), 459-473.
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A.H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N.B., Eccleston, C., Kalso, E., Bennett, D.L., Dworkin, R.H., Raja, S.N. (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17002.
- Cortright, D.W., Szallasi, A. (2004). Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1: An update. *European Journal of Biochemistry*, 271(10), 1814-1819.
- Cummins, T.R., Sheets, P.L., Waxman, S.G. (2007). The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. *Pain*, 131(3), 243-257.
- D’Mello, R., Dickenson, A.H. (2008). Spinal cord mechanisms of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 8-16.
- De Berardis, D., Serroni, N., Saveriomaschetta, F., Martinotti, G., Di Giannantonio, M. (2013). Reversal of aripiprazole-induced tardive akathisia by addition of pregabalin. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 25(2), E09.
- Déciga-Campos, M., Villafán-Gutiérrez, R., Espinosa-Juárez, J.V., Jaramillo-Morales, O.A., López-Muñoz, F.J. (2021). Synergistic interaction between haloperidol and

- gabapentin in a model of neuropathic nociception in rat. *European Journal of Pharmacology*, 891, 173702.
- DeLeon, A., Patel, N.C., Crismon, M.L. (2004). Aripiprazole: A comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clinical Therapeutics*, 26(5), 649–666.
- DeSantana, J.M., da Cruz, K.M.L., Sluka, K.A. (2013). Animal models of fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 15(6), 222.
- Dickenson, A.H., Sullivan, A.F. (1987). Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following c fibre stimulation. *Neuropharmacology*, 26(8), 1235-1238.
- Dong, X.W., Jia, Y., Lu, S.X., Zhou, X., Cohen-Williams, M., Hodgson, R., Li, H., Priestley, T. (2008). The antipsychotic drug, fluphenazine, effectively reverses mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Psychopharmacology*, 195(4), 559–568.
- Dubin, A.E., Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3760-3772.
- Eide, P.K. (2000). Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European Journal of Pain*, 4(1), 5-15.
- Evoy, K.E., Morrison, M D., Saklad, S.R. (2017). Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs*, 77(4), 403–426.
- Fei, L., Abrardi, L., Mediati, R.D. (2012). Unexpected effect of aripiprazole on nociceptive pain. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(5), 211-212.
- Ferreira, Renata C.M., Almeida-Santos, A.F., Duarte, I.D.G., Aguiar, D.C., Moreira, F.A., Romero, T.R.L. (2019). Role of endocannabinoid system in the peripheral antinociceptive action of aripiprazole. *Anesthesia and Analgesia*, 129(1), 263–268.
- Ferreira, R.C.M., Almeida-Santos, A.F., Duarte, I.D.G., Aguiar, D.C., Moreira, F.A., Romero, T.R.L. (2017). Peripheral antinociception induced by aripiprazole is mediated by the opioid system. *BioMed Research International*, vol.2017, 8109205.

- Finan, P.H., Zautra, A.J., Davis, M.C., Lemery-Chalfant, K., Covault, J., Tennen, H. (2010). Genetic influences on the dynamics of pain and affect in fibromyalgia. *Health Psychology*, 29(2), 134-142.
- Fleming, W.W. (1962). Supersensitivity of the cat heart to catecholamine-induced arrhythmias following reserpine pretreatment. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 111(2), 484–486.
- Freynhagen, R., Baron, R., Tölle, T., Stemmmler, E., Gockel, U., Stevens, M., Maier, C. (2006). Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: A prospective observational pilot study (MIPORT). *Current Medical Research and Opinion*, 22(3), 529-537.
- Friedman, E., Dallob, A., Levine, G. (1979). The effect of long-term lithium treatment on reserpine-induced supersensitivity in dopaminergic and serotonergic transmission. *Life Sciences*, 25(14), 1263–1266.
- Fujikawa, M., Nagashima, M., Inoue, T., Yamada, K., Furukawa, T. (1996). Partial agonistic effects of OPC-14597, a potential antipsychotic agent, on yawning behavior in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(4), 903–909.
- Gajraj, N.M. (2007). Pregabalin: Its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia and Analgesia*, 105(6), 1805–1815.
- Geisser, M.E., Donnell, C.S., Petzke, F., Gracely, R.H., Clauw, D.J., Williams, D.A. (2008). Comorbid somatic symptoms and functional status in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Sensory amplification as a common mechanism. *Psychosomatics*, 49(3), 235-242.
- Ghavidel-Parsa, B., Bidari, A. (2020). Two sides on the fibromyalgia coin: physical pain and social pain (invalidation). *Clinical Rheumatology*, 40, 841–848.
- Ghosh, K., Shen, E.S., Arey, B.J., Lopez, F.J. (1998). A global model to define the behavior of partial agonists (Bell-shaped dose-response inducers) in pharmacological evaluation of activity in the presence of the full agonist. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 8(4), 645–665.

- Gilron, I., Watson, C.P.N., Cahill, C.M., Moulin, D.E. (2006). Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. *CMAJ*, 175(3), 265-275.
- Goldenberg, D.L., Burckhardt, C., Crofford, L. (2004). Management of fibromyalgia syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 292(19), 2388-2395.
- Gomez-Perez, F.J., Choza, R., Rios, J.M., Reza, A., Huerta, E., Aguilar, C.A., Rull, J.A. (1996). Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Archives of Medical Research*, 27(4), 525-529.
- Gomez-Perez, F.J., Rull, J.A., Dies, H., Rodriguez-Rivera, J.G., Gonzalez-Barranco, J., Lozano-Castañeda, O. (1985). Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain*, 23(4), 395-400.
- Gonzalez, B., Novo, R., Ferreira, A.S. (2020). Fibromyalgia: heterogeneity in personality and psychopathology and its implications. *Psychology, Health and Medicine*, 25(6), 703-709.
- Guerrini, R., Parmeggiani, L. (2006). Topiramate and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 7(6), 811-823.
- Gureje, O., Von Korff, M., Simon, G.E., Gater, R. (1998). Persistent pain and well-being: A World Health Organization study in primary care. *Journal of the American Medical Association*, 280(2), 147–151.
- Gürsoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., Alaşehirli, B., Erdal, N. (2003). Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International*, 23(3), 104-107.
- Vranken, H.J. (2012). Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 12(4), 304-314.
- Haddad, P.M., Sharma, S.G. (2007). Adverse effects of atypical antipsychotics: Differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*, 21(11), 911–936.
- Hagelberg, N., Jääskeläinen, S.K., Martikainen, I.K., Mansikka, H., Forssell, H., Scheinin, H., Hietala, J., Pertovaara, A. (2004). Striatal dopamine D2 receptors in

- modulation of pain in humans: A review. *European Journal of Pharmacology*, 500(1-3), 187-192.
- Haranishi, Y., Hara, K., Terada, T. (2020). Antihyperalgesic effects of intrathecal perospirone in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 195, 172964.
- Harris, R.E., Clauw, D.J., Scott, D.J., McLean, S.A., Gracely, R.H., Zubieta, J.K. (2007). Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia. *Journal of Neuroscience*, 27(37), 10000-10006.
- Harrison, T.S., Perry, C.M. (2004). Aripiprazole: A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*, 64(15), 1715-1736.
- Heidari, F., Afshari, M., Moosazadeh, M. (2017). Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 37(9), 1527-1539.
- Hendset, M., Molden, E., Enoksen, T.B., Refsum, H., Hermann, M. (2010). The effect of coadministration of duloxetine on steady-state serum concentration of risperidone and aripiprazole: A study based on therapeutic drug monitoring data. *Therapeutic Drug Monitoring*, 32(6), 787-790.
- Hirose, T., Uwahodo, Y., Yamada, S., Miwa, T., Kikuchi, T., Kitagawa, H., Burris, K.D., Altar, C.A., Nabeshima, T. (2004). Mechanism of action of aripiprazole predicts clinical efficacy and a favourable side-effect profile. *Journal of Psychopharmacology*, 18(3), 375-383.
- Hong, S., Wiley, J.W. (2005). Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *Journal of Biological Chemistry*, 279(28), 29341-29350.
- Hudson, J.I., Arnold, L.M., Keck, P.E., Auchenbach, M.B., Pope, H.G. (2004). Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biological Psychiatry*, 56(11), 884-891.
- IASP. (2004). Unrelieved Pain is a Major Global Healthcare Problem, Global Day Against Pain Konferansı'nda sunulan bildiri, <https://s3.amazonaws.com/rdcms->

iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20042005RighttoPainRelief/factsheet.pdf (Erişim tarihi: 11.05.2021)

- Ingman, K., Kupila, J., Hyttiä, P., Korpi, E.R. (2006). Effects of aripiprazole on alcohol intake in an animal model of high-alcohol drinking. *Alcohol and Alcoholism*, 41(4), 391–398.
- Jackson, K.C. (2006). Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Pain Practice*, 6(1), 27–33.
- Jaggi, A.S., Jain, V., Singh, N. (2011). Animal models of neuropathic pain. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 25(1), 1-28.
- Jaggi, A.S., Singh, N. (2010). Differential effect of spironolactone in chronic constriction injury and vincristine-induced neuropathic pain in rats. *European Journal of Pharmacology*, 648(1–3), 102–109.
- Jaggi, A.S., Singh, N. (2011). Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Brain Research*, 1381, 187–201.
- Janssen, S.P., Truin, M., Van Kleef, M., Joosten, E.A. (2011). Differential GABAergic disinhibition during the development of painful peripheral neuropathy. *Neuroscience*, 184, 183-194.
- Jensen, K.B., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S.C.R., Choy, E., Giesecke, T., Mainguy, Y., Gracely, R., Ingvar, M. (2009). Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*, 144(1-2), 95-100.
- Jimenez, X.F., Sundararajan, T., Covington, E.C. (2018). A systematic review of atypical antipsychotics in chronic pain management. *The Clinical Journal of Pain*, 34(6), 585-591.
- Jordan, S., Koprivica, V., Chen, R., Tottori, K., Kikuchi, T., Altar, C.A. (2002). The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor. *European Journal of Pharmacology*, 441(3), 137–140.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114(1-2), 295-302.

- Julius, D., Basbaum, A. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210.
- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G., Houle, S. (2000). Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 514–520.
- Kasahara, S., Kunii, Y., Mashiko, H., Otani, K., Konno, S., Niwa, S. ichi. (2011). Four cases of chronic pain that improved dramatically following low-dose aripiprazole administration. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 13(2), PCC.10l01078.
- Kayaalp, S.O. (2012). *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (13. Baskı). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Khalid, S., Tubbs, R.S. (2017). Neuroanatomy and neuropsychology of pain. *Cureus*, 9(10), e1754.
- Khalilzadeh, M., Hassanzadeh, F., Aghamiri, H., Dehpour, A.R., Shafaroodi, H. (2020). Aripiprazole prevents from development of vincristine-induced neuropathic nociception by limiting neural NOS overexpression and NF-kB hyperactivation. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 86(3), 393-404.
- Kinga, S., Anna, F., Robert, S. (2019). Interventional and preventive effects of aripiprazole and ceftriaxone used alone or in combination on oxaliplatin-induced tactile and cold allodynia in mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 111, 882–890.
- Klein, T., Magerl, W., Hopf, H.C., Sandkühler, J., Treede, R.D. (2004). Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *Journal of Neuroscience*, 24(4), 964-971.
- Kleinschütz, C., Brinkhoff, J., Zelenka, M., Sommer, C., Stoll, G. (2004). The extent of cytokine induction in peripheral nerve lesions depends on the mode of injury and NMDA receptor signaling. *Journal of Neuroimmunology*, 149(1-2), 77-83.

- Knadler, M.P., Lobo, E., Chappell, J., Bergstrom, R. (2011). Duloxetine: Clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clinical Pharmacokinetics*, 50(5), 281–294.
- Kohno, K., Terao, T., Hirakawa, H., Ishii, N. (2020). Bell-shaped dose-response curve of antipsychotic drugs and dopaminergic auto-receptors: a hypothesis. *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics*, 11, 47–48.
- Koroschetz, J., Rehm, S.E., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R., Tölle, T.R., Baron, R. (2011). Fibromyalgia and neuropathic pain-differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurology*, 11(1), 1-8.
- Kulshreshtha, P., Deepak, K.K. (2013). Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: A mini review. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 33(2), 83-91.
- Kutlu, A., Özek Erkuran, H. (2017). Okul öncesi yaş grubunda bipolar bozukluk: üç olgu ve izleme süreçleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 18, 15–18.
- Kwon, M., Altin, M., Duenas, H., Alev, L. (2014). The role of descending inhibitory pathways on chronic pain modulation and clinical implications. *Pain Practice*, 14(7), 656-667.
- Leininger, G.M., Vincent, A.M., Feldman, E.L. (2004). The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 9(1), 26-53.
- Li, C., Liu, S., Lu, X., Tao, F. (2019). Role of descending dopaminergic pathways in pain modulation. *Current Neuropharmacology*, 17(12), 1176–1182.
- Institute of Medicine. (2011). *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington, DC: The National Academies Press.
- Liu, S., Tang, Y., Shu, H., Tatum, D., Bai, Q., Crawford, J., Xing, Y., Lobo, M.K., Bellinger, L., Kramer, P., Tao, F. (2019). Dopamine receptor D2, but not D1,

- mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *Pain*, 160(2), 334.
- Liu, Y.L., Zhou, L.J., Hu, N.W., Xu, J.T., Wu, C.Y., Zhang, T., Li, Y.Y., Liu, X.G. (2007). Tumor necrosis factor- α induces long-term potentiation of C-fiber evoked field potentials in spinal dorsal horn in rats with nerve injury: The role of NF-kappa B, JNK and p38 MAPK. *Neuropharmacology*, 52(3), 708-715.
- Lumpkin, E.A., Caterina, M. J. (2007). Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*, 445(7130), 858-865.
- Luo, T., Liu, Q.S., Yang, Y.J., Wei, B. (2019). Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: A case report. *Journal of Affective Disorders*, 250, 330-332.
- Luo, Z.D., Chaplan, S.R., Higuera, E.S., Sorkin, L.S., Stauderman, K.A., Williams, M.E., Yaksh, T.L. (2001). Upregulation of dorsal root ganglion $\alpha 2\delta$ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *Journal of Neuroscience*, 21(6), 1868-1875.
- Mao, J., Gold, M.S., Backonja, M. (2011). Combination drug therapy for chronic pain: A call for more clinical studies. *Journal of Pain*, 12(2), 157–166.
- Marazioti, A., Spyraiki, C., Thermos, K. (2009). GABA antagonists reverse the somatostatin dependent attenuation of rat locomotor activity. *Neuropeptides*, 43(3), 207–212.
- Martikainen, I.K., Hagelberg, N., Jääskeläinen, S.K., Hietala, J., Pertovaara, A. (2018). Dopaminergic and serotonergic mechanisms in the modulation of pain: In vivo studies in human brain. *European Journal of Pharmacology*, 834, 337-345.
- Melzack, R., Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 150(3699), 971-979.
- Mendell, L.M., Wall, P.D. (1965). Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature*, 206(4979), 97-99.

- Mense, S. (2000). Neurobiological concepts of fibromyalgia - The possible role of descending spinal tracts. *Scandinavian Journal of Rheumatology, Supplement*, 29(113), 24-29.
- Mico, J.A., Berrocoso, E., Ortega-Alvaro, A., Gibert-Rahola, J., Rojas-Corrales, M.O. (2006). The role of 5-HT_{1A} receptors in research strategy for extensive pain treatment. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 6(18), 1997-2003.
- Mirchandani, A., Saleeb, M., Sinatra, R. (2011). *Acute and chronic mechanisms of pain*. Vadivelu, Urman, Hines (Ed.), *Essentials of Pain Management* içinde (45-54). New York: Springer.
- Nagakura, Y., Miwa, M., Yoshida, M., Miura, R., Tanei, S., Tsuji, M., Takeda, H. (2019). Spontaneous pain-associated facial expression and efficacy of clinically used drugs in the reserpine-induced rat model of fibromyalgia. *European Journal of Pharmacology*, 864, 172716.
- Nagakura, Y., Oe, T., Aoki, T., Matsuoka, N. (2009). Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. *Pain*, 146(1-2), 26-33.
- Nagakura, Y., Takahashi, M., Noto, T., Sekizawa, T., Oe, T., Yoshimi, E., Tamaki, K., Shimizu, Y. (2012). Different pathophysiology underlying animal models of fibromyalgia and neuropathic pain: Comparison of reserpine-induced myalgia and chronic constriction injury rats. *Behavioural Brain Research*, 226(1), 242–249.
- Nakai, K., Nakae, A., Hashimoto, R., Mashimo, T., Hosokawa, K. (2013). Effects of intrathecal administration of atypical antipsychotics in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *European Journal of Anaesthesiology*, 30, 214-215.
- Nickel, F.T., Seifert, F., Lanz, S., Maihöfner, C. (2012). Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology*, 22(2), 81-91.
- Nielsen, L.A., Henriksson, K.G. (2007). Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 21(3), 465-480.

- O'Connor, A.B., Dworkin, R.H. (2009). Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *American Journal of Medicine*, 122(10), 22-32.
- Oprée, A., Kress, M. (2000). Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , IL-1 β , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: Effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *Journal of Neuroscience*, 20(16), 6289-6293.
- Ossipov, M.H., Dussor, G.O., Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779-3787.
- Ossipov, M.H., Morimura, K., Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 8(2), 143–151.
- Palenicek, T., Votava, M., Bubenikova, V., Horacek, J. (2005). Increased sensitivity to the acute effects of MDMA (“ecstasy”) in female rats. *Physiology and Behavior*, 86(4), 546–553.
- Pasero, C., McCaffery, M. (2011). *Pain Assessment and Pharmacologic Management*. US: Mosby Elsevier.
- Paulus, W., Trenkwalder, C. (2006). Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurology*, 5(10), 878–886.
- Pertovaara, A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Progress in Neurobiology*, 80(2), 53–83.
- Pertovaara, A., Almeida, A. (2006). Descending inhibitory systems. *Handbook of Clinical Neurology*, 81, 179-192.
- Petersel, D.L., Dror, V., Cheung, R. (2011). Central amplification and fibromyalgia: Disorder of pain processing. *Journal of Neuroscience Research*, 89(1), 29-34.
- Porreca, F., Ossipov, M.H., Gebhart, G.F. (2002). Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 319–325.
- Porsolt, R.D., Lemaire, M., Dürmüller, N., Roux, S. (2002). New perspectives in CNS safety pharmacology. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 16(3), 197–207.

- Pridmore, S., Naguy, A., Moodliar-Rensburg, S., Alamiri, B. (2021). Advantageous addition of duloxetine to aripiprazole-responsive early-onset schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*, 41(1), 91–92.
- Prithvi Raj, P. (2007). *Taxonomy and Classification of Pain*. Kreidler, Beltrutti (Ed.), The Handbook of Chronic Pain içinde (41–56). New York: Nova Science Publishers.
- Queiroz, L.P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8), 356.
- Raja, S.N., Treede, R.D. (2012). Testing the link between sympathetic efferent and sensory afferent fibers in neuropathic pain. *Anesthesiology*, 117(1), 173–177.
- Raphael, K.G., Janal, M.N., Nayak, S., Schwartz, J.E., Gallagher, R.M. (2004). Familial aggregation of depression in fibromyalgia: A community-based test of alternate hypotheses. *Pain*, 110(1–2), 449–460.
- Raskin, P., Donofrio, P.D., Rosenthal, N.R., Hewitt, D.J., Jordan, D.M., Xiang, J., Vinik, A.I. (2004). Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: Analgesic and metabolic effects. *Neurology*, 63(5), 865–873.
- Rico-Villademoros, F., Hidalgo, J., Dominguez, I., García-Leiva, J.M., Calandre, E.P. (2005). Atypical antipsychotics in the treatment of fibromyalgia: A case series with olanzapine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(1), 161–164.
- Riffel, A.P.K., de Souza, J.A., Santos, M.C.Q., Horst, A., Scheid, T., Kolberg, C., Belló-Klein, A., Partata, W. A. (2016). Systemic administration of vitamins C and E attenuates nociception induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Brain Research Bulletin*, 121, 169–177.
- Roizenblatt, S., Moldofsky, H., Benedito-Silva, A.A., Tufik, S. (2001). Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 44(1), 222–230.
- Rovati, G.E., Nicosia, S. (1994). Lower efficacy: interaction with an inhibitory receptor or partial agonism?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 15(5), 140–144.
- Sagheddu, C., Aroni, S., De Felice, M., Lecca, S., Luchicchi, A., Melis, M., Muntoni, A. L., Romano, R., Palazzo, E., Guida, F., Maione, S., Pistis, M. (2015). Enhanced

- serotonin and mesolimbic dopamine transmissions in a rat model of neuropathic pain. *Neuropharmacology*, 97, 383-393.
- Sandkühler, J., Benrath, J., Brechtel, C., Ruscheweyh, R., Heinke, B. (2000). Synaptic mechanisms of hyperalgesia. *Progress in Brain Research*, 129, 81-100.
- Schaefer, C., Mann, R., Masters, E.T., Cappelleri, J.C., Daniel, S.R., Zlateva, G., McElroy, H.J., Chandran, A.B., Adams, E.H., Assaf, A.R., McNett, M., Mease, P., Silverman, S., Staud, R. (2016). The comparative burden of chronic widespread pain and fibromyalgia in the United States. *Pain Practice*, 16(5), 565-579.
- Schmidt-Wilcke, T., Clauw, D.J. (2011). Fibromyalgia: From pathophysiology to therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(9), 518-527.
- Schmiedl, S., Peters, D., Schmalz, O., Mielke, A., Rossmanith, T., Diop, S., Piefke, M., Thürmann, P., Schmidtke, A. (2019). Loxapine for treatment of patients with refractory, chemotherapy-induced neuropathic pain: A prematurely terminated pilot study showing efficacy but limited tolerability. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 838.
- Scholz, J., Finnerup, N.B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K.D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M. A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'Homme, P., Nicholas, M., Treede, R.D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain*, 160(1), 53-59.
- Scholz, J., Woolf, C.J. (2007). The neuropathic pain triad: Neurons, immune cells and glia. *Nature Neuroscience*, 10(11), 1361-1368.
- Schuldiner, S., Shirvan, A., Linial, M. (1995). Vesicular neurotransmitter transporters: From bacteria to humans. *Physiological Reviews*, 75(2), 369–392.
- Schwenkreis, P., Scherens, A., Rönna, A.K., Höffken, O., Tegenthoff, M., Maier, C. (2010). Cortical disinhibition occurs in chronic neuropathic, but not in chronic nociceptive pain. *BMC Neuroscience*, 11(1), 1-10.

- Seehusen, D.A., Bain, R. (2017). Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *American Family Physician*, 96(3). <https://www.aafp.org/afp/2017/0801/od1.html> (Erişim Tarihi: 15.05.2021)
- Seidel, S., Aigner, M., Ossege, M., Pernicka, E., Wildner, B., Sycha, T. (2010). Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(4), 768-778.
- Seltzer, Z., Cohn, S., Ginzburg, R., Beilin, B.Z. (1991). Modulation of neuropathic pain behavior in rats by spinal disinhibition and NMDA receptor blockade of injury discharge. *Pain*, 45(1), 69-75.
- Serpell, M. (2008). *Handbook of Pain Management*. Londra: Springer Healthcare Limited.
- Shapiro, D.A., Renock, S., Arrington, E., Chiodo, L.A., Liu, L.X., Sibley, D.R., Roth, B.L., Mailman, R. (2003). Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 28(8), 1400-1411.
- Sheffrin, M., Driscoll, H.C., Lenze, E.J., Mulsant, B.H., Pollock, B.G., Miller, M.D., Butters, M.A., Dew, M.A., Reynolds, C.F., (2009). Pilot study of augmentation with aripiprazole for incomplete response in late-life depression: getting to remission. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(2), 208–213.
- Shir, Y., Shenkman, Z., Kaplan, L. (1990). Neuropathic pain unrelieved by morphine, alleviated by haloperidol. *Harefuah*, 118(8), 452-454.
- Sim-Selley, L.J., Vogt, L.J., Xiao, R., Childers, S.R., Selley, D.E. (2000). Region-specific changes in 5-HT(1A) receptor-activated G-proteins in rat brain following chronic buspirone. *European Journal of Pharmacology*, 389(2–3), 147–153.
- Sluka, K.A. (2009). Is it possible to develop an animal model of fibromyalgia. *Pain*, 146(1-2), 3-4.
- Sommer, C., Kress, M. (2004). Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: Peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscience Letters*, 361(1-3), 184-187.

- Staud, R., Rodriguez, M.E. (2006). Mechanisms of disease: Pain in fibromyalgia syndrome. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2(2), 90-98.
- Steeds, C. E. (2016). The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*, 27(12), 507-511.
- Tadori, Y., Miwa, T., Tottori, K., Burris, K.D., Stark, A., Mori, T., Kikuchi, T. (2005). Aripiprazole's low intrinsic activities at human dopamine D2L and D2S receptors render it a unique antipsychotic. *European Journal of Pharmacology*, 515(1-3), 10-19.
- Merskey, H., Bogduk, N. (2002). Classification of Chronic Pain. Seattle: IASP Press.
- Tedeschi, D.H., Fowler, P.J., Cromley, W.H., Pauls, J.F., Eby, R.Z., Fellows, E.J. (1964). Effects of centrally acting drugs on confinement motor activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(9), 1046-1050.
- Teng, H.W., Tani, J., Chang, T.S., Chen, H.J., Lin, Y.C., Lin, C.S.Y., Sung, J.Y. (2021). Altered sensory nerve excitability in fibromyalgia. *Journal of the Formosan Medical Association*. (Article in Press: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664621000607>) (Erişim Tarihi: 15.05.2021)
- Terada, T., Hara, K., Haranishi, Y., Sata, T. (2011). Antinociceptive effect of intrathecal administration of taurine in rat models of neuropathic pain. *Canadian Journal of Anesthesia*, 58(7), 630-637.
- Terao, T., Ishii, N., Hirakawa, H., Aoshima, E. (2020). Is the bell-shaped dose-response curve of the selective serotonin reuptake inhibitor due to 5-HT1A auto-receptors? *Medical Hypotheses*, 140, 109681.
- Thangamani, D., Edafiogho, I.O., Masocha, W. (2013). The anticonvulsant enaminone e139 attenuates paclitaxel-induced neuropathic pain in rodents. *The Scientific World Journal*, vol.2013, 240508.
- Tillu, D.V., Gebhart, G.F., Sluka, K.A. (2008). Descending facilitatory pathways from the RVM initiate and maintain bilateral hyperalgesia after muscle insult. *Pain*, 136(3), 331-339.

- Torigoe, K., Nakahara, K., Rahmadi, M., Yoshizawa, K., Horiuchi, H., Hirayama, S., Imai, S., Kuzumaki, N., Itoh, T., Yamashita, A., Shakunaga, K., Yamasaki, M., Nagase, H., Matoba, M., Suzuki, T., Narita, M. (2012). Usefulness of olanzapine as an adjunct to opioid treatment and for the treatment of neuropathic pain. *Anesthesiology*, 116(1), 159-169.
- Torrance, N., Smith, B.H., Bennett, M.I., Lee, A.J. (2006). The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin: Results from a general population survey. *Journal of Pain*, 7(4), 281-289.
- Treede, R.D. (2012). *Peripheral and Central Mechanisms of Neuropathic Pain*. Simpson, McArthur, Dworkin (Ed.), *Neuropathic Pain: Mechanisms, Diagnosis and Treatment içinde* (14–24). Oxford: Oxford University Press.
- Tsatali, M., Papaliagkas, V., Damigos, D., Mavreas, V., Gouva, M., Tsolaki, M. (2014). Depression and anxiety levels increase chronic musculoskeletal pain in patients with alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 11(6), 574-579.
- Tuplin, E.W., Holahan, M.R. (2017). Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity. *Current Neuropharmacology*, 15(8), 1192-1207.
- Turgut, N., Altun, B.U. (2009). Cortical disinhibition in diabetic patients with neuropathic pain. *Acta Neurologica Scandinavica*, 120(6), 383-388.
- Ueda, H. (2012). Recent advances in understanding of various chronic pain mechanisms through lysophosphatidic acid (LPA) receptor signaling. *Arthritis Research & Therapy*, 14(1), 1-54.
- Urban, J.D., Vargas, G.A., Von Zastrow, M., Mailman, R.B. (2007). Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways. *Neuropsychopharmacology*, 32(1), 67-77.
- Van Hecke, O., Austin, S.K., Khan, R.A., Smith, B.H., Torrance, N. (2014). Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 155(4), 654-662.
- Viana, T.G., Almeida-Santos, A.F., Aguiar, D.C., Moreira, F.A. (2013). Effects of aripiprazole, an atypical antipsychotic, on the motor alterations induced by acute

- ethanol administration in mice. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 112(5), 319–324.
- Vierck, C.J., Light, A.R. (1999). Effects of combined hemotoxic and anterolateral spinal lesions on nociceptive sensitivity. *Pain*, 83(3), 447–457.
- Viisanen, H., Ansah, O.B., Pertovaara, A. (2012). The role of the dopamine D2 receptor in descending control of pain induced by motor cortex stimulation in the neuropathic rat. *Brain Research Bulletin*, 89(3-4), 133-143.
- Vrinten, D.H., Gispen, W.H., Kalkman, C.J., Adan, R.A.H. (2003). Interaction between the spinal melanocortin and opioid systems in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology*, 99(2), 449–454.
- Vulink, N.C.C., Figee, M., Denys, D. (2011). Review of atypical antipsychotics in anxiety. *European Neuropsychopharmacology*, 21(6), 429-449.
- Walitt, B., Klose, P., Üçeyler, N., Phillips, T., Häuser, W. (2016). Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD011804.
- Wang, H., Kohno, T., Amaya, F., Brenner, G.J., Ito, N., Allchorne, A., Ji, R.R., Woolf, C.J. (2005). Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiating spinal cord glutamatergic synaptic transmission. *Journal of Neuroscience*, 25(35), 7986–7992.
- Wang, Y., Wu, J., Wu, Z., Lin, Q., Yue, Y., Fang, L. (2010). Regulation of AMPA receptors in spinal nociception. *Molecular Pain*, 6, 1744-8069.
- Waszkielewicz, M.A., Gunia, A., Sloczynska, K., Marona, H. (2011). Evaluation of anticonvulsants for possible use in neuropathic pain. *Current Medicinal Chemistry*, 18(28), 4344–4358.
- Watkins, L.R., Maier, S. F. (2005). Immune regulation of central nervous system functions: From sickness responses to pathological pain. *Journal of Internal Medicine*, 257(2), 139-155.
- Wettermark, B., Brandt, L., Kieler, H., Bodén, R. (2014). Pregabalin is increasingly prescribed for neuropathic pain, generalised anxiety disorder and epilepsy but many patients discontinue treatment. *International Journal of Clinical Practice*, 68(1), 104-110.

- Whiteside, G.T., Harrison, J., Boulet, J., Mark, L., Pearson, M., Gottshall, S., Walker, K. (2004). Pharmacological characterisation of a rat model of incisional pain. *British Journal of Pharmacology*, 141(1), 85–91.
- Williams, A.C.D.C., Craig, K.D. (2016). Updating the definition of pain. *Pain*, 157(11), 2420-2423.
- Willis, W.D. (1985). Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological sciences*, 308(1136), 253–270.
- Wolfe, F, Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., Tugwell, P., Campbell, S.M., Abeles, M., Clark, P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*, 33(2), 160-172.
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Katz, R.S., Mease, P., Russell, A.S., Russell, I J., Winfield, J.B., Yunus, M.B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research*, 62(5), 600-610.
- Wood, P.B. (2006). Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. *Pain*, 120(3), 230-234.
- Wood, P.B. (2008). Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(5), 781–797.
- Woolf, C.J. (1996). Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain*, 66(2), 105-108.
- Woolf, C. J., Ma, Q. (2007). Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron*, 55(3), 353–364.
- Woolf, C.J., Mannion, R. J. (1999). Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 353(9168), 1959-1964.
- Wright, B.M., Eiland, E.H., Lorenz, R. (2013). Augmentation with atypical antipsychotics for depression: A review of evidence-based support from the

medical literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 33(3), 344-359.

Wrigley, P.J., Press, S.R., Gustin, S.M., Macefield, V.G., Gandevia, S.C., Cousins, M.J., Middleton, J.W., Henderson, L.A., Siddall, P.J. (2009). Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain*, 141(1-2), 52-59.

Xie, W. (2011). Assessment of pain in animals. *Neuromethods*, 49, 1-21.

Zhang, H.M., Zhou, L.J., Hu, X.D., Hu, N.W., Zhang, T., Liu, X.G. (2004). Acute nerve injury induces long-term potentiation of C-fiber evoked field potentials in spinal dorsal horn of intact rat. *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]*, 56(5), 591-596.

Zhang, Y., Zhao, S., Rodriguez, E., Takatoh, J., Han, B.X., Zhou, X., Wang, F. (2015). Identifying local and descending inputs for primary sensory neurons. *Journal of Clinical Investigation*, 125(10), 3782-3794.

http-1: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=8340#:~:text=The chronic pain classification was,for more than three months.>
(Erişim Tarihi: 11.05.2021)

http-2:<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/living-fibromyalgia-drugs-approved-manage-pain> (Erişim tarihi: 11.05.2021)

http-3: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-436Abilify.cfm#:~:text=Approval%20Date%3A%2011%2F15%2F2002 (Erişim tarihi: 11.05.2021)