

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**REZERPİNLE OLUŞTURULAN DENEYSEL FİBROMİYALJİ
MODELİNDE KURKUMİN'İN KOGNİTİF FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

Fehmi ÖZKAN

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

KONYA – 2024

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**REZERPİNLE OLUŞTURULAN DENEYSEL FİBROMİYALJİ
MODELİNDE KURKUMİN'İN KOĞNİTİF FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

Fehmi ÖZKAN

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
Tarafından 22212022 Proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA – 2024

ONAY SAYFASI

ÖNSÖZ

Deneysel olarak fibromiyalji oluşturulan sıçanlarda kurkumin takviyesinin oksidatif stres, inflamasyon ve antioksidan savunma belirteçleri üzerine olan etkileri çeşitli çalışmalarda araştırılmasına rağmen, dişi sıçanların kognitif fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar yeterli seviyede değildir. Çalışmamızın önemi rezerpinle deneysel fibromiyalji modeli oluşturulan dişi sıçanlardaki kurkumin takviyesinin inflamasyon belirteçlerine, oksidatif hasara ve antioksidan savunma sistemlerine olan koruyucu etkisinin yanında kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisini de araştırmasıdır. Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

Tez çalışmam sırasında engin bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan, doktora eğitimim boyunca göstermiş olduğu sabır ve hoşgörüsüyle hep destek olan değerli danışman hocam Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nilnel OKUDAN'a,

Tez çalışma süresince deneyimlerini ve bilgisini paylaştan hocam Prof. Dr. Muaz Belviranlı'ya, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. A. Kasım Baltacı'ya, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Tuğba Sezer'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi personeline de desteklerinden dolayı teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
1.GİRİŞ	1
1.1.Fibromiyalji	1
1.1.1. Fibromiyaljinin Epidemiyolojisi	1
1.1.2. Fibromiyaljinin Fizyopatolojisi.....	2
1.2.Deneysel Fibromiyalji Modelleri	11
1.3.Kognisyon.....	12
1.3.2.Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör	17
1.4. Kurkumin	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. Hayvanların Temini ve Bakımı:.....	22
2.2. Gruplandırma	23
2.3.Davranış Testleri	24
2.4. Örnek Toplama ve Dokuların Hazırlanması	27
2.4.1. Dokuların Homojenizasyonu	27
2.4.2. ELISA Kiti Analizleri.....	27
2.5.İstatistiksel Analiz	28
3.BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	35
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
6. KAYNAKLAR	40
7. EKLER	48
EK-A. Etik Kurul Onayı.....	48
EK-B. Turnitin Raporu.....	49
8.ÖZGEÇMİŞ	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ASIC3: Aside Duyarlı İyon Kanalı 3
BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BMI: Vücut Kitle İndeksi
CNS: Merkezi Sinir Sistemi
COMT: Katekol-O-Metil Transferaz
COX-2: Siklooksijenaz-2
ERK: Hücre dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz
FM: Fibromiyalji
GH: Büyüme Hormonu
5-HT: 5-Hidroksi Triptamin
5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit
IL-1 β : İnterlökin-1 Beta
MWM: Morris Su Labirenti
NF- κ B: Nükleer Faktör-Kappa B
NMDA: N-Metil-D-Aspartat
OF: Açık Alan
STDT: Somatosensoriyel Temporal Diskriminasyon Eşiği
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör α
TrkB: Tirozin Kinaz Reseptörü B
WPI: Yaygın Vücut Ağrısı Skalası

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Rezerpinle Oluşturulan Deneysel Fibromiyalji Modelinde Kurkumin'in Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Fehmi Özkan

Fizyoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ/ KONYA 2024

Fibromiyalji (FM) ağrıya duyarlılığın arttığı, beraberinde yorgunluk, depresyon, kognisyon bozukluğu gibi diğer bulgularında eşlik ettiği etyolojisi tam tanımlanmamış kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada dişi sıçanlara rezerpin verilerek oluşturulmuş deneysel fibromiyalji modelinde kurkuminin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

Selçuk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan onayı alınan 40 adet dişi Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar; Kontrol grubu (n=6), Taşıyıcı Kontrol grup (n=6), Rezerpin grubu (n=10), Kurkumin grubu (n=8) ve Rezerpin+Kurkumin grubu (n=10) olmak üzere rastgele 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna çalışma süresince standart yem ve su verilerek herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Taşıyıcı kontrol gruba 6 gün boyunca taşıyıcı mısır yağı ve glasiyel asetik asit içeren distile su cilt altına, rezerpin gruplarına 1mg/kg/gün dozunda rezerpin 3 gün cilt altına uygulanmış, kurkumin gruplarına ise 10 gün 300 mg/kg dozunda kurkumin oral olarak verilmiştir. Kognisyon araştırılması amacıyla 4, 6 ve 10. günlerde Morris su labirenti testi (MWM), mekanik allodini ve termal hiperaljezi araştırılması amacıyla 4,6 ve 10. günlerde sırasıyla von Frey ve soğuk allodini testi, depresyon ve anksiyete araştırılması amacıyla da 5, 7 ve 9. günlerde açık alan ve zorlu yüzme testi yapılmıştır. Sıçanlar morris su labirenti bitiminden 24 saat sonra eter anestezisi altında intrakardiyak kan alımı sonrası servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilmiştir. Serumda TNF- α ve IL-1 β gibi sitokin düzeylerine bakılarak, beyin ve kas dokusunda BDNF, beynin prefrontal korteksinde ise serotonin ölçülerek kognisyonla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Rezerpin MWM testinde merkezden geçiş sayıları ve toplam kat edilen mesafe yüksekti. Von Frey analizinde rezerpin grubunun değerleri Rezerpin+Kurkumin grubuna göre düşüktü. TNF- α ve BDNF değerlerinde fark yoktu. Sonuç olarak rezerpin fibromiyalji modelinde kognisyon bozulabilir ve kurkumin bu durumu iyileştirebilir

Anahtar sözcükler: Fibromiyalji, Rezerpin, Kognisyon, Kurkumin

SUMMARY

T.C.
SELCUK UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

In Experimental Fibromyalgia Model Created With Reserpine Effect Of Curcumin On Cognitive Functions

Fehmi Ozkan

Department Of Physiology

PhD THESIS/ KONYA 2024

Fibromyalgia (FM) is a chronic disease with an unknown etiology that increases sensitivity to pain and is accompanied by other symptoms such as fatigue, depression, and cognitive impairment. In this study, the effect of curcumin on cognitive functions was investigated in an experimental fibromyalgia model created by administering reserpine to female rats.

Forty female Wistar albino rats were randomly divided into 5 groups: Control group (n=6), Vehicle Control group (n=6), Reserpine group (n=10), Curcumin group (n=8) and Reserpine+Curcumin group (n=10). The control group was given standard feed and water throughout the study and no treatment was performed. To the carrier control group, distilled water containing carrier corn oil and glacial acetic acid was administered subcutaneously for 6 days, reserpine was applied subcutaneously to the reserpine groups at a dose of 1 mg/kg/day for 3 days. Curcumin groups were given orally at a dose of 300 mg/kg for 10 days. Morris water maze test on days 4, 6 and 10 to investigate cognition, von Frey and cold allodynia test on days 4, 6, 10, respectively, to investigate mechanical allodynia and thermal hyperalgesia. Open field and challenging swimming tests were conducted. Rats were sacrificed and its relationship with cognition was evaluated by measuring the levels of cytokines.

In the reserpine MWM test, the number of passes through the center and the total distance traveled were high. In the von Frey analysis, the values of the reserpine group were lower than those of the Reserpine + Curcumin group. There was no difference in TNF- α and BDNF values. As a result, cognition may be impaired in the reserpine fibromyalgia model and curcumin may improve this condition.

Key words: Fibromyalgia, Reserpine, Cognition, Curcumin.

1.GİRİŞ

1.1.Fibromiyalji

Fibromiyalji (FM) ağrıya duyarlılığın arttığı, beraberinde yorgunluk, depresyon, uyku ve kognisyon bozukluğu gibi diğer bulgularında eşlik ettiği etyolojisi tam olarak tanımlanmamış kronik bir hastalıktır (Sluka ve Clauw 2016). Bu nedenle tanı kriterleri, fizyopatolojisi ve tedavisi tartışmalıdır (Treede ve ark 2019). Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasına göre FM kronik ağrı olarak tanımlanmaktadır ve diyabet, romatolojik hastalıklar, psikiyatrik veya nörolojik hastalıklar gibi spesifik hastalıklarla da birlikte olabilir (Mathkhor ve ark 2023). Fibromiyalji terimi ilk kez 1904 yılında Gowers tarafından “Fibrositis” olarak ifade edilmiş ve 1950 yılında Graham fibrozit tanımını, başka bir organ tutulumu yoksa “Ağrı sendromu“ olarak tarif etmiştir.70’li yılların ortalarında ise Smythe ve Moldofsky “Fibromiyalji” terimini türetmişlerdir (Gyorfi ve ark 2022).

Amerikan Romatoloji Derneği’nin 1990 yılındaki sınıflandırmasında tanı için başlıca kriterler, 3 aydır süregelen yaygın vücut ağrısı, 18 noktanın en az 11’inde hassasiyet ve vücudun 4 kadranının en az 3’ünde yaygın ağrı olmasıdır. Bu kriterlerin yayınlanmasından bu yana sendrom olarak kabul edilen fibromiyalji tanısının; hastanın bildirimlerine dayalı değerlendirmenin olması, tanıyı doğrulayacak objektif testlerin bulunmaması ve semptomların sübjektifliği nedeniyle güçtür. 2010 yılında tanımlanan yeni tanı kriterleri Yaygın Vücut Ağrısı Skalası (WPI, Widespread Body Pain Index) ve Semptom Şiddet Skalasını (Symptom Severity Scale) içerecek şekilde güncellenmiştir (Moyano ve ark 2015).

1.1.1. Fibromiyaljinin Epidemiyolojisi

Fibromiyalji, romatoloji kliniklerinde takip ve tedavi edilen ikinci veya üçüncü büyük hasta grubunu oluşturmaktadır. Popülasyondaki prevalansı % 2-10 arasında bildirilmektedir (Mcfarlane ve ark 2017). ABD’de % 2 (kadınlarda % 3.4, erkeklerde % 0.5), Kanada’da % 3.3 (kadınlarda % 4.9, erkeklerde % 1.6) oranında saptanmıştır. En sık 40-60 yaş arası kadınları etkileyen fibromiyaljinin dağılımı coğrafi veya etnik fark göstermez. Hastaların % 85-90’ını kadınlar oluşturur ve prevalans yaşla birlikte artar (Cabo-Meseguer ve ark 2017, White ve ark 1999, Wolfe ve ark 1995). Hastalık kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, yaşlı, çocuk ve ergenleri de

etkileyebilmektedir (Marques ve ark 2017). Ülkemizde kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre Trabzon ilinde FM prevalansı % 3.6'dır (Topbaş ve ark 2005). Hasta grupları ile gerçekleştirilen çalışmalara göre fibromiyalji, romatoloji kliniğine gelen hastalarda % 15.2, tip-2 diabetes mellitus hastalarında % 14.8, irritabl bağırsak sendromlu hastalarda % 12.9, hemodiyaliz hastalarında % 6.3 ve Behçet hastalarının % 80'inde fibromiyalji geliştiği bildirilmiştir (Heidari ve ark 2017). Fransa, Almanya, İtalya, Portekiz ve İspanya'yı kapsayan 5 Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada da fibromiyalji görülme sıklığının yaş ve cinsiyete bağlı olarak ülkeler arasında değiştiği ortaya konmuştur (Branco ve ark 2010).

1.1.2. Fibromiyaljinin Fizyopatolojisi

Fibromiyaljinin fizyopatolojisi henüz tam olarak bilinmemekte olup araştırmalar devam etmektedir. Beyinde ağrıya sebep olan bir süreçle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çoğu vakada hastalar ağrıya çok duyarlıdır. FM'deki patoloji spinal kordda ağrıyı önleyen inen yol düzeyindeki glutamat ve P maddesi gibi uyarıcı nörotransmitter düzeylerinin yükselip, serotonin ve norepinefrin gibi maddelerin azalmasına yol açan monoaminerjik sinir iletimindeki fonksiyon bozukluğudur. Bunun dışında dopamin regülasyonunun ve endojen serebral opioidlerin etkilerinin bozulması gözlenen diğer anomalilerdir. Bu olayların hepsi merkezi bir patolojiyi göstermektedir. Daha sonra periferik ağrıya yol açan faktörler FM'nin muhtemel sebepleri olarak tanımlanmıştır. Hastalarda kronik yorgunluk, uyku ve kognisyon bozuklukları, irritabl kolon, interstisyel sistit ve ruhsal bozukluklar görülmektedir (Clauw 2015). Periferdeki patolojiler merkezi duyarlılıkla sonuçlanan spinal korddaki tonik ağrıların artmasına sebep olurlar. FM fizyopatolojisinde rol oynayan diğer faktörler nöroendokrin bozukluklar, genetik yatkınlık, oksidatif stres, çevresel ve psikososyal değişikliklerdir. Kadınlarda depresyon ve anksiyetenin sıklığı, ağrıya cevabın farklı olması ve menstrüel sıklusa bağlı hormonal nedenlerden dolayı erkeklerden daha sık görüldüğü ileri sürülür (Wolfe 2010).

1.1.2.1. Periferik ve Merkezi Duyarlılık

FM'li hastalar yaygın aşırı ağrı veya allodiniye yol açan daha düşük bir ağrı eşiği gösterirler. Bu durum santral sinir sisteminde duyuşal süreçle veya ağrının artmasıyla ilgili sorun olabileceğini göstermektedir. FM'deki bulgular fonksiyonel olarak sinirlerin görüntülendiği, duyuşal geçişi ve ağrıyı etkileyen nörotransmitter

düzeyindeki değişikliklerin ölçülebildiği klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (O'Brien ve ark 2018). FM hastalarında bu durumun düzeldeği glutamat gibi ağrıya duyarlı uyarıcı nörotransmitter düzeylerini azaltan veya santral sinir sisteminde ağrı karşıtı nörotransmitterlerin artışını amaçlayan ilaçlarla tedavilerinde de gözlenmiştir. Egzersizin glutamatı azalttığı, ağrı karşıtı nörotransmitterleri artırdığı kanıtlanmıştır (Sluka ve ark 2013). Ağrılı süreçteki merkezi sinirsel patoloji fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile gösterilmiştir. Aşırı yaygın ağrı ve allodini olan hastalarda daha fazla sinirsel aktivite gösteren beyin bölgeleri arka insula ve somatoduyusal kortekste gözlenmiştir (Segerdahl ve ark 2015). İnsula gibi ağrı bölgelerinde proton manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak sinirsel aktivite düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Harris ve ark 2012). Soğuk stresle oluşturulmuş bir deneysel fibromiyalji modelinde beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve fosfosiklik adenosin monofosfat cevap elementi bağlayan proteinlerin hipokampus ve prefrontal kortekste kontrol grubuna göre azaldığı bulunmuştur. Bu deneysel model BDNF-CREB yolunu ve oluşan ağrıyı araştırmada kullanılabilir (Lee ve ark 2017). Amigdala ve paraventriküler talamus düzeyinde hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK)'ın fosforilasyonunda bir artış gözlenmiştir. Ağrıya karşı aşırı duyarlılık T-tipi Ca^{2+} kanallarının intraserebroventriküler blokajıyla önlenmektedir (Chen ve ark 2010). Ca^{2+} kanallarının bu değişikliklerin bazılarına aracılık edebileceği ileri sürülmüştür. FM'nin ağrılı merkezi bir hastalık olduğu kabul edilmesine rağmen, çoğu araştırmalar periferik sinir değişikliklerini de ortaya koymuştur. Özellikle deri biyopsilerinde epidermal sinir liflerinin azaldığı gösterilmiştir (Doppler ve ark 2015). Bazı araştırmacılar, FM hastalarında mikronörografi kullanarak mekanik uyarılara duyarlılığın arttığını ve duyarsız C-fibrillerinin daha fazla spontan aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (Serra ve ark 2014). Kas dokusundaki değişiklikleri araştıran bir çalışmada sağlıklı kişilerle, FM'li kişiler arasında tip-I veya tip-II fibril sayılarında veya kapiller yoğunlukta farklılık gözlenmemiştir (Srikuea ve ark 2013). Diğer klinik çalışmalarda yorgunluğa olan direncin tip-I kas fibrillerinin büyüklüğüne ve hemoglobinin oksijen doygunluğuna bağlı olduğu görülmüştür. Daha fazla tip-I fibril oranına sahip FM hastaları daha hızlı iyileşme göstermiştir. Ağrıya duyarlı sinir liflerinden P maddesinin salınımı ve onun nörokinin 1 reseptörünün, bağışıklık hücreleri, düz kas, kan damarları ve periferdeki diğer hücrelerin yanında medulla spinalisin dorsal boynuzunda postsinaptik olarak bulunması ağrı sinyallerinin iletiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Navratilova ve ark 2019). Bu

sebeple P maddesinin ağrıyı artırdığına inanılır. Periferik uyarılar merkezi sinir sistemine miyelinli A delta (δ) ve miyelinsiz C fibrilleri vasıtasıyla geçerler. Ağrı sinyalleri A δ fibrilleri aracılığıyla çok hızlı (~10 m/s), C fibrilleri aracılığıyla daha yavaş (~1.6 m/s) iletilirler. FM hastalarında yapılmış çok sayıda klinik çalışma hem küçük miyelinsiz C fibrillerinin hem de miyelinli A fibrillerinin periferik nöroinflamasyonda tutulduğunu göstermiştir (Grayston ve ark 2019). A δ ve C fibrillerinin her ikisinde deri gibi yüzeysel organlarda saptanmıştır. Kaslar ve eklemler gibi derin somatik yapılar başlıca C fibrilleri tarafından beslenir. A δ fibrilleri termal veya mekanik uyarılar tarafından aktive edilirler ve genellikle kısa süreli bir ağrı hissine sebep olurlar. Termal, mekanik veya kimyasal uyarıların sebep olduğu C fibril aktivasyonu genellikle dar bir alanda ve FM'nin tipik yaygın ağrı hissi ile sonuçlanır. C fibrilleri inflamatuvar maddeler olan sitokinler, kemokinler ve nöropeptidlerin salınımını yönetir (Yam ve ark 2018).

1.1.2.2. Fibromiyalji ve İnflamasyon

İnflamasyon; immün sistem hastalıkları, iskemi, travmaya bağlı fiziksel yaralanma, zararlı kimyasal maddelere maruz kalma, sigara, depresyon, Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozukluklar, viral, bakteriyel ve fungal kaynaklı çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle ortaya çıkar (Kany ve ark 2019). İnflamasyonda önemli bir hücre içi aracı, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon-3 (STAT3) aktivatörüdür. En önemli inflamatuvar transkripsiyon faktörleri nükleer faktör-kappaB (NF- κ B), aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü ve aktivatör protein-1'dir. Ancak bu hücre içi faktörler kolay ölçülemez. İnflamasyonun, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, monosit kemotaktik protein 1'i kapsayan sitokinler gibi veya diğer enzimler ve siklooksijenaz-2 (COX-2), 5-lipooksijenaz, matriks metalloproteinazlar, C-reaktif proteinler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) proteinler gibi daha kolay ölçülebilen birkaç biyolojik belirteci vardır (Prasad ve ark 2016). İnflamasyonun araçları hücre kaynaklı ve plazma kaynaklı araçlar olarak sınıflandırılabilir. Makrofajlar, lökositler, endotel hücreleri, mast hücreleri ve trombositler inflamasyonda rol oynarlar. Hayvanlarda yapılan bir çalışma, kaslarda bulunan makrofajların kronik yaygın kas ağrısının gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Gregory ve ark 2016).

Hücre kaynaklı araçlar sitokinleri (interlökinler, tümör nekroz faktör ve kimokinleri), lizozomal bileşenleri (proteazlar, kollajenaz ve elastaz), araşidonik asit türevleri (siklooksijenaz ve lipoksijenaz), oksijen kaynaklı serbest radikaller, reaktif oksijen türleri, nitrik oksit, nöropeptidler, büyüme faktörleri, trombosit aktive edici faktör, lipid araçları (adiponektin, leptin ve endokannabinoidler) ve vazoaktif aminleri (serotonin ve histamin) içerir. Plazma kaynaklı inflamatuvar araçlar, karaciğerde sentezlenir ve koagülasyon faktörlerini, akut faz proteinlerini ve kompleman proteinlerini içerir (Nissinen ve ark 2014, Porth ve ark 2011). Hücre kaynaklı inflamatuvar araçlardan olan sitokinler, hem immün (monositler, T hücreleri ve makrofajlar) hem de immün olmayan hücrelerden (Schwan hücreleri, fibroblastlar, mikroglialar ve astrositler) salgılanan küçük polipeptidlerdir. Sitokinler etkilerini periferik veya merkezi yolla gösterirler. Merkezi nöroinflamasyon ve duyarlılık fibromiyaljiyle yakından bağlantılıdır (Bjurstrom ve ark 2016). Merkezi nöroinflamasyon, serebrospinal sıvıda sitokin ve nörotrofik faktör düzeylerinin artmasıyla ortaya çıkar. P maddesi, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, glutamat, sinir büyüme faktörü ve çeşitli inflamatuvar araçlar glial hücreleri aktive eder. Aktive olmuş glial hücreler inflamatuvar sitokinleri oluştururlar ve nöroinflamasyona yol açarlar. Bu olay fibromiyaljide kronik ağrı ve allodininin eşlik ettiği merkezi duyarlılığı artırır (Kadetoff ve ark 2012). Fibromiyaljide serum/plazma sitokin konsantrasyonuna odaklanan bazı çalışmalar vardır (Ranzolin ve ark 2016). Çalışmaların bir çoğunda IL-6, IL-8, IL-1 β ve TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur (Mendieta ve ark 2016). Mast hücreleri alerji ve bağışıklıkta rol oynarlar. Bu hücrelerin aynı zamanda fibromiyaljideki inflamasyona da katkıda bulunduğu kabul edilir (Mastrangelo ve ark 2018). IL-6 ve TNF- α , mast hücrelerinden salgılanan, fibromiyaljide kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunan önemli iki inflamatuvar sitokindir. Nöropeptid Y, kortikotropin salgılayan hormon, P maddesi ve ona yapısal olarak bağlı hemokinin-1'in serum düzeyleri de fibromiyaljide artmıştır ve bu peptidler mast hücrelerini sitokin salgılaması için uyarırlar (Tsilioni ve ark 2016). Kemokinler; CC-, CXC-, CX3C- ve XC-kemokin ligandları olarak dört bölüme ayrılan ve çeşitli uyarılar tarafından oluşturulan küçük sitokinlerdir. Kemokin reseptörleri glial hücrelerde, nöronlarda, sinir progenitör hücreleri ve lökositlerde yüksek oranda dağılmıştır. Periferik ve merkezi duyarlılıkta önemli rol oynarlar (Kiguchi ve ark 2012). Nötrofillerde inflamasyona aracı olarak katılırlar. Bu hücreler çeşitli sitokinler ve dokuya zarar veren moleküller salgırlar (Al-Nimer ve ark 2018). Adipokinler

immün yanıtta ve inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Adipositler, adipokin ve kemokinlerin kaynağıdır. İnflamatuar cevabı artıran bir potansiyele sahiptir (Bordoni ve ark 2018). Birçok çalışma, oksidatif stres belirteçlerinin fibromiyaljide arttığını ortaya koymuştur. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve azalmış antioksidan enzim düzeylerinin, inflamasyon ve oksidatif stres faktörlerinin altında yatan nedenler olduğu kabul edilir (Alcocer-Gomez ve ark 2015). Plazma kaynaklı inflamasyon araçları arasında da komplemanlar, pıhtılaşma faktörleri ve akut faz proteinleri bulunur (Ramírez-Tejero ve ark 2018).

FM'de ağrıya duyarlılığın arkasındaki mekanizmalar iyi bilinmemektedir. Ancak otonom sinir sistemi, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlerin önemli olduğuna inanılmaktadır (Sluka ve ark 2016). Artmış sempatik tonus ağrıya bağlanmıştır ve IL-8'in artan salınımı ile ilişkilendirilmiştir. Monositler inflamatuvar sitokinlerin öncüleridir. İnflamatuar sürecin başlangıcında monositlerin sayısı periferik dolaşımda artar (Taylor ve ark 2016). Monositler ve nötrofiller gibi periferik kan hücrelerinden inflamatuvar sitokin salınımının artması FM'nin altında yatan bir neden olabilir (Bote ve ark 2012). FM'de sitokinlerin salınımına atfedilen yorgunluk, hiperaljezi ve allodini gibi inflamatuvar durumlar bu hipotezi desteklemektedir (Staud 2015). Sitokin ve kemokin gibi biyolojik olarak etkin ajanlar bağışıklık sisteminin aktifleşmesine sebep olurlar. Bütün bunlar algılama bozukluğu ve yorgunluğu kapsayan merkezi bulguları da etkileyebilen his kaybı ve ödem gibi periferik özelliklere dönüşür (Littlejohn ve ark 2018). İnterlökinler (IL-6, IL-1 β) ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler ağrıya duyarlı reseptörleri aktif hale getirebilirler. Bu sitokinlerin bir başka kaynağı yağ dokusudur ve pek çok çalışma ağrıların obez kişilerde daha sık olduğunu ortaya koymuştur (Cicuttini ve ark 2016). Nöroinflamasyonun FM gelişimine katkıda bulunan bir faktör olduğu gösterilmiştir. Nöroinflamasyon sırasında, beynin mikrogliya hücreleri hareketsiz durumdan aktif duruma geçer ve proinflamatuvar sitokinler salgılar. Deneysel çalışmalar, mikrogliyal aktivasyonun ve proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunun, kemirgenlerde ve insanlarda FM semptomlarını hafiflettiğini göstermiştir (Yasui ve ark 2019). Nöroinflamasyonu FM semptomlarıyla bağdaştıran potansiyel yollardan biri, membran uyarılabilirliği, sinaptik etkinlik ve azalan inhibisyon nedeniyle merkezi sinir sistemi sinyallerinde anormal bir artış gösteren merkezi duyarlılaşmadır. Bu durum beyindeki nosiseptif yolların aktivasyonuna yol açarak allodiniye ve

hiperaljeziye neden olur. Beyinde, mikroglıadan salınan proinflatuar sitokinler, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri nöronal hasara ve aşırı uyarılabilirliğe neden olabilirler. Bu durum FM hastalarında etkilenen beyin bölgelerine bağılı olarak çeşitli bulgulara, yorgunluk, ağrı ve algılama sorunlarını da içeren diğerk nöroinflatuar durumlara yol açabilir.

Fibromiyalji ve diğerk kronik ağrı durumlarında patolojinin altında kronik sistemik inflamasyonun yattığı ileri sürölmüştür. Bağışıklık hücreleri dokudaki sitokin düzeylerini sistemik veya lokal olarak değıştirebilir, fenotiplerine bağılı olarak inflamatuar veya antiinflamatuar sitokinler salgılayabilir. Fibromiyaljide sitokinlerle ilgili çalışmalar değışkenlik göstermektedir; bazı çalışmalarda artış, bazılarında azalma, bazılarında da değışmediğı görölmektedir. Bağışıklık sisteminin ve bağışıklık hücrelerinden salınan sitokinlerin hem akut hem de kronik ağrı oluşumunda önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir. Öte yandan proinflatuar sitokinler, interlökinler (IL-1 β , IL-6) ve TNF- α , nosiseptörleri aktive edebilir, duyarlılaştırabilir, insanlarda ağrı, hayvanlarda hiperaljeziye yol açabilirler (Dina ve ark 2011).

1.1.2.3. Genetik Etkenler

FM etyopatogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (Batista ve ark 2016). Serotonin taşıyıcı gen (SLC64A4) ve geçici reseptör 2 potansiyel vanilik kanal geni (TRPV2), FM'de ağrı duyarlılığından sorumlu ana genlerdir (Arnold ve ark 2013). SLC64A4, tek bir nükleotid polimorfizm ile karakterizedir ve kronik ağrı durumlarının yanı sıra artan depresyon düzeyi ve serotonin geri emilimindeki bozulmaya bağılı psikolojik bozukluklarla ilişkilidir (Mergener ve ark 2011). TRPV2 geni dorsal kök ve trigeminal gangliondaki mekanik ve ısıya duyarlı nöronlardan salgılanır. FM hastalarında ağrı eşığının azalmasından sorumlu olduğu görölmektedir (Mickle ve ark 2015). FM duyarlılığı ile birlikte olan ve tanımlanmış diğerk genetik polimorfizmler; serotonin taşıyıcı (5-HTT), katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve serotonin 2A genleridir. Ancak sonraki meta-analizler 5-HT2A reseptöründeki 102T/C polimorfizminin FM ile bağılantılı olduğunu doğrulamıştır (Lee ve ark 2012).

COMT, 3-metoksitiramin oluşturmak için S-adenosil-L-metioninden bir metil grubunu dopamine aktararak, dopamin dahil olmak üzere katekolaminleri etkisiz hale getiren birincil enzimlerden biridir. COMT genindeki fonksiyonel polimorfizmler,

enzimin aktivitesini, katekolaminlerin hızlı veya yavaş metabolizörü olacak şekilde değiştirebilir. Üç yaygın COMT genotipi Val-158-Val, Met-158-Met ve Val-158-Met'tir. Val-158-Val genotipi en yüksek, Met-158-Met genotipi en düşük enzimatik aktiviteye sahiptir. Fenotipik olarak Met-158-Met taşıyıcıları, Met-158-Val taşıyıcılarına göre ağrı ve basınç uyarılarına karşı daha yüksek eşik ve yorgunluk seviyeleri göstermektedir (Ferrera ve ark 2021). Val-158-Val taşıyıcıları, Met-158-Val taşıyıcılarına göre daha kötü çalışma belleği ölçümleri sergilemesinin yanında, daha yüksek düzeyde kaygı ve depresyon belirtileri ortaya koymuşlardır (Alves ve ark 2020). FM'li hastalarda rs4680 olarak da adlandırılan COMT Val-158-Met genotipinin ağrı semptomları ve ruhsal bozukluklar ile ilişkisi incelenmiştir. rs4680'in FM gelişme riskini artırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (Martinez ve ark 2013), rs4680 ile FM gelişme riski arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Park ve ark 2016). Bu durum rs4680'in FM popülasyonunda fazla bulunmasına bağlanmakta, artan ağrı semptomlarıyla ilişkili olduğundan, rs4680'li bireylerin FM semptomlarının şiddetinde artış bildirmesi şaşırtıcı bulunmamaktadır (Estevez-Lopez ve ark 2022).

Farklı ülkelerdeki FM hastalarında tek nükleotid polimorfizm (SNP) araştırması yapılmış, COMT geninin SNP rs4818'inin FM tanısıyla ilişkisi bulunamamıştır (Lee ve ark 2018). rs4680'e benzer şekilde, rs4818 de ağrı duyarlılığıyla ilişkilidir (Park ve ark 2016). Opioid reseptörü mu 1 geninde, hem rs4818'in hem de bir SNP'nin (rs1799971) varlığı ağrı şiddetinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (Estevez-Lopez ve ark 2022). COMT geninin SNP rs2097903'ünün FM duyarlılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Estevez-Lopez ve ark 2018). 5-HT'nin ruh sağlığındaki rolü iyi bilinmektedir. Ruh sağlığının bozulması düşük 5-HT düzeyiyle, ruh sağlığının iyi olması yüksek 5-HT düzeyiyle ilişkilidir (Jenkins ve ark 2016). 5-HT ayrıca ağrının modülasyonunda da rol oynar. Tam olarak aydınlatılamamış olsa da, periferik sinir sistemi içinde artan 5-HT seviyesinin, sinirlerin duyarlılığı ve hiperaleji ile ilişkili olduğu görülmüştür. Merkezi sinir sistemi içinde, 5-HT'nin ağrı modülasyonundaki rolü karmaşıktır. Reseptör varlığına ve afinitesine, 5-HT konsantrasyonuna, omurilik yollarına ve ilgili serebral sinir ağlarına bağlıdır (Al-Nimer ve ark 2018).

FM gibi kronik ağrı durumlarında bu genlerin rolünü ortaya koyacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Tanıya özel belirteçler henüz bulunamamıştır.

Araştırmalar FM fizyopatolojisinin altında yatan genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin araştırılarak yeni tanı belirteçlerinin ortaya konulmasına yöneliktir. FM hastalarında dopamin D4 reseptör geninde de azalma gözlenmiştir. FM ile birlikte olan ağrıyı ve ağrıyı önleyen yolları düzenleyen diğer genler; reseptör 1 gen (TAAR1), G protein sinyal 4 regülatör gen (RGS4), kannabinoid reseptör 1 gen (CNR1) ve iyonotrofik glutamat reseptör gen AMPA 4 (GRIA4)'dir. SLC6A4, TRPV2, MYT1L ve NRXN3 fibromiyaljiyle ilişkisi olduğu saptanan olası genlerdir (Smith ve ark 2012). Kronik bir ağrıda epigenetik yolların merkezi ve periferik sinir sisteminde uzun dönem değişikliklere aracılık ettiği gösterilmiştir. Özellikle metilasyon durumunda değişiklikler, histon değişiklikleri, ağrı bölgelerinde sinir hasarı ve periferik inflamasyonda artış görülmektedir (Seo ve ark 2013).

1.1.2.4. Endokrin Faktörler

Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen, FM'de aktive olabilen ve strese duyarlı nöroendokrin cevap sistemlerini ve nörotransmitterleri ihtiva eder (Rea ve ark 2016). Bu durum FM'de görülen bazı bulguları açıklayabilir. Adrenokortikotropik hormon testlerine yanıt olarak kortizol salgılanmasında azalma tarif edilmiştir. Kortizol seviyesi ile yorgunluk veya stres bulguları arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Bu sonuçlar FM'li kadınlarda günün erken saatlerindeki ağrı şikayetlerinin Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen işlevindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Büyüme hormonunun (GH), insüline benzer büyüme hormonu 1'e oranının olası patojenetik rolü araştırılmış, fibromiyaljili hastaların hemen hemen 1/3'ünde, kontrol grublarından daha düşük IGF-1 düzeyleri saptanmıştır. 12-24 saat arası yapılan seri ölçümler, özellikle geceleri fibromiyaljili hastalarda GH sekresyonundaki azalmayı ortaya koymuştur. GH sekresyonu başlıca uykunun faz-3 süresince oluşur, hastaların % 80'inde uyku bozukluğu vardır, bu bozukluğun birincilmi yoksa ikincilmi olduğu henüz kesin değildir (Paul-Savoie ve ark 2012). Ağrı şiddeti ile hem progesteron hem de testosteron arasında zıt bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Serum testosteron ve progesteron seviyeleri arttıkça ağrıda azalma izlenmiş fakat serum östradiol düzeyleri ile ağrı arasında bir ilişki saptanmamıştır (Schertzing ve ark 2018).

1.1.2.5. Psikopatolojik Etkenler ve Uyku Bozukluğu

FM hastaları arasında anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların görülme oranı %60'a kadar ulaşmaktadır. Depresif bulguların olması prognozun daha

kötü olduğunu gösterir. Depresyon bulgularının duygusal ağrı süreci ile ilgili beyin bölgeleri olan amigdala ve karşı yarı ön insulada ağrıyı uyaran sinirsel aktivasyonun boyutu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Giesecke ve ark 2005). Stres dolaylı olarak inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak ağrıya duyarlılığı artırır (Jennings ve ark 2014). Hayvan çalışmaları yüzme ve soğuk gibi stres yüklemesi kesildikten sonra bile haftalarca süren kas ve deri ağrıları oluşabileceğini göstermiştir. Bazı çalışmalar stres faktörlerine maruz kalan hayvanların omurilikte de değişiklikler sergilediğini ortaya koymuştur (Quintero ve ark 2011). Hayvanlarda strese bağlı oluşan ağrı, ağrının sinirsel iletimini sağlayan P maddesi, kalsitonin geni bağlı peptid, NMDA glutamat reseptörleri ve nörokinin-1 reseptörleri gibi maddelerin spinal blokajında azalmıştır (Sluka ve ark 2012). Supraspinal seviyede, serotonerjik sistemde soğuk stresin neden olduğu hem serotonin (5-HT), hem de 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyinde azalmalar gözlenmiştir (El Marzouki ve ark 2021). Bu nedenle stres ve psikolojik faktörler FM'nin şiddeti ve gelişiminden sorumlu tutulmuşlardır.

Uyku bozuklukları ile yaygın kas-iskelet ağrısı arasında çift yönlü bir ilişki tanımlanmış ve hatta uykusuzluğun ağrı başlangıcından önce gelme eğiliminde olduğu görülmüştür (Mundal ve ark 2014). Smith ve ark (2007) yaptıkları başka çalışmada, somatik ve psikiyatrik bulguların, uyku yoksunluğundan ziyade uykunun kesintiye uğramasından dolayı olduğu tezini ileri sürmüşlerdir. Biyokimyasal analizler, yetersiz uykunun, IL-6'nın serum konsantrasyonunda yükselme, bu yüzden inflamatuvar maddelerle patojenik bir döngüye girerek, ağrı oluşumunu kolaylaştırıcı bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Haack ve ark 2007). Uyku değişikliklerinin fibromiyaljinin nedensel faktörleri arasında olduğu hipotezi EEG çalışmaları ile ortaya konmuştur. Normalde uykunun non-REM evresinde (derin uyku) EEG'de biyoelektriksel aktivitede yavaşlama ve amplitüdlerde düşme izlenir. FM'li hastalarda bu evrede hızlı aktivite gösteren alfa dalgaları (10-12 dalga/sn), yavaş aktivite gösteren delta dalgalarının (1-2 dalga/sn) içine karışmaktadır. FM'ye eşlik eden bu uyku bozukluğuna 'alfa-delta uykusu' denir. İnsanlar üzerinde alfa-delta uykusunun altında yatan mekanizmalar tanımlanarak, GABAerjik ve afferent kolinerjikler tarafından kontrol edilen talamusun rol oynadığı vurgulanmıştır. Alfa-delta uykusunun kendisini 3 farklı modelde gösterdiği gözlemlenmiştir. Bunlar fazik (delta aktivitesi ile eş zamanlı), tonik (non-REM uykusu boyunca devamlı) ve düşük alfa aktivitesi fazlarıdır (Gottshall ve ark 2019, Vijayan ve ark 2015)

1.2.Deneysel Fibromiyalji Modelleri

İlk kez 2009 yılında Nagakura tarafından geliştirilen rezerpinle oluşturulmuş deneysel fibromiyalji modeli, biyojenik amin tüketimine bağlı fibromiyalji semptomlarının oluşturulmasında etkili olarak kabul görmüş ve fibromiyalji araştırmalarında sıklıkla kullanılan bir model haline gelmiştir (Nagakura ve ark 2009). Son yıllarda literatürde FM'nin fizyopatolojik mekanizmasını anlamaya yönelik en az beş farklı deneysel hayvan modeli tanımlanmıştır. Bu beş farklı yaklaşımın temelinde; biyojenik aminlerin sistemik olarak tüketilmesi (rezerpin kaynaklı deneysel FM modeli), asit salinin kasa uygulanması (asit salinin neden olduğu deneysel FM modeli) ve strese dayalı yöntemler (soğuk, ses veya yüzme stresinin neden olduğu deneysel FM modeli) vardır. Literatürdeki yayınlar, muhtemelen tanımlanan ilk modeller olması nedeniyle daha çok asit salin ve strese dayalı FM modellerine odaklanmıştır (Sluka ve Clauw 2016, Frange ve ark 2014). Ancak son yıllarda, bu alanda yeni bakış açıları getiren birçok çalışma literatürde bildirilmiştir. Bu çalışmalar, Nagakura ve arkadaşları (2009) tarafından bildirilen rezerpinle oluşturulmuş deneysel fibromiyalji modeli, tekrarlanan ve aralıklı ses vurgusu modeli (Hung ve ark 2020) ve aralıklı psikolojik stres (Ueda ve Neyama 2017) testleridir.

Rezerpin hint yılankökü bitkisi *Rauwolfia serpentina*'dan elde edilmiş bir indol alkaloididir. Hem periferik dokularda veziküler monoamin taşıyıcısı (VMAT) 1'i, hem de periferik dokular ve beyinde veziküler monoamin taşıyıcısı (VMAT) 2'yi inhibe ederek biyojenik amin içeriğini azaltır (Guillot ve Miller 2009). Rezerpinle oluşturulan modelde rezerpin, % 0,5 glasiyel asetik asit içeren distile suda çözdürülerek hazırlanır. Rezerpin sıçanlara 1 mg/kg dozda günde bir kez olmak üzere ardışık üç gün cilt altı uygulanmaktadır. Bu uygulama sonucunda sıçanlarda mekanik allodini, kaslarda ve cilt dokusunda aşırı ağrı, sıcağa ve soğuğa aşırı duyarlılık (Arora ve ark 2013, Fusco ve ark 2019) gözlenmiştir. Yorgunluk, hareket azlığı, depresif davranışlar, anksiyete, uyku bozuklukları, algılama ve bellek tutulumu (Kaur ve ark 2019, Brusco ve ark 2019, Sing ve ark 2020) rezerpinle oluşturulmuş fibromiyalji modelinde görülen diğer bulgulardır. Ayrıca periferik ve merkezi duyarlılık, biyojenik aminlerde azalma, nöroinflamasyon, mitokondrilerde fonksiyon bozukluğu, oksidatif hasar ve kas yapılarındaki değişiklikler de ortaya konmuştur. Rezerpin TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin serum düzeylerinde artışa neden olmaktadır (Kaur ve ark 2019, Singh ve ark 2020). Sebep olduğu nöroinflamasyon glial hücreler ve mast hücreleri

gibi bağışıklık hücrelerinin aktive olmasıyla gösterilmiştir. Mast hücreleri tarafından salgılanan inflamatuvar özellikteki araçlar sinir büyüme faktörü (NGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), bazı sitokinler ve bradikinin gibi nörotrofik büyüme faktörleridir (Fusco ve ark 2019, Kaur ve ark 2019). Periferik ve merkezi duyarlılığa sebep olur. Periferik duyarlılığı kaslarda C-fibrillerini, ciltte intraepidermal sinir liflerini azaltarak (Taguchi ve ark 2015, Evdokimov ve ark 2019), merkezi duyarlılığı ise glutamat ve P maddesi gibi uyarıcı nörotransmitterleri artırıp, noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi monoamin düzeylerini azaltarak yapar (Arora ve ark 2011). Aside duyarlı iyon kanalı 3 (ASIC3) reseptörlerinin büyük çoğunluğu deriden ziyade iskelet kasını innerve eden duyuşal sinirlerde bulunur. Ağrı reseptörleri üzerine ASIC3'ün etkisinin ağrıyı inhibe eden APETX2 ile önlenebildiği hayvan çalışmalarıyla ortaya konmuştur (Karczewski ve ark 2010). Rezerpinle oluşturulmuş bir FM modelinde de medulla spinalisin arka kök ganglionlarından ASIC3 mRNA'nın fazlaca salındığı, yine APETX2'nin uygulanmasıyla kesildiği görülmüştür. Bu modelde C fibrillerinin reaksiyonu hem kas hem de deride fazladır (Taguchi ve ark 2015). Mitokondri proteinlerinin yapısı ve fonksiyonları bozulur (Brum ve ark 2020). Rezerpinin VMAT üzerine etkisi sinir iletimini etkiler. Kimyasal yapısı nedeniyle, dopamin, noradrenalin ve serotonin oksidasyona uğratarak oksidatif strese yol açar. Katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini azaltır (Fusco ve ark 2019). Gastrocnemius kasında, sarkoplazmik retikulumda deformasyon, sarkomer uzunluğunda ultrastrüktürel değişiklikler, miyotübüllerin çapında ve ağırlığındaki farklılıklara bağlı olarak atrofi gözlenmiştir (Favero ve ark 2017).

1.3.Kognisyon

Yaşam boyunca isteyerek veya istemeden kazanılan bilgi ve deneyimlerin davranış biçimine yansımaya ve bu değişikliğin uzun süreli olmasına öğrenme adı verilir. Bu bilgilerin sınıflandırılıp, saklanıp, geri çağırılabilir hale getirilmesi ise bellek olarak tanımlanır. Bellek öğrenilen bilginin depolanmasıdır. Yeni bilgilerin öğrenilmesi, uzun veya kısa süreli depolanması ve ihtiyaç halinde tekrar kullanılması süreçlerini kapsar (Markowitsch ve ark 2000). Bellek uzun süreli ve kısa süreli bellek olarak sınıflandırılır (Ranganath ve ark 2005).

Kısa süreli bellek bilginin kısa bir süre depolandığı, hem süre hem de kapasite bakımından kısıtlı olan alandır. Bilginin uzun süreli belleğe aktarılmaması durumunda birkaç saniye ya da dakika içinde unutulduğu görülmektedir (Lovato ve ark 2013).

Uzun süreli bellek bilgilerin yıllar boyunca bilinçli bir şekilde depolandığı bellektir. Saklanan bilginin içeriğine göre deklaratif (eksplisit) bellek ve non-deklaratif (implicit) bellek olarak ikiye ayrılır (Kandel ve ark 1999).

Deklaratif (eksplisit) bellek açık bellektir. İnsanların, olayların, yerlerin ve gerçeklerle ilgili bilgilerin bilinçli olarak hatırlandığı bellek türüdür (Albright ve ark 2000). Epizodik ve semantik bellek olarak ikiye ayrılır. Epizodik bellek anılar, kişisel deneyimler, olay ya da durumların ne zaman, nerede yaşandığına dair duyuşal, zamansal ve bağlamsal, bilgiler verirken, semantik bellek kurallar, tarihsel bilgiler, semboller, kelimeler, formüller ve bunlar gibi pek çok bilgi içerir (Tulving ve ark 1998). Deklaratif bellek: kodlama, depolama, konsolidasyon ve geri çağırma işlemlerinden oluşur.

Non-deklaratif (implicit) bellek bilinçli bir çaba göstermeden öğrenilen ve bilinç dışı davranışlarla kazanılan bellek türüdür (Kandel ve ark 1999). Araba kullanmak, bisiklete binmek, yüzmek gibi davranışsal becerilerimiz, eski bilgilerimize çağrışım yapmamız ve organizmanın çeşitli durumlara koşullanması bu tür belleğin alt alanları olarak kabul edilir.

Hipokampus lateral ventrikülün temporal boynuzundadır. Birçok bölgeden veri giriş ve çıkışı olduğu için önemli bir role sahiptir. Kolinerjik, GABAerjik ve monoaminerjik afferent nöronlar hipokampusta sinaps yaparlar. Aspartat ve glutamat en çok bulunan uyarıcı nörotransmitterlerdir (Saransaari ve ark 1997). Uzaysal bellek gelişiminde hipokampus hücreleri önemlidir (Moser ve ark 2008). Amigdala, temporal lobun içerisinde bulunur. Duygularla ilişkilidir, çoğunlukla korteksten bilgi gelir. Buradaki nöronlar transmitter olarak glutamat kullanır. Amigdalanın uyarılması, anksiyete ve korkuya neden olur (Gloor 1990). Prefrontal korteks, korteks ve subkortikal bölgelerle bağlantıları olup davranışları düzenler. Kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde de görev alır. Bazı bölümleri limbik sistem içindedir. Spasyal bellekte plan yapma ve karar verme gibi davranışlarda görev alır (Ito ve ark 2015). Limbik sistem ise duygusal davranışları kontrol eden nöron sistemlerinin tümünü kapsar. Bilgilerin depolanması gibi fonksiyonları gerçekleştirir (White ve ark 2018).

Öğrenme sürecinde ve farklı bellek alt tiplerinde birçok farklı beyin bölgesi görev yapar. Sinaps, nöronlar arasında bağlantının kurulduğu, nöronların birbiriyle etkileşim içinde olduğu bölgedir. Nöronlar arasındaki sinaptik bağlantının değişme kapasitesine sinaptik plastisite denir. Sinaptik plastisite, davranışın ve belleğin altında yatan temel mekanizmadır. Sinaptik plastisitenin, uzun süreli kuvvetlendirme (long term synaptic potentiation, LTP) ve uzun süreli depresyon (long term synaptic depression) olmak üzere iki ana formu vardır (Mayford ve ark 2012). LTP, glutamat NMDA reseptörü ile ilişkilidir. Hipokampus, amigdala ve serebral kortekste asosiyatif öğrenme, uzaysal öğrenme ve adaptif değişikliklerin altında yatan hücresel mekanizmadır.

1.3.1. Fibromiyalji ve Kognisyon

Fibromiyaljili olan hastalarda görülen bilişsel işlev bozukluğu yaşam kalitesini bazen dramatik şekilde bozmaktadır. Hastalar, “fibrofog” adı verilen bellek ve bilişsel işlevlerin azalmasının yanı sıra eşlik eden unutkanlığın ağrıdan daha can sıkıcı olduğunu sıklıkla belirtmektedirler. Bu kavram FM’li hastaların bildirdiği bir dizi bilişsel zorluk da dahil olmak üzere sis perdesi benzeri duyguların subjektif deneyimini tanımlamak için kullanılır. Diğer romatolojik hastalıkları olan hastalarla karşılaştırıldığında, FM’li hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara ait semptomlar 2.5 kat daha fazladır. Konsantrasyon güçlüğü ve unutkanlık belirgindir (Kravitz ve ark 2015). Bu bilişsel eksikliklere aracılık eden faktörler duygusal sorunlarla ilişkili olabilir (Palomo-López ve ark 2019). Yorgunluk ve uykusuzlukta, asıl aracı faktör klinik ağrının şiddeti olmasına rağmen bu tür zorlukların oluşumuyla da ilgilidir (Galvez-Sánchez ve ark 2019). FM hastaları sıklıkla kognisyon sorunlarından şikayetçidir. Bu şikayetlerin merkezi sinir sistemindeki bir işlev bozukluğuna mı atfedilebileceği veya depresyon, anksiyete ve uyku disfonksiyonu gibi bulgularla ilişkili diğer patolojilerle mi açıklanacağı belirsizliğini korumaktadır.

Her ne kadar FM hastalarında kişisel olarak bildirilen kognitif bozukluklar yaygın olarak kabul görsede, araştırmacılar arasında mutlak bir fikir birliği yoktur. FM hastalarında kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında kognitif bozulma olduğu ortaya konmuştur. Çalışma belleği süreçlerinde, dikkat, yürütme ve işlem hızında sorunlar görülmektedir. Fibromiyaljiyle ilişkili kognisyon bozukluklarıyla ilgili çalışmalarda duygudurum bozukluklarının rolü her zaman dikkate alınmamıştır. Uyku

disfonksiyonu, fibromiyaljide kognitif disfonksiyon çalışmalarında dikkate alınması gereken bir diğerk faktördür. Bu hastaların genel popölasyona göre daha düşük uyku kalitesinden ve aynı zamanda dinlendirici olmayan uykudan muzdarip olduğu, dikkat ve epizodik hafızada da önemli bir bozulma olduğu gösterilmiştir (Seelye ve ark 2015).

Fibromiyalji ve bilişsel bozuklukların, limbik sistemin bir bileşeni olan, hafıza ve bilişte büyük rol oynayan hipokampus disfonksiyonuyla ilişkili olduğu öne sürölmektetir. Bu mekanizma, büyük ölçüde strese bağılı hormonlar tarafından aktive edilebilen N-metil-D-aspartat (NMDA) alt tipi glutamat reseptörlerinin aktivasyonuna bağılıdır. Uzun süreli strese maruz kalma sonucu glukokortikoidlerdeki artış ve uyarıcı nörotransmisyon yoluyla aşırı NMDA aktivasyonu, hipokampal disfonksiyon ve atrofiyle sonuçlanmaktadır (Wood 2004). Bazı alışmalar stres, kortizon düzeyi ve gelişen bilişsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiye odaklanmış, fibro sisi olan fibromiyaljili hastalarda bilişsel işlev testleri sırasında beynin nasıl davrandığı incelenmiştir (Lin ve ark 2021). Hipokampal atrofi ve işlev bozukluğunun yanı sıra, aşırı ağrı duyarlılığına yanıt olarak beyindeki nörotransmitterlerin aşırı tüketiminin, bilişsel beyin fonksiyonları için gerekli olan sinir kaynaklarının israfına yol açabileceğı öne sürölmüş ve nörogörüntöleme çalışmaları ile beyinde daha düşük bir aktivite olduğu gösterilmiştir. Samartin-Veiga ve ark.(2019) yüksek yürütücü işlevler sırasında beyin aktivitesini ve EEG'yi değerlendirmek için 19 fibromiyalji hasta ve 22 sağılıklı kontrolün dahil edildiğı bir vaka kontrol çalışması yapmış, sonuçlarda N3 genliğinde bir azalma olduğunu görmüşlerdir. N3 dalgası, nöral temeli anterior singulat korteksin dorsal kısmında olan frontosantral saçlı deride dağılım gösterir. FM hastalarında kontrol grubuna göre teta aktivitesinde de azalma gözlenmiştir. Teta frekansı aynı zamanda izlem ve tepki reaksiyonunun da göstergesidir. Temporoparyetaldeki P3 dalgası farklı hedef uyaranlara yanıt olarak beynin elektriksel aktivitesini belirtmek için kullanılır. P3'ün FM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmaya sahip olduğu doğrulanmasa da, P3 amplitüdünün sağılıklı kontrollerde daha büyük, FM hastalarında ise daha küçük olması reaksiyon süresinin daha uzun olduğunu göstermektedir (Samartin-Veiga ve ark 2019). Fibromiyalji hastalarında ağrı eşikleri azalmıştır ve nosiseptif girdinin engelleyici modölasyonu zayıftır. EEG ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntöleme; medial, frontal, insular alanlar, duyuusal ve motor korteks, beyincik gibi ağrı algılama ve işleme bölgelerinde artan aktiviteyi gösterirken, rostral anterior singulat bölgeleri gibi inhibitör kontrol

alanlarında azalmış aktivite kaydedilmiştir (Brighina ve ark 2019). Somatosensoriyel temporal diskriminasyon eşiği (STDT), Gunendi ve ark (2019) tarafından 15 fibromiyalji hastasında, 15 sağlıklı kontrolle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. STDT, bir çift dokunsal uyarının ayrı olarak algılanması için gereken en kısa zaman aralığı olarak tanımlanmaktadır. Araştırmacılar, FM hastalarında STDT'nin daha yüksek olduğunu, ağrı şiddeti puanları ve semptom şiddet ölçeği puanları ile aralarında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. STDT yeteneğindeki bozulma, bilişsel duysal süreçteki bozukluğu yansıtır. Tüm bu bulgular FM hastalarının dikkati kontrol etmede zorluk yaşadıklarını ve reaksiyon sürelerinin daha uzun olduğunu göstermektedir. Bu bulgular ön beyin aktivitesindeki azalmayı yansıtmakta, ağrıya yönelik nöronal ve dikkat kaynaklarının tüketildiği hipotezini güçlendirmektedir (Ibraheem ve ark 2021).

Fibromiyalji'de bilişsel işlev bozukluğunun risk faktörleri 2018 yılında Ojeda ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve nöropatik ağrı hastalarında, kronik ağrı hastalarında ve fibromiyalji hastalarında bilişsel işlevi değerlendirmiş, sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırmışlardır. Ağrı, anksiyete, depresyon ve uyku kalitesi gibi faktörler araştırılmıştır. Kendini Değerlendirme Testi (TYM) ölçeği kullanılarak, ağrı şiddeti Görsel Analog Skala (VAS) ile zihinsel sağlık Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) ölçeği ile, uyku kalitesi de Medikal Uyku Skalası ile değerlendirilmiş ve fibromiyalji grubunda bilişsel işlevler en düşük bulunmuştur. Kaygı ve uyku kalitesinin bilişsel performans üzerinde hiçbir etkisi yoktu, ancak ağrı şiddeti ve depresyon bilişsel işlevleri etkilemekteydi. HAD ölçeği skorundaki bir artış, özellikle fibromiyalji hastalarında bilişsel işlevlerde azalma, ağrı yoğunluğundaki (VAS) bir artış da sağlıklı kontrollere kıyasla tüm gruplarda bilişsel işlevlerde azalma ile ilişkiliydi. Depresyonun bilişsel performans ile ağrı arasında kafa karıştıran bir faktör olduğu ortaya konmuş oldu (Ojeda ve ark 2018). Bilişsel işlev bozukluğunun diğer bir riski de tütün içimidir. Sigara içmenin bilişsel performans üzerinde ters etkisi olduğunu, yaşam kalitesini kötüleştirdiğini, uyku bozukluğunu ve kaygı sıklığını artırdığı gösterilmiştir (Ge ve ark 2019). Fibromiyalji'de vücut kitle indeksi (BMI)'nin yürütücü işlevler üzerindeki etkisi, ağrı şiddeti, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar değerlendirilmiştir. Muñoz Ladrón de Guevera ve arkadaşları (2018) 52 fibromiyalji sendromlu (FMS) hasta ve 32 kontrol hastasında bilişsel işlevi

değerlendirmişler, ağrı yoğunluğunun ve yüksek BMI'nin bilişsel performansın azalmasında en büyük paya sahip olduğunu bulmuşlardır.

1.3.2.Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF), küçük moleküllü bir dimer proteinidir ve beyindeki nörotrofik protein ailesinin ana üyesidir (Song ve ark 2017). BDNF, merkezi sinir sistemi (CNS), endokrin sistem, kemik ve kıkırdak dokusundan yaygın olarak eksprese edilir ve özellikle hipokampus ve kortekste yüksek oranda bulunur. BDNF, nöronların ve glial hücrelerin hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşmasında, akson büyümesinde, sinaps oluşumunda, sinaptik iletim ve plastisitenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Kowiański ve ark 2018). Ters durumda, BDNF sinyallemedeki bir hata CNS'de işlev bozukluklarına neden olur. Anormal BDNF sinyallemesi birçok CNS hastalığında bozuklukların patolojik sürecine dahil olduğu, ortaya çıkışını, gelişimini ve prognozunu etkilediği düşünülmektedir. Günümüzde zihinsel ve nörolojik hastalıklar (örneğin felç, ruh sağlığı bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklar) üzerine yapılan araştırmalar, anormal BDNF sinyallemesinin bu hastalıklarda görüldüğünü ortaya koymuştur. Beyinden türetilen nörotrofik faktör, memelilerin beyindeki nöronlar ve glial hücreler tarafından üretilir ve esas olarak beyin önemli bölgelerine (örneğin korteks, hipokampus ve beyincik) dağıtılır. BDNF'nin sentezi, fizyolojik koşullar altında hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde hedef nöronlar tarafından; yaralanma, iltihaplanma veya antidepresanların uygulanmasını takiben, astrositler tarafından meydana getirilir. Astrositler önemli bir BDNF kaynağıdır ve astrositlerden salınan BDNF'nin, neojenezin desteklenmesi ve glial hücrelerin gelişimi gibi nöroprotektif ve nörorejeneratif etkiler sergilediği gösterilmiştir (Quesseveur ve ark 2013). Ek olarak astrositler, sitokinleri serbest bırakarak, mikrogliya dönüşümünü indükleyerek ve fonksiyonlarını düzenleyerek mikrogliya'nın BDNF'yi eksprese etmesini teşvik eder (Louveau ve ark 2015). Çeşitli patolojik durumlarda, glial hücrelerden türetilen BDNF, hastalık ve yaraların onarım süreçlerinde rol oynar. Beyinden türetilen nörotrofik faktör iki formda mevcuttur: BDNF'nin öncü formu pro-BDNF ve BDNF'nin olgun formu m-BDNF. BDNF ilk olarak endoplazmik retikulumda pro-BDNF'ye çevrilir. Pro-BDNF daha sonra golgi aparatı ve endoplazmik retikulumdaki serin proteazlar tarafından parçalanarak m-BDNF oluşturulur (Zhao ve ark 2022). İlk

alışmalar yalnızca m-BDNF'nin biyolojik olarak aktif olduğunu, pro-BDNF'nin ise bir ara ürün olarak biyolojik işlev göstermediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, son çalışmalar, pro-BDNF'nin, BDNF'nin öncü formu olarak var olabileceğini ve ayrıca hücre dışı olarak çeşitli biyolojik etkiler gösteren sinapslardan doğrudan salgılanabileceğini göstermiştir. Nöronlarda bulunan hem pro-BDNF hem de m-BDNF, hücre zarı depolarizasyonunu takiben salınır. Ek olarak, BDNF'nin farklı formları arasında dinamik bir denge vardır ve pro-BDNF'nin m-BDNF'ye oranı, beyin gelişiminin belirli aşamaları ve bölgeleri arasında farklılık gösterir. Pro-BDNF, beyin gelişiminin erken aşamalarında daha yüksek oranlarda bulunmasına rağmen, olgun aşamalarında m-BDNF baskındır. Bu nedenle, erken gelişim sırasında pro-BDNF'nin m-BDNF'ye oranının beyin fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir faktörü temsil ettiği düşünülmektedir (Li ve ark 2019). Buna karşılık m-BDNF, olgunlaşmanın ardından nöroproteksiyonda ve sinaptik plastisitede önemli rol oynar.

Beyinden türetilen nörotrofik faktör iki tip reseptöre bağlanır: yüksek afiniteli reseptör tirozin kinaz reseptörü B (TrkB) ve düşük afiniteli nörotrofin faktör reseptörü (p75NTR). BDNF, nörogenezi, nöronal büyümeyi ve hayatta kalmayı teşvik etmek, sinaptik plastisiteyi arttırmak ve nörotrofik etkileri uygulamak için sinyal yolunu aktive etmek amacıyla reseptörlere bağlanır (Andero ve ark 2014). BDNF'nin TrkB'ye bağlanması astrosit gelişimine katkı sağlar. TrkB geni olmayan farelerin, normal sinaptik fonksiyonu destekleyemeyen tamamlanmamış bir astrosit morfolojisi gösterdiği bulunmuştur (Holt ve ark 2019). BDNF ve TrkB merkezi sinir sisteminde geniş şekilde yayılmıştır (Notaras ve ark 2020) ve hücre proliferasyonu, farklılaşması, akson ve dendrit büyümesi, sinaptogenez de dahil olmak üzere nöral gelişim ve fonksiyonlarında önemli roller oynarlar (Park ve ark 2013). BDNF-TrkB sinyal yolu uzun vadeli güçlenme de dahil olmak üzere bilişsel işlevler için çok önemli olan sinaptik fonksiyona ve plastisiteye önemli ölçüde katkıda bulunur (Wang ve ark 2020). Ancak BDNF'nin p75NTR'ye bağlanması apoptozu teşvik edebilir ve patolojik süreci hızlandırabilir. Beyinde p75NTR ekspresyonunun artmasının, yukarıda bahsedilen BDNF'nin nöroprotektif etkisini azaltacağı, öğrenme ve bellek de dahil olmak üzere beyin fonksiyonlarındaki azalmayla ilişkili patolojik durumlarda, p75NTR ekspresyonunun artacağı gösterilmiştir.

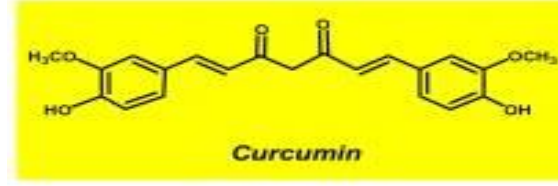
BDNF, beyinde en çok çalışılan nörotrofinlerden birisidir. BDNF'yi nöronal canlılık, plastisite ve nörotransmitter düzenlemesi ile ilişkilendiren çok sayıda kanıt vardır (Panja ve ark 2014). Nörotrofinler, beyindeki nöronların hayatta kalmasına,

büyümesine ve bakımına katkıda bulunan, çeşitli öğrenme ve hafıza fonksiyonlarına katılan bir protein ailesidir. Memeli nörotrofinleri arasında BDNF, sinir büyüme faktörü, nörotrofin 3 ve nörotrofinler 4-5 bulunur. İnsanlardaki gen ekspresyonu çalışmaları, BDNF'nin korteks, hipokampus, amigdala, bazal ön beyin, dorsal vagal kompleks, arka beyin ve orta beyinde en yüksek oranda olduğunu ortaya çıkarmıştır (Marosi ve ark 2014). Psikiyatrik ve nörodejeneratif bozuklukları olan hastaların beyin ve kanlarında BDNF konsantrasyonları sıklıkla azalmıştır. BDNF gen ekspresyonu, çok çeşitli endojen ve eksojen uyaranlar (örneğin, stres, fiziksel aktivite, beyin hasarı, diyet) tarafından düzenlenir. BDNF'nin 5-HT nöronlarının canlılığını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca 5-HT sentezinde rol oynayan bir enzim olan triptofan hidroksilazın salınımını da artırmaktadır (Ghosal ve ark 2018). Bir çalışmada devamlı rezerpin verilmesinin kemirgenlerin beyinlerinde 5-HTT mRNA düzeylerini azalttığı ortaya konmuştur. Serotonerjik terminallerden açığa çıkan 5-HT; depresyonda fizyolojik bir arabulucu olarak hizmet ettiği gösterilen serotonin taşıyıcısı (5-HTT) vasıtasıyla sinaptik yarıktan bu terminaller içerisine seçici olarak alınmaktadır (Khnychenko ve ark 2017). Rezerpinin geri dönüşüm olmadan monoaminlerin veziküler alımını inhibe ettiği bildirilmiş ve tekrarlayan rezerpin uygulamalarının depresyona neden olduğu öne sürülmüştür (İkram ve ark 2017). Stres ve proinflamatuar sinyallerden sonra hücre içinde çeşitli sinyalleşme basamakları oluşur. Bu sinyalleşme, sonunda nöronal hasara ve apoptoza yol açabilecek bir dizi olay üretir. Mikroglia ayrıca nörotoksositeye katkıda bulunan proinflamatuar sitokinleri serbest bırakarak patolojik nöroinflammatuar sürecin gelişimine aktif olarak katılır. Bu döngü, stres etkeni mevcut olduğu sürece tekrarlanır ve ciddi sonuçlara (örneğin, kognisyon bozukluğu, davranış bozukluğu, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar) dönüşebilir. İnflamatuar aktivasyonun ana faktörlerinden biri, BDNF'de dahil olmak üzere birçok pro ve antiapoptotik genin ekspresyonunu indükleyen bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kappa B'dir (NF-κB) (Tilstra ve ark 2011).

1.4. Kurkumin

Kurkumin, zencefilgiller (Zingiberaceae) ailesine ait zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisinden elde edilen polifenolik bir bileşiktir. Yaklaşık 200 yıl kadar önce Vogel ve Pelletier tarafından *Curcuma longa* (turmeric) bitkisinin köklerinden sarı renkli bir madde olarak elde edilmiştir. Daha sonra turmerik yağı ile rezinin bir karışımı olduğu bulunmuştur. 1910 yılında Milobedzka ve Lampe kurkuminin kimyasal yapısının 1,7-

bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadine-3,5-dione olduğunu bildirmiştir. Daha sonra bileşenlerine ayrılarak sınıflandırılmıştır (Gupta ve ark 2013).



Kurkumin yağda çözünür bir yapıda olup antioksidan, antiinflamatuvar, antimutajenik, antimikrobiyal ve antikanserojen özelliklere sahiptir. TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Hewlings ve ark 2017). Kurkumin öğrenme ve bellek bozukluklarını azaltmaktadır (Tian ve ark 2012). Epidemiyolojik çalışmalar düzenli kurkumin alımının yaşlı bireylerde algılama fonksiyonunu düzelttiğini göstermiştir. Yapılan bir çalışma güçlü antioksidan etkilere sahip olduğunu, lipid peroksidasyonu, protein karbonilasyonu ve mitokondriyal geçirgenliğe karşı koruduğunu göstermiştir (Jat ve ark 2013). Diyetle kurkumin takviyesi, Alzheimer hastalığının hayvan modellerinde beta amiloidin oluşturduğu bellek bozukluklarını azaltmasının yanısıra oksidatif hasar ve inflamasyon belirteçlerini de azaltmaktadır. Beyinde bozulmuş asetilkolinesteraz aktivitesine bağlı kognitif bozuklukları iyileştirdiği de bilinmektedir. Kurkumin ve analogları nükleer faktör κ B (NF- κ B) üzerindeki etkisini NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek apoptoz, proliferasyon ve dönüşümde yer alan genlerin salınımını azaltarak göstermektedir. Antiinflamatuvar etkisi ise IL-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), COX-2 ve prostaglandin E-2, genlerinin salınımını azaltma kabiliyetiyle bağlantılıdır. Serbest radikal üretimini engelleyerek antioksidan özellik gösterir (Lim ve ark 2013). Kurkuminin düşük çözünürlüğü ve oral biyoyararlanımı nedeniyle, biyomedikal potansiyelinden yararlanmak kolay değildir; bu nedenle biyoyararlanımını iyileştirebilen nanopartiküller ve lipozomlara ihtiyaç vardır.

Kronik ağrı, hastaları günlük aktiviteleri etkileyen ve yaşam kalitesini bozan bilişsel bozulmaya yatkın hale getirir. Kronik ağrı hastalarındaki bilişsel eksiklikler, ağrı semptomlarının iletilmesinin etkinliğini kısıtlar; bu da bilişsel temelli tedavinin uygulanmasını daha da azaltır ve önceden var olan ağrıyı şiddetlendirebilir. Kurkumin'in çeşitli nöropatik ağrılara karşı analjezik aktivite sağladığı gösterilmiştir

(Babu ve ark 2015). Ayrıca kurkumin, nöroprotektif özelliğe sahip olup, farklı deneysel modellerde öğrenme ve hafıza performanslarını geliştirmektedir. Kurkumin'in eşzamanlı antinosiseptif ve nöroprotektif özellikleri, kronik nöropatik ağrının neden olduğu bilişsel bozulmanın tedavisi için bir potansiyel oluşturmaktadır. Oksidatif stres birçok kronik hastalıkta rol oynar ve patolojik süreçleri inflamasyon süreçleriyle yakından ilişkilidir, yani biri kolaylıkla diğeri tarafından tetiklenebilir. Aslında, inflamatuvar hücrelerin, inflamasyon bölgesinde bir dizi reaktif türü serbest bırakarak oksidatif strese yol açtığı bilinmekte bu da oksidatif stres ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Biswas ve ark 2016). TNF- α , çoğu hastalıkta inflamasyonun ana aracısıdır ve bu etki, bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin aktivasyonu ile düzenlenir. TNF- α 'nın en güçlü NF- κ B aktivatörü olduğu söylenirken, TNF- α 'nın ekspresyonu da NF- κ B tarafından düzenlenmektedir. TNF- α 'ya ek olarak, NF- κ B de çoğu inflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir. Bu nedenle, NF- κ B ve NF- κ B tarafından düzenlenen gen ürünlerini azaltan ajanlar, bu hastalıkların birçoğuna karşı potansiyel etkinliğe sahiptir. Kurkuminin birkaç farklı inflamatuvar uyararla artan NF- κ B aktivasyonunu bloke ettiği gösterilmiştir (Panahi ve ark 2016).

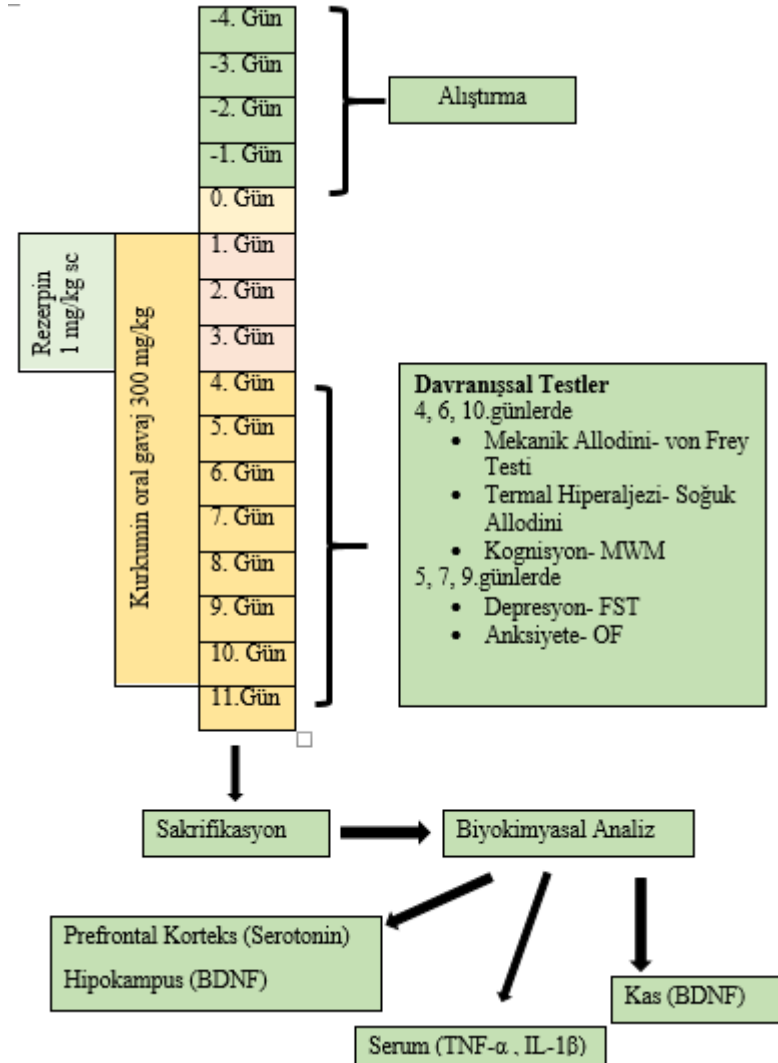
Bu araştırmada amacımız kurkumin takviyesinin dişi sıçanlar üzerinde rezerpinle oluşturulmuş deneysel fibromiyalji modelinde etki mekanizmasını ve kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini ortaya koymaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

2.1. Hayvanların Temini ve Bakımı:

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen, 300-350 gr ağırlığında 8 haftalık 40 erkek Wistar sıçan üzerinde yapıldı. Tüm sıçanlar 23 ± 2 C° sıcaklık ve % 50 nemde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusunda, yem ve suyun *ad libitum* verildiği kafeslerde tutuldu. Kontrol ve diğer gruplar her kafeste 4 sıçan olacak şekilde kaldı. Çalışma dizaynı Şekil 2.1.1.'de gösterilmiştir.



Şekil.2.1.1: Çalışma dizaynı

2.2. Gruplandırma

Sıçanlar beş gruba ayrıldı ve gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu.

Kontrol grubu (n=6): Çalışma süresince standart yem ve su verildi ve herhangi bir uygulama yapılmadı.

Taşıyıcı kontrol grubu (n=6): 6 gün boyunca taşıyıcı mısır yağı (oral 1 mL / kg) ve % 0.5 konsantrasyonda glasiyel asetik asit içeren distile su cilt altına verildi.

Rezerpin grubu (n=10): Sıçanlara, % 0,5 konsantrasyonda glasiyel asetik asit içeren distile suda çözünmüş rezerpin 1mg/kg/gün olacak şekilde cilt altına 3 gün uygulandı (Nagakura 2009).

Kurkumin grubu (n=8): Bu gruptaki sıçanlara 10 gün boyunca 300 mg/kg dozunda kurkumin oral gavaj yöntemi ile verildi. Kurkumin doz seçimi daha önceki çalışmalardaki nöroprotektif etkinin oluşma dozuyla uyumlu olarak belirlendi (Arora ve ark 2011, Belviranlı ve ark 2013).

Rezerpin + Kurkumin grubu (n=10): % 0,5 konsantrasyonda glasiyel asetik asit içeren distile suda çözünmüş rezerpin 1 mg/kg olarak cilt altına 3 gün, daha sonra kurkumin 300mg/kg oral gavaj yöntemiyle 10 gün verildi.

Rezerpin (Cat No: R0875, Sigma Aldrich, ABD) %0,5 konsantrasyonda asetik asit içeren distile su içinde, kurkumin (C1386; Sigma Chemical, St. Louis, MO) mısır yağında çözüldü ve rezerpin enjeksiyonu bittikten 24 saat sonra davranışsal testlere başlandı. Kognisyon araştırılması amacıyla 4, 6 ve 10. günlerde Morris su labirenti testi yapıldı. Mekanik allodini ve termal hiperaleji araştırılması amacıyla 4, 6 ve 10. günlerde sırasıyla von Frey testi ve soğuk allodini testi uygulandı. Morris su labirenti bitiminden 24 saat sonra sıçanlar eter anestezisi altında intrakardiyak kan alımı sonrası servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Hayvanların gastrocnemius kas örnekleri ve beyin dokuları (hipokampus ,PFC) alındı.

Serumda TNF- α ve IL-1 β gibi sitokin düzeylerine bakılarak, hipokampus ve kas dokusunda BDNF, beynin prefrontal korteksinde ise serotonin ölçülerek kognisyonla ilişkisi değerlendirildi.

2.3.Davranış Testleri

Sıçanların bilişsel ve lokomotor aktivitelerinin değerlendirilmesi için tanımlanmış birçok davranış testi mevcuttur. Bu testler anksiyete, öğrenme, bellek ve lokomotor aktivite gibi pek çok özelliğin değerlendirilmesini sağlar. Bir video kayıt sistemi ile tüm davranışsal test verileri toplandı. Verilerin analizi bir bilgisayar programı kullanılarak yapıldı (Ethovision XT 10.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Hollanda).

Morris Su Labirenti Testi

MWM testi için 60 cm derinliğinde ve 150 cm çapında dairesel bir havuz kullanıldı. Bu havuzun çevresine görülebilir ve yerleri sabit görsel ipuçları yerleştirildi. Havuz 25 cm derinlikte olacak şekilde, 24 ± 2 °C sıcaklığında suyla doldurularak bilgisayar ekranında güneydoğu (SE), güneybatı (SW), kuzeydoğu (NE) ve kuzeybatı (NW) olacak şekilde 4 eşit kadrana bölündü. Siyah boya kullanılarak suya mat renk verildi. Hedef kadranın güneydoğusuna 10x10 cm ebadlarında şeffaf pleksiglastan yapılmış gizli bir platform, su yüzeyinden 2 cm aşağıda olacak şekilde yerleştirildi. Tez rezepin uygulamasından önceki 5 gün deneme ve çalışmanın 4., 6. ve 9. günlerinde öğrenme testi olacak şekilde yapıldı. Sıçanlar deneme günlerinde günde 4 kez farklı kadrarlardan rastgele suya bırakıldı ve platformu bulup üzerine çıkmaları için 60 sn süre verildi. Bu süre içinde platformu bulamayan sıçanlar platforma yönlendirilerek 30 sn orada bekletildi. Testin öğrenme günlerinde deneme günlerinde kullanılan platform kaldırıldı ve sıçanların 90 sn boyunca havuzda yüzmesi sağlandı. Sıçanların deneme ve öğrenme günlerinde kat edilen mesafeler, platformu bulma süreleri, hedef kadranda geçirilen süre, geçme sayıları, aldıkları yol ve yüzme hızları analiz edildi.

Açık Alan Testi

Açık alan testi yüksekliği 40 cm, zemini 80x80 cm olan siyah tabanlı bir düzenekte yapıldı. Deneyin 4, 6. ve 9. günlerinde her bir sıçan alanın merkezine bırakıldı ve 5 dk hareketleri izlendi. Ayağa kalkma sayısı, kaşınma frekansı, kat edilen mesafe, ortalama hız ve defekasyon sayısı kaydedildi. Anksiyete ve motor aktivitenin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Test alanı her deneyden sonra %75 alkol içeren solüsyonla temizlendi.

Von Frey Testi

Mekanik allodini testi mekanik bir uyarıya karşı sıçanın pençesini geri çekme eşiğini belirlemek için yapılır. Sıçanlar hava alabilecekleri ama çok fazla hareket edemeyecekleri tabanı delikli bir metal alana yerleştirilir. 0,005 gr ile 300 gr güç aralığındaki filamentler sırasıyla sıçanın arka ayak pençesinin orta plantar yüzeyine dik olarak uygulanır ve pençe çekmenin gerçekleştiği güç (gram=gf) kaydedilir. Mekanik uyarana karşı ağrı eşikleri deneyi 4. 6. ve 9. günlerinde von Frey filamentleri ile ölçüldü (Şekil 2.3.1). Bu cihazda metal filament bir uç kullanılarak mekanik uyarana hayvanın verdiği tepki gözlemlendi.



Şekil 3.2.1. von Frey Testi

Soğuk Allodini Testi

Allodini normalde ağrı oluşturmayacak bir uyarana verilen ağrılı yanıtı ifade etmektedir. Soğuk allodini soğuk bir uyarana sonucu sıçanın tepkisini değerlendirmektir. Çalışmamızda soğuk allodini testi için cold-plate cihazı kullanıldı. Cold Plate cihazının zemini +4 dereceye sabitlenmiş bir plakadan oluşmaktadır. Üzerinde sıçanın hareketlerinin görülebildiği şeffaf bir haznesi bulunmaktadır. Soğuk plaka üzerine bırakılan sıçan 2 dakika boyunca izlendi ve eliyle yüzünü kaşınması veya

ellerini birbirine sürmesi eylemlerinden herhangi birini gerçekleştirdiği süre (sn) kaydedildi.

Zorlu Yüzme Testi

Porsolt testi olarak da bilinen zorlu yüzme testi depresyon benzeri davranışları izlemek için kullanılır. Hareketsizliğin davranışsal umutsuzluğun bir ölçüsünü yansıttığı varsayımına dayanır. Deney hayvanının depresyon seviyesini ölçen bir testtir (Yankelevitch-Yahav ve ark 2015). Test alanı 40 cm yüksekliğinde 30 cm çapında pleksiglas maddeden yapılmış daire şeklinde bir havuzdan oluşmaktadır. Sıçan havuza bırakılarak 5 dk boyunca zorunlu yüzmesi istendi (Şekil 3.2.2.). Ortamdan uzaklaşmak için sürekli yüzme davranışı gösteren sıçan bir müddet sonra kurtulamayacağını anlayarak hareketsiz kalma davranışı gösterir. Yüzme, çırpınma ve hareketsiz kalma süreleri kaydedilerek değerlendirmeye alınır. Deney hayvanlarının hareketsiz kalma süreleri depresyon benzeri davranış olarak kabul edilmektedir (Czéh ve ark 2016).



Şekil 3.2.2. Zorlu Yüzme Testi

2.4. Örnek Toplama ve Dokuların Hazırlanması

Davranış deneyleri sonrası 24 saat içinde sıçanlar, hafif eter anestezisi altında intraventriküler yoldan kanları alınarak servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Sonrasında prefrontal korteks, hipokampus ve gastroknemius kas dokuları çıkartıldı. Bu dokular sıvı azot içinde donduruldu ve analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Kuru jelli tüplere alınan kan örnekleri 4 °C'de 3000 g'da 10 dk santrifüj (VWR, CT 15RE, Japonya) edilerek serumlar ayrıldı.

2.4.1. Dokuların Homojenizasyonu

Dokular -80 °C'den oda sıcaklığına alındı ve parçalanarak tüplere konuldu. Toplam ağırlık doku ağırlığının 10 katı olacak şekilde fosfat tamponu (pH: 7,4) ile sulandırılarak homojenize edildi (MP, FastPrep24™5G, Hindistan). Daha sonra +4 °C'de, 10000 rpm'de 20 dk santrifüj (VWR, CT 15RE, Japonya) edildi. Analizler hazırlanan bu homojenatlarda yapıldı.

2.4.2. ELISA Kiti Analizleri

Serumda TNF- α (Cat no: EO764Ra, BT LAB, Shanghai, Çin) ve IL-1 β (Cat no: EO119Ra, BT LAB, Shanghai, Çin), kas ve hipokampus dokularında BDNF (Cat no: EO476, BT LAB, Shanghai, Çin) ve prefrontal korteks dokusunda serotonin (Cat no: EO866Ra, BT LAB Shanghai, Çin) seviyeleri ELISA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak üretim talimatlarına göre analiz edildi.

Ölçülen parametreler için ELISA prosedürü kısaca şöyle idi.

1. Standart kuyucuklarına 50 μ L standart, örnek kuyucuklarına ise 50 μ L örnek eklendi. Hemen ardından her kuyuya 50 μ L Biotinylated Detection Ab eklendi ve üzeri kapatılarak 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.
2. İnkübasyonun sonunda kuyucuklardaki sıvılar aspire edildi ve her bir kuyucuğa 350 μ L yıkama solüsyonu eklenerek 3 kez yıkandı.
3. 100 μ L HRP konjugat solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından kuyucuklardaki sıvılar aspire edilerek her bir kuyucuğa 350 μ L yıkama solüsyonu eklenerek 5 kez yıkandı. 90 μ L Substrat Reaktif eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.

4. 50 µL Durdurma solüsyonu eklendi ve 10 dakika içinde optik dansite ELISA okuyucusunda (Powerwave XS, Biotek, ABD) 450 nm’de ölçüldü.

2.5.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında One way (F-tablo değeri); bağımlı üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında Tekrarlı ölçümler Anova testi (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H test (χ^2 -tablo değeri); bağımlı üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında Friedman testi (χ^2 -tablo değeri) kullanılmıştır.

3.BULGULAR

Tablo 3.1. MWM Testi Platformda Geçirilen Süre (sn) ve Frekans Sonuçları

	K	T	R	CUR	R + CUR
Platformda geçirilen süre (sn)					
1.ölçüm	2,53±2,32	2,36±1,99	2,11±1,31	1,60±1,08	3,56±1,69
2.ölçüm	1,40±1,0	1,92±1,18	1,26±0,81	2,18±1,03	1,96±1,27
3.ölçüm	2,77±1,36	2,64±2,39	1,54±0,93	2,40±2,15	0,44±0,43*
Platform alanından geçme sayısı					
1.ölçüm	5,17±4,62	4,50±2,25	4,30±3,91	4,13±2,10	6,10±4,28
2.ölçüm	3,67±3,33	4,17±2,64	2,30±2,45	5,25±1,98	3,40±2,88
3.ölçüm	6,33±3,20	4,33±4,32	3,60±2,55	5,25±4,20	1,60±1,77 ^{ad}

“K” Kontrol, “T” Taşıyıcı, “R” Rezerpin, “CUR” Kurkumin, “R+CUR” Rezerpin+Kürkumin. PS: Platformda geçirilen süre, PF: Platform alanından geçme sayısı. “a” K grubuna göre $p \leq 0,05$, “d” CUR grubuna göre $p \leq 0,05$, “*” 1. ölçüme göre $p \leq 0,05$

Grupların MWM probe testi sonuçları Tablo 3.1 ve Tablo 3.2’de verilmiştir.

Platformda geçirilen süre R + CUR grubunda 3.ölçümde 1.ölçüme göre düşüktü ($x^2=6,400$; $p=0,041$). Platform frekansı R+CUR grubunda 3.ölçümde K ve CUR grubuna göre düşüktü ($x^2=10,740$; $p=0,030$) (Tablo 3.1).

Tablo 3.2. MWM Testi Platform Zonunda Geçirilen Süre (sn) ve Frekans Sonuçları

	K	T	R	CUR	R + CUR
Platform zonunda geçirilen süre (sn)					
1.ölçüm	23,53±28,02	47,76±30,27	14,8±14,42	5,52±9,0	5,84±9,71
2.ölçüm	23,13±11,98	13,08±11,91	14,2±14,79	4,90±4,13	16,92±12,58
3.ölçüm	13,5±13,53	21,8±30,10	11,5±14,34	13,5±17,4	41,5±37,45*
Platform zonundan geçme sayısı					
1.ölçüm	4,73±3,38	4,16±1,93	3,62±2,16	4,58±1,25	4,73±3,09
2.ölçüm	3,50±2,13	3,92±1,69	2,78±1,70	3,18±1,03	2,95±1,71
3.ölçüm	4,73±2,71	4,36±3,33	2,87±1,33	4,65±2,66	1,60±0,76 ^{ad}

“K” Kontrol, “T” Taşıyıcı, “R” Rezerpin, “CUR” Kurkumin, “R+CUR” Rezerpin+Kürkumin. PZS: Platform zonunda geçirilen süre, PZF: Platform zonu alanından geçme sayısı. “a” K grubuna göre $p \leq 0,05$, “d” CUR grubuna göre $p \leq 0,05$, “*” 1. ölçüme göre $p \leq 0,05$

Platform zonunda geçirilen süre R + CUR grubunda 3.ölçümde 1.ölçüme göre düşüktü (F=6,141; p=0,012). Platform zonu frekansı R+CUR grubunda 3.ölçümde K ve CUR grubuna göre düşüktü ($x^2=10,753$; p=0,029) (Tablo 3.2).

Tablo 3.3. Grupların Açık Alan Testi Sonuçları

	K	T	R	CUR	R + CUR
Toplam katedilen mesafe (cm)					
1.ölçüm	1509,67±546,7	2082,69±912	1299,33±367,1 ^b	2106,66±412,9 ^c	925,48±424,42 ^b
2.ölçüm	1298,1±432,3	982,5±480*	1352,99±691,3	1267,5±463,6*	1031,77±638,3
3.ölçüm	1117,23±552,7	1284,71±596	1631,6±496,7	1529,85±354,3	674,52±342,69 ^{cd}
Kaşınma frekansı					
1.ölçüm	3,17±2,40	3,50±1,76	1,90±1,37	2,25±1,67	2,70±1,77
2.ölçüm	2,67±2,16	4,50±3,45	3,70±2,49	4,00±3,25	2,00±1,69
3.ölçüm	2,83±1,83	3,33±2,07	3,60±1,77	2,13±2,85	2,30±1,16
Merkezden geçiş sayıları					
1.ölçüm	2,67±4,36	5,17±4,07	1,80±1,68	4,75±3,01	2,00±1,15
2.ölçüm	1,17±1,17	1,17±0,98	2,30±2,31	1,00±1,06*	2,90±3,34
3.ölçüm	0,17±0,41	1,50±2,26	1,90±1,45 ^{ae}	1,13±0,83*	0,50±0,53 [#]
Merkezde geçirilen süre (sn)					
1.ölçüm	137,81±29,8	173,27±60,13	126,93±36,14	183,33±27,75	103,5±43,3 ^{bd}
2.ölçüm	116,60±34,59	103,52±36,5*	119,54±44,51	116,56±41,8*	92,69±44,49
3.ölçüm	81,65±37,9*	116±44,7 ^a	132,71±28,34	138,3±27,5 ^{a*}	70,9±37,8 ^{bd}
Ayağa kalkma sayıları					
1.ölçüm	10,67±5,75	15,67±4,68	7,00±6,58 ^b	14,50±4,24 ^c	4,60±3,34 ^{bd}
2.ölçüm	6,17±4,99	5,00±5,62*	7,30±4,27	8,88±6,81	2,80±3,04
3.ölçüm	3,00±2,90*	8,50±5,35	10,70±3,02 ^a	9,75±6,73 ^a	1,60±1,51 ^{bcd}
Hız (cm/sn)					
1.ölçüm	5,03±1,82 ^e	6,94±3,04	4,33±1,22	7,02±1,38	3,09±1,42 ^{bcd}
2.ölçüm	4,32±1,44	3,28±1,59*	4,51±2,30	4,23±1,55*	3,44±2,13
3.ölçüm	3,74±1,87	4,28±1,98	5,44±1,66	5,64±1,46	2,25±1,14 ^{cd}

“K” Kontrol, “T” Taşıyıcı, “R” Rezerpin, “CUR” Kurkumin, “R+CUR” Rezerpin+Kürkumin. “a” K grubuna göre p ≤ 0,05, “b” T grubuna göre p ≤ 0,05, “c” R grubuna göre p ≤ 0,05 “d” CUR grubuna göre p ≤ 0,05, “*” 1. ölçüme göre p ≤ 0,05, “#” 2. ölçüme göre p ≤ 0,05

Grupların açık alan testi sonuçları Tablo 3.3’de verilmiştir.

Toplam katedilen mesafe 1. ölçümde T ve CUR gruplarında R ve R+CUR gruplarından yüksekti ($F=7,833$; $p<0,001$). Toplam katedilen mesafe 3. ölçümde R ve CUR grubunda R+CUR grubundan yüksekti ($x^2=17,284$; $p=0,002$). T ve CUR grubunda 2. Ölçüm toplam kat edilen mesafe 1. ölçüme göre düşüktü (sırasıyla $F=6,024$; $p=0,019$, $F=10,854$; $p=0,001$).

Merkezden geçiş sayıları R grubunda 3. ölçümde K ve R+CUR gruplarından yüksekti ($x^2=11,912$; $p=0,018$). CUR grubunun 2. ve 3. ölçüm merkezden geçiş sayıları 1. ölçüme göre düşüktü ($x^2=9,768$; $p=0,008$). R+CUR grubunda merkezden geçiş sayıları 3. ölçümde 2. ölçüme göre düşüktü ($x^2=9,768$; $p=0,008$).

Merkezde geçirilen süre R+CUR grubunda 1. ölçümde T ve CUR gruplarından düşüktü ($F=5,670$; $p=0,001$). 3.ölçümde R ve CUR gruplarında K ve R+CUR gruplarından yüksekti ($x^2=17,308$; $p=0,002$). K grubunda 1. ölçümde 3. ölçüme göre ($F=8,944$; $p=0,006$), T grubunda 1. ölçüm 2. ölçüme göre ($F=4,561$; $p=0,039$), CUR grubunda 1. ölçüm, 2. ve 3. ölçümlere göre yüksekti ($F=12,053$; $p<0,001$).

Ayağa kalkma sayıları 1. ölçümde T ve CUR gruplarında R ve R + CUR gruplarına göre yüksekti ($F=7,232$; $p<0,001$). 3. Ölçümde R ve CUR gruplarında K grubuna göre, T, R ve CUR gruplarında R + CUR grubuna göre yüksekti ($F=8,613$; $p<0,001$). Ayağa kalkma sayıları K grubunda 1.ölçümde 3. ölçüme göre ($F=6,618$; $p=0,015$), T grubunda 1. ölçümde 2. ölçüme göre yüksekti ($F=8,616$; $p=0,007$).

Hız değerleri 1. ölçümde K, T, R ve CUR gruplarında, R+ CUR grubuna göre, 3.ölçümde R ve CUR gruplarında R + CUR grubuna göre yüksekti ($x^2=17,284$; $p=0,002$). T ve CUR gruplarında 1.ölçümde hız değerleri, 2.ölçüme göre yüksekti (sırasıyla $F=6,024$; $p=0,019$, $F=10,854$; $p=0,001$) (Tablo 3.3).

Tablo 3.4. Grupların Von Frey ve Soğuk Allodini Testi Sonuçları

Grupların Von Frey ve Soğuk Allodini Testi Sonuçları

	K	T	R	CUR	R + CUR
Von Frey testi (sn)					
1.ölçüm	180±97,9	113,33±32,65	104,60±80,32	105±33,38	208±99,87 ^c
2.ölçüm	180±97,9 ^c	120±48,98	116±98,34	105±49,85	256±74,1 ^{abcd}
3.ölçüm	113,33±32	120±90,33	152±108,40	110±28,28	212±81,75
Soğuk Allodini testi (gr)					
1.ölçüm	97,50±29,2	95,33±28,56	107,30±26,02	117,87±6,01	101,60±22,37
2.ölçüm	83,50±23,9	96,83±29,57	106,20±22,75	107,75±17,90	109,20±19,98
3.ölçüm	75,50±36,9	90,33±32,26	97,50±28,67 [*]	118,75±3,53	115±15,81 ^{a*}
“K” Kontrol, “T” Taşıyıcı, “R” Rezerpin, “CUR” Kurkumin, “R+CUR” Rezerpin+Kurkumin. .“a” K grubuna göre $p \leq 0,05$, “b” T grubuna göre $p \leq 0,05$, “c” R grubuna göre $p \leq 0,05$, “d” CUR grubuna göre $p \leq 0,05$, , “*” 1. Ölçüme göre $p \leq 0,05$					

Von Frey değerleri 1.ölçümde R + CUR grubunda R grubuna göre yüksekti ($x^2=11,582$; $p=0,002$). 2.ölçümde R + CUR grubunda K, T, R ve CUR grubuna göre ve K grubunda R grubuna göre yüksekti ($x^2=16,058$; $p=0,003$). R grubunda 3.ölçüm değerleri, 2.ölçüme göre yüksekti ($x^2=6,421$; $p=0,040$).

Soğuk Allodini değerleri 3. ölçümde R + CUR grubunda K grubuna göre yüksekti ($x^2=11,302$; $p=0,023$). 3. ölçümde R + CUR grubunda 1.ölçüme göre yüksekti ($x^2=6,320$; $p=0,042$) (Tablo 3.4).

Tablo 3.5. Grupların Zorlu Yüzme Testi Sonuçları

	K	T	R	CUR	R + CUR
Batma süresi (sn)					
1.ölçüm	46,72±24,76	36,7±15,01	34,18±24,50	59,89±30,53	45,92±14,74
2.ölçüm	12,56±10,77	20,9±14,69	34,46±26,78	34,66±23,94*	46,72±25,79
3.ölçüm	2,70±2,63*	15,5±10,6*	38,40±29,79 ^a	17,40±14,59*	46,90±36,78 ^a
Hareketsiz geçirilen süre (sn)					
1.ölçüm	282,53±21,27	253,5±73,1	244,4±82,29	196,1±71,37	208,15±93,58
2.ölçüm	294,92±3,95	294,07±4,9	297,60±3,30*	250,73±7,27	288,56±18,64
3.ölçüm	297,73±2,21*	273,0±7,97	293,2±8,16*	270,2±74,63*	295,57±6,35
Hız (cm/sn)					
1.ölçüm	3.97±0.5	4,37±1,14	4,07±0,50 ^a	5,88±1,32 ^a	4,75±1,38
2.ölçüm	3.21±0.3	3,56±0,69	3,42±0,31 ^a	4,22±0,69 ^a	3,57±0,58
3.ölçüm	2.67±0.3	3,84±1,84	3,52±1,34*	4,49±2,85*	3,15±0,42*

“K” Kontrol, “T” Taşıyıcı, “R” Rezerpin, “CUR” Kurkumin, “R+CUR” Rezerpin+Kürkumin. .^a” K grubuna göre $p \leq 0,05$, ^b”T grubuna göre $p \leq 0,05$, ^c” R grubuna göre $p \leq 0,05$, ^d” CUR grubuna göre $p \leq 0,05$, , ^e” 1. Ölçüme göre $p \leq 0,05$

Grupların zorlu yüzme testi sonuçları Tablo 3.5’de verilmiştir.

Batma süresi 3.ölçümde rezerpin gruplarında kontrole göre yüksekti 2. ve 3. ölçümde hareketsiz geçirilen süre rezerpin grubunda 1. ölçüme göre yüksekti ($p < 0.05$).

Tablo 3.6. ELISA Sonuçları

	K	T	R	CUR	R + CUR
TNF- α (pg/ml)	166,17 $\pm$ 39,2	104,05 $\pm$ 65,6	147,45 $\pm$ 48,4	147,18 $\pm$ 20,13	139,29 $\pm$ 15,95
IL-1 β (pg/ml)	13,6 $\pm$ 0,54	10,30 $\pm$ 5,14	10,61 $\pm$ 3,53 ^a	11,86 $\pm$ 1,48 ^a	9,84 $\pm$ 3,72 ^a
BDNF (pg/mg protein) hipokampus	8,69 $\pm$ 6,19	10,49 $\pm$ 5,11	7,46 $\pm$ 5,59	11,79 $\pm$ 9,43	10,19 $\pm$ 4,23
BDNF(pg/mg protein) kas	14,07 $\pm$ 8,14	14,31 $\pm$ 6,52	14,43 $\pm$ 2,56	15,01 $\pm$ 4,08	12,75 $\pm$ 3,38
Serotonin pg/mg protein)korteks	69,92 $\pm$ 19	60,81 $\pm$ 17,58	72,62 $\pm$ 14,1	141,2 $\pm$ 35,6 ^{abc}	83,74 $\pm$ 15,0 ^d

“K” Kontrol, “T” Taşıyıcı, “R” Rezerpin, “CUR” Kurkumin, “R+CUR” Rezerpin+Kurkumin. ^a K grubuna göre $p \leq 0,05$, ^b T grubuna göre $p \leq 0,05$ ^c R grubuna göre $p \leq 0,05$, ^d CUR grubuna göre $p \leq 0,05$, ^e R+CUR grubuna göre $p \leq 0,05$

IL-1 β , K grubunda R, CUR ve R + CUR gruplarına göre yüksekti ($\chi^2=12,723$; $p=0,013$). Korteks serotonin değerleri CUR grubunda diğer tüm gruplara göre yüksekti ($\chi^2=23,099$; $p<0,001$). TNF- α ve BDNF seviyelerinde gruplar arasında bir fark yoktu.

4. TARTIŞMA

Fibromiyaljinin arkasındaki fizyopatolojik mekanizma, anormal kortikal süreç, inhibitör ağrı mekanizmasındaki azalma ve ağrı oluşumundaki moleküler değişiklikler de dahil birçok faktör olmasına rağmen tam olarak tanımlanamamıştır. Fibromiyaljili hastalar, mekanik ve iskemik basınç, ısı ve soğuk gibi çeşitli uyaranlara karşı aşırı duyarlılığa sahiptir. Normalde sinir lezyonu gibi duyusal girdinin kaynağı nöropatik ağrı, hem hayvan hem de insan modellerinde fark edilebilmekte, kaynak ortadan kaldırıldığında da ağrı duyarlılığı azalmaktadır (Vincent ve ark 2013). Yapılan çalışmalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, fibromiyalji hastalarında bir ağrı tepkisi ortaya çıkarmak için gereken uyaran yoğunluğunun neredeyse % 50 daha düşük olduğunu göstermiştir (Sarzi-Puttini ve ark 2020). Hiperalejezi ve allodini gibi artmış duyarlılığın fizyopatolojisi araştırılmış, omurilik seviyesinde merkezi sinir sistemindeki bozulmanın yanısıra, merkezi kortikal fonksiyonların da tutulmuş olduğu düşünülmüştür (Cagnie ve ark 2014).

Çalışmamızda hiperalejezi duyarlılığını değerlendirmek için von Frey testi kullanıldı. Test sonuçları ile rezerpin grubunun 1. ve 2. ölçüm değerlerinin R+CUR grubuna göre düşük olduğu yani daha düşük uyaranlara daha fazla yanıt verildiği tespit edildi. Kurkumin takviyesinin ise hiperalejeziyi azalttığı belirlendi. Uchida ve arkadaşlarının (2019), sıçanlara cilt altına 3 gün boyunca 1 mg/kg rezerpin vererek oluşturdukları fibromiyalji modelinde, ilk rezerpin enjeksiyonundan 3, 5 ve 7 gün sonra mekanik allodini'nin yani hiperalejezinin varlığını gösteren pençe geri çekme eşiğinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Siemian ve arkadaşları (2019), aynı oranda ve sürede rezerpin vererek oluşturdukları fibromiyalji modelinde oluşan mekanik allodini'nin en az 20 gün sürdüğünü göstermişlerdir. De Souza ve arkadaşları ardışık 3 gün boyunca 1 mg/kg rezerpin verdikleri sıçanlarda, uygulama bittikten 5 gün sonra fibromiyalji oluşturmuşlar, rezerpinin ilk dozundan sonraki 8.günde, kontrol grubuyla kıyaslandığında mekanik allodini de artış tespit etmişlerdir. Xie ve ark (2019) brakial pleksusu ayrılmış bir hayvan modelinde Von Frey testiyle mekanik geri çekme eşiğinin, kontrol grupla karşılaştırıldığında azaldığını, kurkumin vererek anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar bizim çalışmamızla benzer sonuçlar içermektedir.

Soğuğa duyarlılık, FM'nin en önemli özelliklerinden birisidir (Brusco ve ark 2019). Rezerpin verilen farelerde soğuğa karşı duyarlılık oluşur (Nagakura ve ark 2012). Soğuk nosiseptif ağrıdan kaçınmak için fareler ara sıra arka pençelerini kaldırır (Ruan ve ark 2018). Çalışmamızda soğuğa duyarlılık için ön pençelerinin kaldırıp kaşınma hareketine kadar geçen süre değerlendirildi ve R + CUR grubunun 3.ölçüm Soğuk Allodini değerlerinin hem 1. ölçümlerine göre hem de kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu yani soğuğa duyarlılığın azaldığı belirlendi. Rezerpin grubunda ise 3.ölçümde 1.ölçüme göre soğuğa duyarlılık arttı ancak gruplar arasında fark oluşturmadı. Çalışmamızdan farklı olarak Hernandez-Leon ve arkadaşları (2019), rezerpinin sıçanlarda kontrole göre soğuğa duyarlılığı arttırdığını gözlemlemişlerdir. Çalışmamızdaki farklılık hayvan sayısı ile ilişkili olabilir.

Fibromiyaljili hastalarda meydana gelen bilişsel işlev bozukluğu kişilerin yaşamlarını olumsuz etkilemektedir. Romatolojik hastalıklar içerisinde FM'li hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozulma 2,5 kat daha fazla gözlenir (Kravitz ve ark 2015). Çalışmada bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için MWM testi kullanıldı. MWM, hipokampusla ilişkili öğrenme ve belleği ölçmek için en sık kullanılan testlerden birisidir. Birçok deneysel koşullara uygulanabilen çeşitli test protokollerine ve analiz parametrelerine sahiptir (Zhong ve ark 2017). Çalışmamızda bellek ve uzaysal öğrenme için MWM testine tabi tutulan sıçanların platformda geçen süre ve platformdan geçme sayısı bellek ölçüsü olarak değerlendirildi. Bunun sonucunda sadece R+CUR grubunda 1.ölçüme göre 3.ölçümde platformda geçirilen süre düşüktü. Diğer ölçümlerde gruplar arasında ya da grup içinde herhangi bir farklılık tespit edilmedi. Kaur ve arkadaşlarının (2019), 3 gün boyunca 0.5 mg/kg rezerpin vererek oluşturdukları fibromiyalji modelindeki farelerin platforma ulaşma süresi kontrol gruplarına göre yüksekti. Singh ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada da (2020 ve 2021) 3 gün boyunca 0.5 mg/kg rezerpin verilerek fibromiyalji modeli oluşturulmuş, bu çalışmada da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fibromiyalji gruplarının platformu daha uzun sürede bulduğu tespit edilmiş. Belviran ve ark (2013) yaptıkları bir çalışmada kurkumin'in yaşlı dişi sıçanlarda uzaysal hafızayı geliştirdiğini ve oksidatif hasarı azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda anlamlı farklılığın görülmemesi hayvan sayısı ve çalışma süresi ile ilişkili olabilir.

Fibromiyalji tanısı alan kişilerde şiddetli semptomlarla ve yaşam kalitesinin azalmasıyla sonuçlanan anksiyete görülebilir. Buna dayanarak OF testi ile hayvanların kaygı benzeri davranışlarındaki değişikliklerin belirlenmesi amaçlandı. OF testinde kaşınma sayıları, ayağa kalkma sayıları, duvar kenarında geçirilen süreler sıçanların davranışlarını göstermektedir. Lokomotor aktivitesi olarak deney düzeneğinin merkezinde kat edilen mesafe, harcanan süre ve merkezden geçiş sıklığı kaydedilir (Seibenhener ve ark 2015). Açık alan testi ile ilgili olarak çalışmamızda toplam katedilen mesafe, hız, ayağa kalkma sayıları değerlendirildi ve R+CUR grubunda, rezepin grubuna göre lokomotor aktivitenin azaldığı, hızın azaldığı, anksiyetenin arttığı tespit edildi. Çalışmamızdan farklı olarak Blasco-Serra ve arkadaşları (2015), 1mg/kg/gün rezepin uyguladıkları sıçanların yemeğe yaklaşma, dokunma ve koklamayı bir dakikalık zaman biriminde daha az bir zamanda yaptıkları gibi, açık alanın merkezine de daha az sayıda ilerlediklerini tespit etmişlerdir. Elkholy ve arkadaşlarının (2023), sıçanlara cilt altına 3 gün boyunca 1 mg/kg rezepin vererek oluşturdukları fibromiyalji modelinde, kaşınma, ayağa kalkma, koklama ve hareket etme süresi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmıştı. Kraus ve ark (2024) ise çalışmamıza benzer şekilde rezerrpin uygulaması ile lokomotor aktivitede herhangi bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. Dudau ve ark (2023) rezepinle oluşturdukları depresyon modelinde kurkumin'in etkisini OF testi ile değerlendirdikleri çalışmalarında, kurkumin takviyesinin herhangi bir değişiklik oluşturmadığını tespit etmişlerdir.

Fibromiyalji modelinde depresyon benzeri davranışlar zorlu yüzme testi ile değerlendirilir. Martins ve arkadaşları (2022), sıçanlara 3 gün boyunca cilt altına 0.25 mg/kg rezepin vererek biyogenik aminlerin tüketilmesini sağladılar. Zorlu yüzme testini Lieberknecht ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde uyguladılar (Lieberknecht ve ark 2017). Test 2 dakikalık alışma periyodu ile birlikte 6 dakika sürüyordu. Hareketsiz kaldıkları süreyi ölçüyorlardı. Sıçanlar kaçma çabasını bıraktıklarında hareketsiz kalıyorlar, sadece başını suyun üzerinde tutmak için gerekli yüzme hareketlerini yapıyorlardı. Batma süresinin rezepin grubunda daha fazla olduğunu gösterdiler. Yine Pedron ve arkadaşları (2021), biyogenik amin tüketimini göstermek için sıçanlara cilt altına 3 gün 0.25 mg/kg rezepin vererek oluşturdukları fibromiyalji modelinde depresyon benzeri davranışları zorlu yüzme testi ile ölçtüler. 6 dakikalık test boyunca hareketsiz geçen süre rezepin verilen grupta daha fazlaydı. Bu

alışmalara benzer şekilde çalışmamızda da zorlu yüzme testi sonuçlarındaki batma süresi, rezerpin gruplarında kontrole göre daha yüksekti.

Serotonin periferik dokularda ve beyinde nöronal aktivitenin sürdürülmesinde hayati bir rol oynar (Andreae ve ark 2014). Serotonin düzeyinin artmasının uzaysal belleği düzelttiğine dair kanıtlar mevcuttur. Serotoninin bellek fonksiyonlarının kontrolünde beynin uzaysal öğrenme ve bellek alanında postsinaptik 5-HT1A reseptörleriyle etkileşim içinde olduğu kabul edilmektedir (Glikmann-Johnston ve ark 2015). Serotoninin adaptif işlevi, presinaptik veya postsinaptik bölgelere bağlı nöronal sonuçlar arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır. Serotonin reseptörlerinin ve nöronların farklılığına bağlı olarak çeşitli ve bazen zıt etkiler ortaya çıkar. Serotoninin bu eylem çeşitliliği, çoğu davranışın ince ayarı için gerekli olup, karmaşık ortamlara uyum sağlamanın anahtarıdır (Bacqu-Cazenave ve ark 2020). Kaur ve ark (2019) rezerin ile oluşturdukları fibromiyalji modelindeki sıçanlarda serotonin seviyelerinin kontrole göre azaldığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise bundan farklı olarak serotonin seviyesinin sadece kurkumin grubunda diğer gruplara göre arttığı tespit edildi.

Serotonin dışında IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin FM'nin fizyopatolojisinde rol oynadığı literatürde bildirilmiştir (Singh ve ark 2019). Çalışmamızda TNF- α 'da gruplar arasında herhangi bir değişiklik tespit edilmedi. IL-1 β ise rezerpin ve kurkumin gruplarında kontrole göre düşüktü. BDNF, nöron gelişimi, sinaptik plastisite, nöroenez, nöro koruma ve algı hali düzenlemesini içeren çeşitli fizyolojik süreçler için önemlidir (Correia ve ark 2023). Kronik stres oluşturulmuş hayvan modellerinde, kortikal ve limbik bölgede BDNF salınımının azalması gibi, BDNF'nin depresyonla ilişkisini gösteren birçok kanıt ileri srlmştr (Kerling ve ark 2017). Yu ve arkadaşları (2019), rezerpinin sıçanlarda hem hipokampusta hem de prefrontal kortekste BDNF düzeylerini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda ise BDNF'nin hipokampus ve kas dokusunda bakılan değerlerinde gruplar arasında herhangi anlamlı bir fark tespit edilmedi.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Rezerpinle oluşturulmuş fibromiyalji, algılama bozukluğu, azalmış ağrı eşiği, monoamin tüketimi ve depresyon benzeri davranışlar gibi FM bulgularını ve biyokimyasal değişikliklerini taklit eden yaygın olarak kabul görmüş bir hayvan modelidir. Kurkumin tedavisinin su labirenti testinde platforma ulaşma süresini kısalttığı, hedef kadranda ve platformda geçen süreyi artırdığı gözlenmiştir. Bellek kusurlarını ve mekânsal öğrenmeyi düzeltmektedir.

Bu sonuçlar kurkumin'in rezerpinle oluşturulan FM modelindeki bilişsel bozulmanın tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bilişsel bozuklukları iyileştirmesi, hipokampus bölgesindeki nöronların ve sinapsların yapısal değişikliklerine bağlı olabilir. Ancak bu etkilerin oluşmasına aracılık eden oksidatif stres, kurkuminin nöroprotektif etkisiyle ilgili daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- Al-Nimer MSM, Mohammad TAM. 2018. Correlation of hematological indices and ratios derived from them with FIQR scores in fibromyalgia. *Pak J Med Sci* ;34:1219–1224.
- Albright TD, Kandel ER, Posner MI, 2000. Cognitive neuroscience. *Curr Opin Neurobiol*, 10(5): 612–24.
- Alcocer-Gómez E, Garrido-Maraver J, Bullón P, Marín-Aguilar F, Cotán D, Carrión AM, Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, Sánchez-Alcazar JA, Battino M, Cordero MD. 2015. Metformin and caloric restriction induce an AMPK-dependent restoration of mitochondrial dysfunction in fibroblasts from Fibromyalgia patients. *Biochim Biophys Acta*. 1852:1257–1267.
- Alves Silveira da C.F., Caumo W., Silvestri J.M., Zortea M., Dos Santos V.S., Cardoso D.F., Regner A., de Souza A.H., Simon D. 2020. Pain catastrophizing is associated with the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia. *Adv. Rheumatol* ;60:39.
- Andero R., Choi D. C., Ressler K. J. 2014. BDNF-TrkB receptor regulation of distributed adult neural plasticity, memory formation, and psychiatric disorders. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 122 169–192.
- Andreae LC, Burrone J. The role of neuronal activity and transmitter release on synapse formation. 2014. *Curr Opin Neurobiol*. Aug ;27(100):47–52.
- Arnold L.M., Fan J., Russell I.J., Yunus M.B., Khan M.A., Kushner I., Olson J.M., Iyengar S.K., 2013. The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum*. 65:1122–1128.
- Arora V., Chopra, K, 2013. Possible involvement of oxido-nitrosative stress induced neuro-inflammatory cascade and monoaminergic pathway: Underpinning the correlation between nociceptive and depressive behaviour in a rodent model. *Journal of Affective Disorders* 151(3), 1041–1052.
- Arora V, Kuhad A., Tiwari V, Chopra K, 2011. Curcumin ameliorates reserpine-induced pain-depression dyad: Behavioural, biochemical, neurochemical and molecular evidences. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1570–1581.
- Babu A, Prasanth KG, Balaji B. 2015. Effect of curcumin in mice model of vincristine-induced neuropathy. *Pharm Biol*. 53(6):838–848.
- Bacqué-Cazenave J, Bharatiya R, Barrière G, Delbecq JP, Bouguiyoud N, Di Giovanni G, Cattaert D, De Deurwaerdère P. 2020. Serotonin in Animal Cognition and Behavior. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 28;21(5):1649.
- Batista E.D., Andretta A., de Miranda R.C., Nehring J., Dos Santos Paiva E., Schieferdecker M.E. 2016. Food intake assessment and quality of life in women with fibromyalgia. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed*. 56:105–110.
- Belviranlı M., Okudan N., Atalık K., Öz M. 2013. Curcumin improves spatial memory and decreases oxidative damage in aged female rats. *Biogerontology*. 14(2):187–196.
- Biswas S.K. 2016. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid. Med. Cell. Longev*. 5698931.
- Bjurstrom MF, Giron SE, Griffis CA. 2016. Cerebrospinal fluid cytokines and neurotrophic factors in human chronic pain populations: a comprehensive review. *Pain Pract*;16:183–203.
- Blazer DG, Yaffe K, Liverman CT, 2015. Committee on the Public Health Dimensions of Cognitive Aging, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. *Cognitive aging: Progress in understanding and opportunities for action*. Washington, D.C.: National Academies Press.
- Bordoni B, Marelli F, Morabito B, Cavallaro F, Lintonbon D. 2018. Fascial preadipocytes: another missing piece of the puzzle to understand fibromyalgia? *Open Access Rheumatol*. 10:27–32.
- Bote M. E., Garcia J. J., Hinchado M. D., Ortega E. 2012. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation*. 19(6):343–351.
- Brighina F, Curatolo M, Cosentino G, et al. 2019. Brain modulation by electric currents in fibromyalgia: a structured review on non-invasive approach with transcranial electrical stimulation. *Front Hum Neurosci* ;13:40.
- Branco J.C., Bannwarth B, Failde I., Abello Carbonell J., Blotman F., Spaeth M., et al. 2010. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*, 39, pp. 448–453.
- Brum EDS, Fialho MFP, Fischer SPM, Hartmann DD, Goncalves DF, Scussel R, Machado-de-Avila RA, Dalla Corte CL, Soares FAA, Oliveira SM, 2020. Relevance of Mitochondrial Dysfunction in the Reserpine-Induced Experimental Fibromyalgia Model. *Mol Neurobiol*, 57, 10, 4202–17.
- Brusco, I., Justino, A. B., Silva, C. R., Fischer, S., Cunha, T. M., Scussel, R., Oliveira, S. M., 2019. Kinins and their B1 and B2 receptors are involved in fibromyalgia-like pain symptoms in mice. *Biochemical Pharmacology* 168(April), 119–132.

- Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. 2017. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Med Clin (Barc)*. Nov 22; 149(10): 441-448.
- Cagnie B., Coppineters I., Denecker S., Six J., Danneels L., Meeus M. 2014. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin. Arthritis Rheum*. 44:68–75.
- Chen W.K., Liu I.Y., Chang Y.T., Chen Y.C., Chen C.C., Yen C.T., Shin H.S., Chen C.C. 2010. Ca(v)3.2 T-type Ca²⁺ channel-dependent activation of ERK in paraventricular thalamus modulates acid-induced chronic muscle pain. *J. Neurosci.*;30:10360–10368.
- Cicutini F.M., Wluka A.E. 2016. Not just loading and age: The dynamics of osteoarthritis, obesity and inflammation. *Med. J. Aust*;204:47.
- Clauw D.J. 2015. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin. Proc*. 90:680–692.
- Correia AS, Cardoso A, Vale N. 2023. BDNF Unveiled: Exploring Its Role in Major Depression Disorder Serotonergic Imbalance and Associated Stress Conditions *Pharmaceutics*. Aug 3;15(8):2081
- Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. 2016. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 64:293–310.
- De Souza VS, Medeiros LF, Stein DJ, de Oliveira CL, Medeiros HR, Dussan-Sarria JA, Caumo W, de Souza A, Torres ILS. 2024. Transcranial direct current stimulation is more effective than pregabalin in controlling nociceptive and anxiety-like behaviors in a rat fibromyalgia-like model. *Scand J Pain*. 2024 Apr 1;24(1)
- Dina OA, Levine JD, Green PG. 2011. Enhanced cytokine-induced mechanical hyperalgesia in skeletal muscle produced by a novel mechanism in rats exposed to unpredictable sound stress. *Eur J Pain*. Sep;15(8):796-800.
- Doppler K., Rittner H.L., Deckart M., Sommer C, 2015. Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain*, 156:2319–2325.
- Dudau L.E., Moisa E., Berghian A.S., Moldovan R., Decea R., Donosa M., Filip G.A., Stancu B. 2023. The effect of curcumin on reserpine-induced depression-like behaviour in rats. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2023 Sep;334:111682.
- El Marzouki H, Aboussaleh Y, Najimi M, Chigr F, Ahami A. 2021. Effect of Cold Stress on Neurobehavioral and Physiological Parameters in Rats. *Front Physiol*. Sep 17;12:660124.
- Elkholy NS, Mohammed HS, Shafaa MW. 2023. Assessment of the therapeutic potential of lutein and beta-carotene nanodispersions in a rat model of fibromyalgia. *Sci Rep*. Nov 12;13(1):19712.
- Estevez-Lopez F., Camiletti-Moiron D., Aparicio V.A., Segura-Jimenez V., Alvarez-Gallardo I.C., Soriano-Maldonado A., Borges-Cosic M., Acosta-Manzano P., Geenen R., Delgado-Fernandez M., et al. 2018. Identification of candidate genes associated with fibromyalgia susceptibility in southern Spanish women: The al-Andalus project. *J. Transl. Med*;16:43.
- Estevez-Lopez F., Guerrero-Gonzalez J.M., Salazar-Tortosa D., Camiletti-Moiron D., Gavilan-Carrera B., Aparicio V.A., Acosta-Manzano P., Alvarez-Gallardo I.C., Segura-Jimenez V., Soriano-Maldonado A., et al. 2022. Interplay between genetics and lifestyle on pain susceptibility in women with fibromyalgia: The al-Andalus project. *Rheumatology*; 61:3180–3191.
- Evdokimov, D., Frank, J., Klitsch, A., Unterecker, S., Warrings, B., Serra, J., Üçeyler, N. 2019. Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype. *Annals of Neurology*. 86(4), 504–516.
- Favero G, Trapletti V, Bonomini F, Stacchiotti A, Lavazza A, Rodella LF, Rezzani R. 2017 Oral Supplementation of Melatonin Protects against Fibromyalgia-Related Skeletal Muscle Alterations in Reserpine-Induced Myalgia Rats. *Int J Mol Sci*. 18, 7, 1389.
- Ferrera D, Mercado F, Pelaez I, Martinez-Inigo D, Fernandes-Magalhaes R, Barjalo P, Ecija C, Diaz-Gil G, Gomez-Esquer F. 2021. Fear of pain moderates the relationship between self-reported fatigue and methionine allele of catechol-O-methyltransferase gene in patients with fibromyalgia. *PLoS ONE*, Apr 28;16(4):e0250547.
- Frange, C., Hirotsu, C., Hachul, H., Araujo, P., Tufik, S., & Andersen, M. L. 2014. Fibromyalgia and sleep in animal models: A current overview and future directions. *Current Pain and Headache Reports* 18(8).
- Fusco, R., Siracusa, R., D'amico, R., Peritore, A. F., Cordaro, M., Gugliandolo, E., Paola, R.D. 2019. Melatonin plus folic acid treatment ameliorates reserpine-induced fibromyalgia: An evaluation of pain, oxidative stress, and inflammation. *Antioxidants* 8(12).
- Galvez-Sánchez C.M., Duschek S., Reyes Del Paso G.A. 2019. Psychological impact of fibromyalgia: Current perspectives. *Psychol. Res. Behav. Manag*;12:117–127.
- Ge L, D'Souza RS, Oh T, et al. 2019. Tobacco use in fibromyalgia is associated with cognitive dysfunction: a prospective questionnaire study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*;3:78–85.

- Ghosal, S., Bang, E., Yue, W., Hare, B.D., Lepack, A.E., Girgenti, M.J., et al., 2018. Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor release is required for the rapid antidepressant actions of Scopolamine. *Biol. Psychiatry* 83 (1), 29–37.
- Giesecke T., Gracely R.H., Williams D.A., Geisser M.E., Petzke F.W., Clauw D.J. 2005. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum.* 52:1577–1584.
- Glikmann-Johnston Y, Saling MM, Reutens DC, Stout JC. 2015. Hippocampal 5-HT_{1A} receptor and spatial learning and memory. *Front Pharmacol.* Dec 10;6:289. BDNF Unveiled: Exploring Its Role in Major Depression Disorder Serotonergic Imbalance and Associated Stress Conditions. *Pharmaceutics.* 2023 Aug; 15(8): 2081.
- Gloor, P. 1990. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy: facts and hypotheses. *Brain*, 113(6): p. 1673-1694.
- Gottshall J.L., Adams Z.M., Forgacs P.B., Schiff N.D. 2019. Daytime Central Thalamic Deep Brain Stimulation Modulates Sleep Dynamics in the Severely Injured Brain: Mechanistic Insights and a Novel Framework for Alpha-Delta Sleep Generation. *Front. Neurol.* 10:20.
- Grayston R., Czanner G., Elhadd K., Goebel A., Frank B., Uceyler N., Malik R.A., Alam U. 2019. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin. Arthritis Rheum.* 48:933–940.
- Gregory NS, Brito R, Fusaro MCGO, Sluka KA. 2016. ASIC3 is required for development of fatigue-induced hyperalgesia. *Molecular Neurobiology.* Mar;53(2)1020-1030.
- Groven N, Fors EA, Stunes AK, Reitan SK. 2020. MCP-1 is increased in patients with CFS and FM, whilst several other immune markers are significantly lower than healthy controls. *Brain Behav Immun Health* . 4:100067.
- Guillot, T. S., Miller, G. W. 2009. Protective actions of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) in monoaminergic neurons. *Molecular Neurobiology*, 39(2), 149–170.
- Gunendi Z, Polat M, Vuralli D, Cengiz B. 2019. Somatosensory temporal discrimination is impaired in fibromyalgia. *J Clin Neurosci* ;60:44–48.
- Gupta, S. C., Kismali, G. & Aggarwal, B. B. 2013. Curcumin, a component of turmeric: From farm to pharmacy. *BioFactors* vol. 39 2–13
- Gyorfi M., Rupp A., Abd-Elseyed A, 2022. Fibromyalgia Pathophysiology. *Biomedicines*, Dec; 10(12): 3070.
- Haack M., Sanchez E., Mullington J.M. 2007. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep.* 30:1145–1152.
- Haas L., Portela L.V., Bohmer A.E., Oses J.P., Lara D.R. 2010. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochem. Res.* 35:830–834.
- Harris R. E., Clauw D. J. 2012. Imaging central neurochemical alterations in chronic pain with proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett* Jun 29;520(2):192-6.
- 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.
- Hernandez-Leon A, Fernández-Guasti A, Martínez A, Pellicer F, González-Trujano ME. 2019. Sleep architecture is altered in the reserpine-induced fibromyalgia model in ovariectomized rats. *Behav Brain Res.* 2019 May 17;364:383-392.
- Hewlings SJ and Kalman DS. 2017. Curcumin: A review of its' effects on human health. *Foods.* Oct; 6(10): 92.
- Holt L. M., Hernandez R. D., Pacheco N. L., Torres Ceja B., Hossain M., Olsen M. L. 2019. Astrocyte morphogenesis is dependent on BDNF signaling via astrocytic TrkB.T1. *eLife.* Aug 21;8:e44667.
- Hung, C. H., Lee, C. H., Tsai, M. H., Chen, C. H., Lin, H. F., Hsu, C. Y., ... Chen, C. C. 2020. Activation of acid-sensing ion channel 3 by lysophosphatidylcholine 16:0 mediates psychological stress-induced fibromyalgia-like pain. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 79(12), 1644–1656.
- Ibraheem W, McKenzie S, Wilcox-Omubo V, Abdelaty M, Saji SE, Siby R, Alalyani W, Mostafa JA. 2021. Pathophysiology and Clinical Implications of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia. *Cureus.* Oct; 13(10): e19123.
- İkram, H., Haleem, D.J., 2017. Repeated treatment with reserpine as a progressive animal model of depression *Pak. J. Pharm. Sci.* 30(3), 897-902.
- Ito HT, Zhang SJ, Witter MP, Moser EI, Moser MB. 2015. A prefrontal–thalamo–hippocampal circuit for goal-directed spatial navigation. *Nature*, 522(7554): p. 50.

- Jat, D., Parihar, P., Kothari, S. C. & Parihar, M. S. 2013. Curcumin reduces oxidative damage by increasing reduced glutathione and preventing membrane permeability transition in isolated brain mitochondria. *Cell. Moll. Biol. (Noisy-le-grand)*. 59, OL1899-OL1905.
- Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. 2016. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*;8:56.
- Jennings E.M., Okine B.N., Roche M., Finn D.P. 2014. Stress-induced hyperalgesia. *Prog. Neurobiol.* 121:1-18.
- Kadetoff D., Lampa J., Westman M., Andersson M., Kosek E. 2012. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J. Neuroimmunol.* 242:33–38.
- Kandel ER, Pittenger C. 1999. The past, the future and the biology of memory storage. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 354(1392): 2027-52.
- Kany S, Vollrath JT, Relja B. 2019. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*; 2:6008.
- Karczewski J., Spencer R.H., Garsky V.M., Liang A., Leitl M.D., Cato M.J., Cook S.P., Kane S., Urban M.O. 2010. Reversal of acid-induced and inflammatory pain by the selective ASIC3 inhibitor, APETx2. *Br. J. Pharm.* 161:950–960.
- Kaur A, Singh L, Singh N, Bhatti MS, Bhatti R, 2019. Ameliorative effect of imperatorin in chemically induced fibromyalgia: Role of NMDA/NFκB mediated downstream signaling. *Biochem Pharmacol*, 166, 56-69.
- Kerling A, Kück M, Tegtbu U, Grams L, Weber-Spickschen S, Hanke A, Stubbs B, Kahl KG. 2017. Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* Jun;215:152-155.
- Khnychenko, L.K., Yakovleva, E.E., Bychkov, E.R., Shabanov, P.D., 2017. Effects of fluorencarbonic acid derivative on the levels of monoamines and their metabolites in brain structures of rats with modeled depression-like state. *Bull. Exp. Biol. Med.* 163(5), 632–634.
- Kiguchi N, Kobayashi Y, Kishioka S. 2012. Chemokines and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol.* 12:55–61
- Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J. 2018. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell. Mol. Neurobiol.* 38 579–593.
- Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. 2019. The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. *Methods Mol Biol*, 1916, 99-103.
- Kratz A.L., Whibley D., Kim S., Sliwinski M., Clauw D., Williams D. Fibrofog in daily life. 2020. An examination of ambulatory subjective and objective cognitive function in fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* Dec; 72(12): 1669-1677.
- Kravitz H.M., Katz R.S. 2015. Fibrofog and fibromyalgia: A narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol. Int*; 35:1115–1125
- Lee C., Liptan G., Kantorovich S., Sharma M., Brenton A. 2018. Association of Catechol-O-methyltransferase single nucleotide polymorphisms, ethnicity, and sex in a large cohort of fibromyalgia patients. *BMC Rheumatol* ;2:38.
- Lee H., Im J., Won H., Nam W., Kim Y.O., Lee S.W., Lee S., Cho I.H., Kim H.K., Kwon J.T., et al. 2017. Effects of tianeptine on symptoms of fibromyalgia via BDNF signaling in a fibromyalgia animal model. *Korean J. Physiol. Pharm.* 21:361–370.
- Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. 2012. Candidate gene studies of fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 32:417–426.
- Li J., Chen J., Ma N., Yan D., Wang Y., Zhao X. 2019. Effects of corticosterone on the expression of mature brain-derived neurotrophic factor (mBDNF) and proBDNF in the hippocampal dentate gyrus. *Behav. Brain Res.* Jun 3;365:150-156.
- Lieberknecht V, Cunha MP, Junqueira SC, Coelho ID, de Souza LF, Dos Santos AR, Rodrigues AL, Dutra RC, Dafre AL. 2017. Antidepressant-like effect of pramipexole in an inflammatory model of depression. *Behav Brain Res.* 2017 Mar 1;320:365-373.
- Lim R, Barker G, Wall CA and Lappas M. 2013. Dietary phytochemicals curcumin, naringenin and apigenin reduce infection-induced inflammatory and contractile pathways in human placenta, foetal membranes and myometrium. *Molecular human reproduction.* 19(7):451-462.
- Lin YJ, Ko YC, Chow LH, Hsiao FJ, Liu HY, Wang PN, Chen WT. 2021. Salivary cortisol is associated with cognitive changes in patients with fibromyalgia *Sci Rep*; 11:1311.
- Littlejohn G., Guymer E. 2018. Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Semin. Immunopathol.* 40:291–300.
- Liu X, Quan N. 2018. Microglia and CNS interleukin-1: beyond immunological concepts. *Front Neurol* 9:8.

- Louveau A., Nerrière-Daguin V., Vanhove B., Naveilhan P., Neunlist M., Nicot A. 2015. Targeting the CD80/CD86 costimulatory pathway with CTLA4-Ig directs microglia toward a repair phenotype and promotes axonal outgrowth.. *Glia*. Dec;63(12):2298-312.
- Lovato N, Lack L, Wright H, Kemps E, Cant M, Humphreys J. 2013. A preliminary assessment of the reliability and validity of a computerized working memory task. *Percept Mot Skills*. Apr;116(2):368-81.
- Markowitsch, H. 2000, Memory and Amnesia. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, Oxford University Press.
- Marosi K., Mattson M. P. 2014. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 25(2):89–98.
- Marques AP, Santo ASE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. 2017. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol*. 57(4):356-363.
- Martínez-Jauand M., Sitges C., Rodríguez V., Picornell A., Ramon M., Buskila D., Montoya P. 2013. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur. J. Pain*; 17:16–27.
- Martins CP, Paes RS, Baldasso GM, Ferrarini EG, Scussel R, Zaccaron RP, Machado-de-Ávila RA, Lock Silveira PC, Dutra RC. 2022. Pramipexole, a dopamine D3/D2 receptor-preferring agonist, attenuates reserpine-induced fibromyalgia-like model in mice. *Neural Regen Res*. Feb;17(2):450-458.
- Mastrangelo F., Frydas I., Ronconi G., Kritas S.K., Tettamanti L., Caraffa A.C., DOvidio C., Younes A., Gallenga C.E., Conti P. 2018. Low-grade chronic inflammation mediated by mast cells in fibromyalgia: Role of IL-37. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 32:195–198.
- Mathkhor AJ., Ibraheem NM. 2023. Prevalence and Impact of obesity on fibromyalgia syndrome and its allied symptoms. *J Family Med Prim Care*. Jan;12(1):123-127.
- Mayford M, Siegelbaum SA, Kandel ER. 2012. Synapses and Memory Storage. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Jun 1;4(6)
- Mendieta D, la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernandez-Ferreira E, Perez-Tapia SM, Perez-Sanchez G, Garces-Alvarez ME, Aguirre-Cruz L, Velasco-Velazquez MA, Pavon L. 2016. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol*.290:22–25.
- Mergener M., Becker R.M., dos Santos A.F., dos Santos G.A., de Andrade F.M. 2011. Influence of the interaction between environmental quality and T102C SNP in the HTR2A gene on fibromyalgia susceptibility. *Rev. Bras. Reum*.51:594–602.
- Mickle A.D., Shepherd A.J., Mohapatra D.P. 2015. Sensory TRP channels: The key transducers of nociception and pain. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*.131:73–118.
- Moser, E.I., E. Kropff, and M.-B. Moser. 2008. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 31: p. 69-89.
- Moyano S., Kilstein J.G., Miguel C.A. 2015. New diagnostic criteria for fibromyalgia : Here to stay?. *Reumatol Clin*. Jul-Aug;11(4):210-4.
- Mundal I., Grawe R.W., Bjørngaard J.H., Linaker O.M., Fors E.A. 2014. Prevalence and long-term predictors of persistent chronic widespread pain in the general population in an 11-year prospective study: The HUNT study. *BMC Musculoskelet. Disord*. 15:213.
- Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., Reyes Del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PloS one*, 13(4), e0196329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196329>
- 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. *Behav Brain Res*. Jan 1;226(1):242-9
- Navratilova E., Porreca F. 2019. Substance P and Inflammatory Pain: Getting It Wrong and Right Simultaneously. *Neuron*. 101:353–355.
- Nissinen L, Kähäri VM. 2014. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta*. Aug;1840(8):2571-80
- Notaras M, van den Buuse M. 2020. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol Psychiatry*. Oct;25(10):2251-2274.

- O'Brien A.T., Deitos A., Trinanès Pego Y., Fregni F., Carrillo-de-la-Pena M.T. 2018. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J. Pain.* 19:819–836.
- Oertel B., Lotsch J. 2008. Genetic mutations that prevent pain: Implications for future pain medication. *Pharmacogenomics.* 9:179–194.
- Ojeda B, Dueñas M, Salazar A, Mico JA, Torres LM, Failde I. 2018. Factors influencing cognitive impairment in neuropathic and musculoskeletal pain and fibromyalgia. *Pain Med.* 19:499–510.
- Palomo-López P., Becerro-de-Bengoa-Vallejo R., Elena-Losa-Iglesias M., López-López D., Rodríguez-Sanz D., Cáceres-León M., Calvo-Lobo C. 2019. Relationship of Depression Scores and Ranges in Women Who Suffer from Fibromyalgia by Age Distribution: A Case-Control Study. *Worldviews Evid. Based Nurs;* 16:211–220.
- Panahi Y., Hosseini M.S., Khalili N., Naimi E., Simental-Mendia L.E., Majeed M., Sahebkar A. 2016. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed. Pharmacother.* 82:578–582.
- Panja D, Bramham CR. 2014. BDNF mechanisms in late LTP formation: a synthesis and breakdown. *Neuropharmacology.* 76(Pt C):664–676.
- Park H, Poo MM. 2013. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci.* 14:17–23.
- Park D.J., Kim S.H., Nah S.S., Lee J.H., Kim S.K., Lee Y.A., Hong S.J., Kim H.S., Lee H.S., Kim H.A., et al. 2016. Association between catechol-O-methyl transferase gene polymorphisms and fibromyalgia in a Korean population: A case-control study. *Eur. J. Pain* ;20:1131–1139.
- Paul-Savoie E., Marchand S., Morin M., Bourgault P., Brisette N., Rattanaovong V., Cloutier C., Bissonnette A., Potvin S. 2012. Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments? *Open Rheumatol. J.* 6:296–302.
- Pedron C, Antunes FTT, Rebelo IN, Campos MM, Correa AP, Klein CP, de Oliveira IB, do Nascimento Cordeiro M, Gomez MV, de Souza AH. 2021. Phosphorylation of TrkB receptor reduces fibromyalgia symptoms in mice. *Neuropeptides.* Feb;85:102094.
- Porth CM. 2011. Inflammation, the inflammatory response and fever. In: Porth CM (ed) *Essentials of pathophysiology*, 3rd edn. Wolters Kluwer Health|Lippincott Williams & Wilkins, China pp 51–72.
- Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. 2016. Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: potential in diagnosis, prevention and treatment for chronic disease. *Exp Biol Med*; 241: 783-799.
- Quesseveur G., David D. J., Gaillard M. C., Pla P., Wu M. V., Nguyen H. T. 2013. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Transl. Psychiatry.* Apr 30;3(4):e253.
- Quintero J.E., Dooley D.J., Pomerleau F., Huettner P., Gerhardt G.A. 2011. Amperometric measurement of glutamate release modulation by gabapentin and pregabalin in rat neocortical slices: role of voltage-sensitive Ca²⁺ $\alpha_2\delta$ -1 subunit. *J Pharmacol Exp Ther.* Jul;338(1):240-5.
- Ramírez-Tejero JA, Martínez-Lara E, Rus A, Camacho MV, Del Moral ML, Siles E. 2018. Insight into the biological pathways underlying fibromyalgia by proteomic approach. *J Proteomics*; 186:47–55.
- Ranganath C, Blumenfeld RS, 2005. Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends Cogn Sci*, 9, 8, 374-80.
- Ranzolin A, Duarte AL, Bredemeier M, da Costa Neto CA, Ascoli BM, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Xavier RM. 2016. Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia—a controlled cross-sectional study. *Cytokine*; 84:25–28.
- Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. 2016. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol. Stress.* 4:23–33.
- Ruan Y, Gu L, Yan J, Guo J, Geng X, Shi H, Yu G, Zhu C, Yang Y, Zhou Y, Wang C, Tang Z. 2018. An effective and concise device for detecting cold allodynia in mice. *Sci Rep.* Sep 18;8(1): 14002
- Samartin-Veiga N, González-Villar AJ, Carrillo-de-la-Peña MT. 2019. Neural correlates of cognitive dysfunction in fibromyalgia patients: reduced brain electrical activity during the execution of a cognitive control task. *Neuroimage Clin*; 23:101817.
- Saransaari, P. and S.S. Oja, 1997. Taurine release from the developing and ageing hippocampus: stimulation by agonists of ionotropic glutamate receptors. *Mechanisms of ageing and development*, 99(3): p. 219-232.
- Sarzi-Putini P., Giorgi V., Marotto D., Atzeni F. 2020. Fibromyalgia: An update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* 16:645–660.

- Schertzinger M, Wesson-Sides K, Parkitny L, Younger J. 2018. Daily Fluctuations of Progesterone and Testosterone Are Associated With Fibromyalgia Pain Severity. *J Pain*. 19(4): 410-17.
- Seelye A, Mattek N, Howieson D, Riley T, Wild K, Kaye J. 2015. The Impact of Sleep on Neuropsychological Performance in Cognitively Intact Older Adults Using a Novel In-Home Sensor-Based Sleep Assessment Approach. *Clin Neuropsychol* . 29(1):53-66.
- Seibenhener ML, Wooten MC. 2015. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *J Vis Exp*. Feb 6;(96):e52434.
- Segerdahl A.R., Mezue M., Okell T.W., Farrar J.T., Tracey I. 2015. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat. Neurosci*. 18:499–500.
- Seo S., Grzenda A., Lomberg G., Ou X.M., Cruciani R.A., Urrutia R. 2013. Epigenetics: A promising paradigm for better understanding and managing pain. *J. Pain*. 14:549–557.
- Serra J, Collado A, Solà R, Antonelli F, Torres X, Salgueiro M, Quiles C, Bostock H. 2014. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol*. Feb;75(2):196-208.
- Siemian JN, Shang L, Seaman RW Jr, Zhu Q, Zhang Y, Li JX. 2019. Effects of imidazoline I2 receptor agonists on reserpine-induced hyperalgesia and depressive-like behavior in rats. *Behav Pharmacol*. 2019 Aug;30(5):429-434.
- Singh L, Kaur A, Bhatti MS, Bhatti R . 2019. Possible molecular mediators involved and mechanistic insight into fibromyalgia and associated co-morbidities. *Neurochem Res* 44:1517-1532.
- Singh, L., Kaur, A., Garg, S., Singh, A. P., & Bhatti, R. 2020. Protective Effect of Esculetin, Natural Coumarin in Mice Model of Fibromyalgia: Targeting Pro-Inflammatory Cytokines and MAO-A. *Neurochemical Research* 45(10), 2364–2374.
- Sluka K.A., Danielson J., Rasmussen L., DaSilva L.F. 2012. Exercise-induced pain requires NMDA receptor activation in the medullary raphe nuclei. *Med. Sci. Sports Exerc*. 44:420–427.
- Sluka K.A., O'Donnell J.M., Danielson J., Rasmussen L.A. 2013. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J Appl Physiol*. Mar 15;114(6):725-33.
- Sluka KA, Clauw DJ, 2016. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, 338, 114-29.
- Smith M.T., Edwards R.R., McCann U.D., Haythornthwaite J.A. 2007. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*. 30:494–505.
- Smith SB, Maixner DW, Fillingim RB, Slade G, Gracely RH, Ambrose K, Zaykin DV, Hyde C, John S, Tan K, Maixner W, Diatchenko L. 2012. Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. Feb;64(2):584-93.
- Song M., Martinowich K., Lee F. S. 2017. BDNF at the synapse: why location matters. *Mol. Psychiatry*. 22 1370–1375.
- Srikuea R., Symons T.B., Long D.E., Lee J.D., Shang Y., Chomentowski P.J., Yu G., Crofford L.J., Peterson C.A. 2013. Association of fibromyalgia with altered skeletal muscle characteristics which may contribute to postexertional fatigue in postmenopausal women. *Arthritis Rheumatol*. 65:519–528.
- Staud R. 2015. Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes. *Current Rheumatology Reviews*.11(2):109–115.
- Taguchi T., Katanosaka K., Yasui M., Hayashi K., Yamashita M., Wakatsuki K., Kiyama H., Yamanaka A., Mizumura K. 2015. Peripheral and spinal mechanisms of nociception in a rat reserpine-induced pain model. *Pain*. 156:415–427.
- Taylor AG, Fischer-White TG, Anderson JG, Adelstein KE, Murugesan M, Lewis JE, Scott MM, Gaykema RP, Goehler LE. 2016. Stress, inflammation and pain: a potential role for monocytes in fibromyalgia-related symptom severity. *Stress Health*; 32:503–513.
- Tian M, Wang L, Yu G, Liu B, Li Y .2012. Curcumin preserves cognitive function and improve serum HDL in chronic cerebral hypoperfusion aging-rats. *Mol Neurodegener* 7:S3
- Tilstra JS, Clauson CL, Niedernhofer LJ, Robbins PD. 2011. NF-κB in aging and disease. *Aging Dis*. 2:449–465.
- Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H et al. 2005. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*; 34:40-44.
- Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ, 2019. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160, 1, 19-27.

- Tsilioni I, Russell IJ, Stewart JM, Gleason RM, Theoharides TC. 2016. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells. *J Pharmacol Exp Ther*; 356:664–672.
- Tulving E, Tulving HJ. 1998. Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8,3: 198-204.
- Ueda, H., & Neyama, H. 2017. LPA1 receptor involvement in fibromyalgia-like pain induced by intermittent psychological stress, empathy. *Neurobiology of Pain* 1, 16–25.
- Vijayan S., Klerman E.B., Adler G.K., Kopell N.J. 2015. Thalamic mechanisms underlying alpha-delta sleep with implications for fibromyalgia. *J. Neurophysiol.* 114:1923–1930.
- Vincent A., Lahr B.D., Wolfe F., Clauw D.J., Whipple M.O., Oh T.H., Barton D.L., Sauver J.S. 2013. Prevalence of Fibromyalgia: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, Utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 65:786–792.
- Wang S, Yao H, Xu Y, Hao R, Zhang W, Liu H, et al. 2020. Therapeutic potential of a TrkB agonistic antibody for Alzheimer's disease. *Theranostics*. 1015:6854–74.
- White KP, Speechley M, Harth M, Ostby T. 1999. The London fibromyalgia epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol.* 26:1570-76.
- White J, Seiden D. 2018. Limbic system. In: *Step 1 Lecture Notes Anatomy*. Eds: White J, Seiden D. Kaplan Publishing, Inc. New York, USA, p:373.
- Wolfe F. 2010. New American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: A twenty-year journey. *Arthritis Care Res.* 62:583–584.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J et al. 1995. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*; 38:19-28.
- Wood PB. 2004. Fibromyalgia syndrome: a central role for the hippocampus—a theoretical construct. *J Musculoskelet Pain*; 12:19–26.
- Yam M.F., Loh Y.C., Tan C.S., Khadijah Adam S., Abdul Manan N., Basir R. 2018. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 19:2164.
- Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R. 2015. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *J Vis Exp.* Mar 2;(97):52587.
- Yasui M, Menjyo Y, Tokizane K, Shiozawa A, Tsuda M, Inoue K, Kiyama H. 2019. Hyperactivation of proprioceptors induces microglia-mediated long-lasting pain in a rat model of chronic fatigue syndrome. *J Neuroinflammation* 16:67.
- Yu H, Lv D, Shen M, Zhang Y, Zhou D, Chen Z, Wang C. 2019. BDNF mediates the protective effects of scopolamine in reserpine-induced depression-like behaviors via up-regulation of 5-HTT and TPH1. *Psychiatry Res.* 2019 Jan;271:328-334.
- Zhong JY, Magnusson KR, Swarts ME, Clendinen CA, Reynolds NC, Moffat SD. 2017. The application of a rodent-based Morris water maze (MWM) protocol to an investigation of age-related differences in human spatial learning. *Behav Neurosci.* 131: 470–482.
- Zhao X. P., Li H., Dai R. P. 2022. Neuroimmune crosstalk through brain-derived neurotrophic factor and its precursor pro-BDNF: New insights into mood disorders. *World J. Psychiatry.* 12 379–392.

7. EKLER

EK-A. Etik Kurul Onayı

EK-B. Turnitin Raporu

FİBROMİYALJİ

By fehmi özkan

WORD COUNT	9030	TIME SUBMITTED	04-DEC-2023 10:04AM
		PAPER ID	104945181

FİBROMİYALJİ

ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	551 words — 5%
2	earsiv.anadolu.edu.tr Internet	130 words — 1%
3	acikerisim.pau.edu.tr:8080 Internet	106 words — 1%
4	PEHLİVANLI, Nezihe, GÜRBİLEK, Mehmet, ÇETİNKAYA, Çiğdem Damla and TOPCU, Cemile. "Trans-9 18:1 Oktadesenoik Asit İzomerinin İnsülin Direnci Üzerine Etkileri", Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016. Publications	62 words — 1%
5	acikerisim.nku.edu.tr:8080 Internet	52 words — 1%
6	doi.org Internet	52 words — 1%
7	dergipark.org.tr Internet	50 words — < 1%
8	dspace.akdeniz.edu.tr:8080 Internet	50 words — < 1%
9	acikarsiv.beun.edu.tr Internet	

		46 words — < 1%
10	acikarsiv.aydin.edu.tr Internet	45 words — < 1%
11	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	35 words — < 1%
12	earsiv.odu.edu.tr:8080 Internet	34 words — < 1%
13	www.researchgate.net Internet	34 words — < 1%
14	www.selcukmedj.org Internet	32 words — < 1%
15	issuu.com Internet	30 words — < 1%
16	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet	28 words — < 1%
17	acikerisim.nku.edu.tr Internet	27 words — < 1%
18	hdl.handle.net Internet	22 words — < 1%
19	Bicer, Feryal. "Sican noropatik agri Modelinde Gabapentin, Tramadol Ve Amitriptilinin agri davranisi uzerine Etkileri", Marmara Universitesi (Turkey), 2021 ProQuest	19 words — < 1%
20	doaj.org Internet	17 words — < 1%

21	Ucel, Umut Irfan. "Tofisopam'in Skopolamin Ile Amnezi Olusturulmus Sicanlarin Kognitif Parametreleri ve Hipokampal Morfolojileri uzerine Etkilerinin Arastirilmesi", Anadolu University (Turkey) ProQuest	16 words — < 1%
22	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 Internet	14 words — < 1%
23	www.erdogan.edu.tr Internet	13 words — < 1%
24	docplayer.biz.tr Internet	12 words — < 1%
25	bap.giresun.edu.tr Internet	11 words — < 1%
26	books.akademisyen.net Internet	10 words — < 1%
27	motto.tc Internet	9 words — < 1%
28	www.hurriyet.com.tr Internet	9 words — < 1%
29	Aksoy, Bekir Serdar. "Deneysel Tikanma Sariligi Modelinde Parsiyel Hepatektomi Sonrasi Oral Yolla Verilen Safra Iceriklerinin Hepatik Rejenerasyona Etkisi", Marmara Universitesi (Turkey) ProQuest	8 words — < 1%
30	www.frontiersin.org Internet	8 words — < 1%
31	www.journalagent.com Internet	8 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES OFF
EXCLUDE MATCHES OFF

8.ÖZGEÇMİŞ