

**DENEYSEL FİBROMİYALJİ SIÇAN MODELİNDE ACVE
HURMASININ (*Phoenix dactylifera L.*) SEROTONİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

MEHLİKA SARI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ŞERİF DEMİR**

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL FİBROMİYALJİ SIÇAN MODELİNDE ACVE HURMASININ
(*Phoenix dactylifera L.*) SEROTONİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Mehlika SARI tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Doç. Dr. Ersin BEYAZÇİÇEK

Düzce Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 24/07/24

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

24 Temmuz 2024

Mehlika SARI

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans öğrenimimde, bu tezin hazırlanmasında gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı; birçok şeye farklı açılardan bakmamı sağlayan ve paylaştığı bilgilerle bana ilmi daha çok sevdiren çok değerli hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR' e en içten dileklerle teşekkür ederim.

Deney süresince yardımlarıyla beni destekleyen ve deney aşamasında da bana katkı sağlayan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK ve Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK' e en içten dileklerle teşekkürlerimi sunuyorum.

Deney sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen ve her aşamasında destek olan değerli hocam Öğr. Gör. Ali GÖK' e çok teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca; hem tez yazma hem de deney aşamasında bana her konuda yardımlarıyla destek olan, özveriyle çalışıp benim işimi kendi işiymiş gibi benimseyerek itina ile hareket eden değerli arkadaşım Arş. Gör. Melis GÜLTEKİN' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Pozitif enerjisi ve sıcacık tebessümü ile, yorulduğumda bana moral veren, her şeyi başarabileceğimi bana hissettiren sevgili, değerli dostum Zülal OZAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatımın boyunca beni hep destekleyen, ne olursa olsun hep yanımda olan ve hoşgörülerini esirgemeyen sevgili ailem Kemal SARI, Ayşe Gökçen SARI, Enise Bihter SARI, Nesibe SARI ve Seyyide Büşra SARI' ya sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi BAP-2023.04.01.1379 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir.

24 Temmuz 2024

Mehlika SARI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
SİMGELER	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİLER	5
1.1.1. Fibromiyaljinin Tanımı; Etiyolojisi, Patogenezi ve Tedavisi	5
1.1.1.1. <i>Fibromiyaljideki Ağrının Mekanizması ve Ağrının Sebepleri</i>	9
1.1.1.2. <i>Fibromiyalji Risk Faktörleri ve Fibromiyaljiyle İlişkili Hastalıklar</i>	12
1.1.1.3. <i>Fibromiyaljinin Bazı Nörotransmitter, Hormon ve Maddelerle İlişkisi</i>	13
1.1.1.3.1. <i>Glutamat ile İlişkisi</i>	13
1.1.1.3.2. <i>Norepinefrin ile İlişkisi</i>	14
1.1.1.3.3. <i>Nöropeptid Y ile İlişkisi</i>	15
1.1.1.3.4. <i>P Maddesi ile İlişkisi</i>	15
1.1.1.3.5. <i>Dopamin ile İlişkisi</i>	15
1.1.1.3.6. <i>Leptin ve Ghrelin ile İlişkisi</i>	16
1.1.1.3.7. <i>Büyüme Hormonu ile İlişkisi</i>	17
1.1.1.3.8. <i>Rezistin ile İlişkisi</i>	18
1.1.1.3.9. <i>İnsülin ile İlişkisi</i>	19
1.1.1.3.10. <i>Kortizol ile İlişkisi</i>	19
1.1.1.3.11. <i>Östrojen, Testosteron ve Progesteron ile İlişkisi</i>	20
1.1.1.3.12. <i>Tiroid Uyarıcı Hormon ve Parathormon ile İlişkisi</i>	20
1.1.1.3.13. <i>Glisin, Kolin ve İzolösin ile ilişkisi</i>	21
1.1.1.3.14. <i>Serotonin ile İlişkisi</i>	22
1.1.1.4. <i>Fibromiyaljide Beyin ve Bağırsak Aktivitesi</i>	28
1.1.1.4.1. <i>Beyin Aktivitesi</i>	28
1.1.1.4.2. <i>Bağırsak Aktivitesi</i>	30
1.1.2. ACVE HURMASI	34
1.1.2.1. <i>Acve Hurmasının İçeriği</i>	34
1.1.2.2. <i>Acve Hurmasının Faydaları</i>	35
1.1.2.2.1. <i>Antioksidan ve Anti-Ferroptotik Etkileri</i>	35
1.1.2.2.2. <i>Anti-İnflamatuvar ve Antitoksik Etkileri</i>	36
1.1.2.2.3. <i>Kardiyoprotektif ve Antihipertansif Etkileri</i>	36
1.1.2.2.4. <i>Bağırsak Sağlığı Üzerine Etkileri</i>	37
1.1.2.2.5. <i>Nöroprotektif Etkileri</i>	38
1.1.2.2.6. <i>Erkek ve Kadın Sağlığı Üzerine Etkileri</i>	38
1.1.2.2.7. <i>Organo-Protpektif Etkileri</i>	39
1.1.2.2.8. <i>Kanseri Önleyici Etkileri</i>	39
1.1.2.3. <i>Acve Hurması ve Serotonin Arasındaki İlişki</i>	39
1.1.2.4. <i>Acve Hurmasının Deneylerde Kullanılmak Üzere Bileşimlerinin Hazırlanması</i>	40
1.1.2.4.1. <i>Acve Hurmasının Nano-Farmasötikal Formülasyonunun Hazırlanması</i>	40
1.1.2.4.2. <i>Acve Hurmasının Nanopartikül Karışımının Hazırlanması</i>	40
1.1.2.4.3. <i>Acve Hurmasının Tablet Formunun Hazırlanması</i>	40
1.1.2.4.4. <i>Acve Hurmasının Süspansiyonunun Hazırlanması</i>	40
1.1.2.4.5. <i>Acve Hurmasının Jel Formunun Hazırlanması</i>	41
1.1.3. Hayvanlarda Fibromiyaljiyi İndükleme Yolları	41

1.1.3.1. Deneysel Fibromiyalji Modelinin Özellikleri	41
1.1.3.2. Deneysel Fibromiyalji Modelleri	41
1.1.3.2.1. Tekrarlanan Kas Travması Modelleri	42
1.1.3.2.1.1. Asit Salın ile İndüklenen Ağrı Modeli	42
1.1.3.2.1.2. Akut İnflamatuvar Hasar Oluşturularak veya Mediator Kullanılarak İndüklenen Ağrı Modeli	43
1.1.3.2.1.3. Kas Yorgunluğu Arttırılarak İndüklenen Ağrı Modeli	44
1.1.3.2.2. Stres Oluşturularak Geliştirilen Ağrı Modeli	44
1.1.3.2.2.1. Soğuk Stres ile Oluşturulan Ağrı Modeli	44
1.1.3.2.2.2. Ses Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli	45
1.1.3.2.2.3. Zorunlu Yüzme Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli	46
1.1.3.2.2.4. Kısıtlama Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli	47
1.1.3.2.3. Biyojenik Aminleri Tüketererek Oluşturulan Ağrı Modeli	47
1.1.3.2.3.1. Reserpin ile İndüklenmiş Fibromiyalji Modeli	47
2. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	52
2.1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI	52
2.2. DENEY GRUPLARI	53
2.3. DENEY PROSEDÜRÜ	54
2.3.1. Kontrol Grubu (K)	55
2.3.2. Fibromiyalji Grubu (FM)	55
2.3.3. Fibromiyalji + Acve Çekirdeği Tozu Grubu (FM + ÇT)	56
2.3.4. Fibromiyalji + Meyve Grubu (FM + M)	56
2.3.5. Fibromiyalji + Çekirdek tozu ile Meyve Karışımı Grubu (FM + MIX)	57
2.3.6. Uygulama	58
2.4. CERRAHİ İŞLEMLER	65
2.5. ELİSA İŞLEMLERİ	66
2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	66
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	67
3.1. BULGULAR.....	67
3.1.1. Reserpinin Tepki Süresi Üzerindeki Etkisi.....	67
3.1.2. Acve Hurmasının Serotonin Seviyesi Üzerindeki Etkisi.....	68
3.2. TARTIŞMA.....	70
4. SONUÇ	73
5. KAYNAKLAR.....	74
6. EKLER	89
6.1. EK-1: ETİK KURUL ONAY ÖRNEĞİ	89
ÖZGEÇMİŞ.....	90

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1. FM’ de Nörojenik İnflamasyon, Ağrının Oluşma ve Taşınma Mekanizması; NGF’ nin Rolü [177, 178]	7
Şekil 1.2. FM’ deki Ağrının İletiminde Kullanılan Yolların Gösterimi [110]	10
Şekil 1.3. FM’ nin Bazı Nörotransmitter, Hormon ve Maddelerle İlişkisi	13
Şekil 1.4. 5-HT’ nin Merkezi Sınır Sisteminde, Bağırsakta, Periferde Sentezi ve Taşınması [174].....	25
Şekil 1.5. 5-HT’ nin Sentezi	26
Şekil 1.6. Beyindeki Serotonin Yolağı ve Serotonin Reseptörleri [175].....	28
Şekil 1.7. Bağırsakta 5-HT Etkisine Genel Bakış [71]	33
Şekil 1.8. Zorunlu Yüzme Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli [87]	46
Şekil 1.9. Kısıtlama Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli [89]	47
Şekil 1.10. Reserpinin Fibromiyaljiyi İndükleme Mekanizması [176]	49
Şekil 2.1. Deney Grupları	53
Şekil 2.2. Acve Hurmasının Meyve Kısmı (Sol); Acve Hurmasının Çekirdeklerinin Meyve Kısmından Ayrılmış Hali (Sağ)	54
Şekil 2.3. Acve Hurmasının Meyve Kısmının Blenderda Çekilmiş Hali (Sol); Acve Hurmasının Çekirdeklerinin Öğütülmüş Hali (Sağ).....	55
Şekil 2.4. Sıçanlara Dokuz Gün Boyunca Uygulanan İşlemlerin Şematik Gösterimi....	58
Şekil 2.5. Sıçanlara Subkutan Yoldan Reserpin Uygulanması İşlemi	59
Şekil 2.6. FM + ÇT Grubundaki Sıçanlardan Birinde Reserpin Uygulanması Sebebiyle Oluşmuş Yara	60
Şekil 2.7. Reserpin Solüsyonu Uygulanan Gruptaki Bir Sıçanda Göz Kısmı Davranışı	60
Şekil 2.8. Kontrol Grubu (Üstteki Kafes) ve Reserpin Solüsyonu Uygulanan FM + M Grubu (Alttaki Kafes) Arasındaki Mobilizasyon Farkı	61
Şekil 2.9. Davranış Değişikliği Gözlemlenmeyen, Kontrol Grubundaki Bir Sıçan.	61
Şekil 2.10. Hot Plate Cihazı.....	62
Şekil 2.11. Hot Plate Cihazına Yerleştirilmiş Kontrol Grubundan Bir Sıçan.....	63
Şekil 2.12. FM + M Grubundaki Bir Sıçana Uygulanan Gavaj İşlemi.....	63
Şekil 2.13. Kardiyak Punktur Yöntemiyle Kan Alma İşlemi	65
Şekil 3.1. Reserpinin tepki süresi üzerindeki etkisi (**p<0,001).	68
Şekil 3.2. Acve hurmasının serotonin seviyesi üzerindeki etkisi (**p<0,001).....	69

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1. Deney Grupları, Verilen Maddeler ve Dozları	53
Çizelge 3.1. Reserpinin Tepki Süresi Üzerindeki Etkisi	67
Çizelge 3.2. Acve Hurmasının Serotonin Seviyesi Üzerindeki Etkisi.....	69



KISALTMALAR

5-HIAA	5-Hidroksiindoleasetik Asit
5-HT	5-Hidroksitriptamin, Serotonin
5-HTP	5-Hidroksitriptofan
ACC	Anterior Singulat Korteks
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ALT	Alanin Aminotransferaz
ASIC3	Asit Algılayıcı İyon Kanalı 3
AST	Aspartat Aminostransferaz
ATP2C1	Kalsiyum Taşıyan ATPase Tip 2C Üye 1
BCAA	Dallı Zincirli Aminoasit
BDNF	Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CGRP	Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptit
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
ÇT	Acve Hurmasının Çekirdek Tozu
D2	Dopamin Reseptörü 2
D3	Dopamin Reseptörü 3
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
EC	Enterokromafin Hücresi
ESS	Enterik Sinir Sistemi
FM	Fibromiyalji
GABA	Gama Aminobütirik Asit
GH	Büyüme Hormonu
HPA	Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Eksen
HTR	5-HT Reseptörü
HTR3	5-HT Reseptörü 3
IBS	İrritabl Bağırsak Sendromu
IL-1 β	İnterlökin-1 Beta
IL-6	İnterlökin 6
IR	İnsülin Direnci
JAK/STAT	Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü Transkripsiyon Aktivatörü
K	Kontrol
KBB	Kan Beyin Bariyeri
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
M	Acve Hurmasının Meyvesi
MAO	Monoamin Oksidaz
MIX	Acve Hurmasının Çekirdek Tozu ve Meyvesinin Karışımı
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
NMDA	N-metil-D-aspartik Asit
NPY	Nöropeptid Y
PAG	Periakvaduktal Gri Madde
PGE2	Periakvaduktal Gri Madde
PPAR- γ	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
RA	Romatoid Artrit
REM	Uykunun “Hızlı Göz Hareketi” Evresi
RGS	Yüz Buruşturma Ölçeği
RVM	Rostroventral Medyal Medulla

SCFA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SERT	Serotonin Taşıyıcısı
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TpH	Triptofan Hidroksilaz
TpH1	Triptofan Hidroksilaz-1
TpH2	Triptofan Hidroksilaz-2
VMAT1	Veziküler Monoamin Taşıyıcısı-1



SİMGELER

cm	Santimetre
dB	Desibel
df	Serbestlik derecesi
dk	Dakika
F	Frekans
gr	Gram
i.p.	İntraperitoneal
kg	Kilogram
kHz	Kilohertz
KO	Kareler ortalaması
KT	Kareler toplamı
L	Litre
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
N	Sınıflama
ng	Nanogram
nm	Nanometre
P	Anlamlılık düzeyi
pCO ₂	Arteriyel kandaki karbondioksitin parsiyel basıncı
pg	Pikogram
pH	Bir çözeltilinin asitlik/bazlık derecesi
pO ₂	Arteriyel kandaki oksijenin parsiyel basıncı
rpm	Dakikadaki devir sayısı
s.c.	Subkutan
SD	Standart sapma
sn	Saniye
±	Artı eksi
°C	Santigrat derece
%	Yüzde
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama

ÖZET

DENEYSEL FİBROMİYALJİ SIÇAN MODELİNDE ACVE HURMASININ (*Phoenix dactylifera L.*) SEROTONİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Mehlika SARI

Düzce Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Prof. Dr. Şerif DEMİR

Temmuz 2024, 103 sayfa

Fibromiyalji, birçok semptomu bulunan ve toplumda sık görülen bir hastalıktır. Fibromiyaljide, kandaki serotonin seviyelerinin azaldığı bilinmektedir. Acve hurması (*Phoenix dactylifera L.*), içerdiği birçok aminoasit, vitamin ve mineral açısından sağlığa oldukça yararlı olan bir meyvedir ve içeriğindeki bu besinler, meyve ve çekirdek kısımlarında farklı konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu hurmanın içerisindeki B6 vitamini ve triptofan, serotonin üretimini etkilemektedir. Fibromiyalji üzerine acve hurmasının etkileriyle ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmanın amacı, acve hurmasının serotonin düzeyi üzerinden fibromiyalji üzerine bir etkisi olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmamızda 2-3 aylık ve 230 ± 30 gr ağırlığında 35 adet Wistar cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele kontrol (K), fibromiyalji (FM), fibromiyalji + acve çekirdeği tozu (FM + ÇT), fibromiyalji + acve meyvesi (FM + M) ve fibromiyalji + acve çekirdek tozu ile meyvesi karışımı (FM + MIX) olmak üzere 5 alt gruba ayrılmıştır. Fibromiyalji oluşturma süreci dahil olmak üzere 9 günlük bir uygulama yapılmıştır. Sıçanlara günde 1 kez, 3 gün boyunca subkutan yoldan 1 ml/kg (216 mg/kg) dozda reserpin uygulanarak fibromiyalji indüklenmiştir. Son reserpin enjeksiyonundan 24 saat sonra, hot plate cihazında Kontrol ve FM gruplarındaki sıçanların pati çekme süreleri ölçülmüş ve pati çekme sürelerindeki azalma fibromiyalji olarak kabul edilmiştir. Sıçanlarda 3 gün içerisinde fibromiyalji indüklenmiş ve dördüncü günden dokuzuncu güne kadar sıçanlara 0,5 gr/kg acve hurması, gavaj yoluyla verilmiştir. Çalışma sonunda sıçanlardan alınan serum örneklerinden serotonin düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlenmiş ve istatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile Holm-Šidák's çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, FM grubunun serotonin seviyesi değerlerinin Kontrol, FM+M, FM+ÇT ve FM+MIX gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğunu göstermiştir ($p < 0,05$). Bu değerler baz alındığında, acve hurmasının kandaki serotonin seviyelerinin artmasını sağlayarak fibromiyaljiyi iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Bu durum acve hurmasının fibromiyalji tedavisinde kullanılabilecek doğal bir besin maddesi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Acve hurması, Ağrı, Fibromiyalji, Reserpin, Serotonin

ABSTRACT

THE EFFECT OF AJWA DATE (*Phoenix dactylifera L.*) ON SEROTONIN LEVELS IN AN EXPERIMENTAL RAT MODEL OF FIBROMYALGIA

Mehlika SARI
Düzce University
Graduate School, Department of Physiology
Master Thesis
Supervisor: Prof. Dr. Şerif DEMİR

July 2024, 103 pages

Fibromyalgia is a disease that has many symptoms and is common in society. It is known that serotonin levels in the blood decrease in fibromyalgia. Ajwa date (*Phoenix dactylifera L.*) is a fruit that is very beneficial to health in terms of many amino acids, vitamins and minerals it contains, and these nutrients are found in different concentrations in the fruit and kernel parts. The vitamin B6 and tryptophan in this date affect the production of serotonin. There are not enough studies in the literature on the effects of ajwa dates on fibromyalgia. Therefore, the aim of this study is to investigate whether ajwa dates have an effect on fibromyalgia through serotonin levels. In our study, 2-3 months old, weighing 230 ± 30 gr, 35 female Wistar rats were used. Animals are randomly divided into 5 subgroups; control (K), fibromyalgia (FM), fibromyalgia + ajwa kernel powder (FM + ÇT), fibromyalgia + ajwa fruit (FM + M) and fibromyalgia + ajwa kernel powder and fruit mixture (FM + MIX). A 9-day application was made, including the fibromyalgia creation process. Fibromyalgia was induced by administering reserpine at a dose of 1 ml/kg (216 mg/kg) subcutaneously to rats 1 time a day for 3 days. 24 hours after the last reserpine injection, the paw-withdrawal times of rats in the Control and FM groups were measured on the hot plate device and the decrease in paw-withdrawal time was considered fibromyalgia. Fibromyalgia was induced in rats within 3 days, and from the fourth to the ninth day, 0,5 g/kg of ajwa dates were given to rats by gavage. At the end of the study, serotonin levels from serum samples taken from rats were determined by ELISA method and one-way analysis of variance (ANOVA) and Holm-Šídák's multiple comparison test were used for statistical analysis. The results showed that the serotonin level values of the FM group were statistically lower compared to the Control, FM+M, FM+ÇT and FM+MIX groups ($p < 0.05$). Based on these values, it has been concluded that ajwa date improves fibromyalgia by increasing serotonin levels in the blood. This situation shows that ajwa date may be a natural nutrient that can be used in the treatment of fibromyalgia.

Keywords: Ajwa date, Fibromyalgia, Pain, Reserpine, Serotonin

1. GİRİŞ

Fibromiyalji (FM), genel popülasyonun yaklaşık %2-4' ünü etkileyen, toplumda yaygın olarak görülen kronik, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve buna bağlı yorgunluk, duygudurum bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu, depresyon, anksiyete ve uyku bozukluklarını barındıran bir hastalıktır [1, 2, 3, 4]. Ağırıklı olarak kadınlarda görülmektedir [1, 2, 3]. FM' de bozulmuş serotonerjik ve dopaminerjik ileti görülmektedir. Bunlar, FM' ye katkıda bulunan anahtar faktörler olarak kabul edilir [5]. FM, spesifik olarak kronik pelvik ağrı ve endometriyozis, irritabl bağırsak sendromu, kronik yorgunluk sendromu, idiyopatik bel ağrısı, migren, interstisyel sistit, travma sonrası stres sendromu, huzursuz bacak, temporomandibular eklem bozukluğu, primer dismenore, miyofasyal ağrı ve çoklu kimyasal duyarlılık gibi çok çeşitli hastalık ve bozuklukları içeren merkezi duyarlılık sendromları ile ilişkilidir. FM' yle serotonin düzeyi arasında ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle, FM tedavisinde kullanılan ilaçların merkezi serotonin düzeyleri üzerinden etki ettiği düşünülmektedir [2]. Walit ve arkadaşları, FM' nin yönetiminde seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin önemini vurgulamış ve bu ilaçların ağrı, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi semptomları hafifletmede veya düzenlemede yararlı olduklarını belirtmiştir [6].

Kan trombositleri genellikle serotonin granülleri ile yüklüdür ve FM hastalarında trombosit aktivitesinde bir artış gözlenir. Bu durum, ortalama trombosit hacminin (MPV) bir kanıtıdır. Bu nedenle, FM' nin merkezi serotonin bozukluklarından kaynaklandığı ve bu durumun periferik serum serotonin seviyelerine yansiyabileceği düşünülmektedir [2].

FM, birçok çalışmada reserpin kullanılarak indüklenmiştir [7, 8, 9]. Reserpin, merkezi sinir sistemi (MSS) ve trombositlerdeki serotonin bağlanma bölgelerini bozarak serotoninin tükenmesine yol açar; bu durum da ağrı eşliğinin düşmesine neden olur [10, 11]. Bu nedenle, reserpin uygulaması hiperaljeziye sebep olmaktadır [12]. FM, kronik yaygın kas-iskelet ağrısı ve hiperaljezi ile kendini gösteren bir sendromdur [13]. Bu nedenle, çalışmamızda FM' yi indüklemek amacıyla reserpin kullandık.

Reserpin kullanılarak FM' nin indüklendiği çalışmalardan birinde reserpin, art arda 3 gün boyunca günde bir kez subkutan olarak 1 mg/kg olacak şekilde sıçanlara uygulanmıştır. Reserpin bu şekilde uygulandığında sıçanlarda, en az 1 hafta boyunca devam eden uzun süreli yaygın kas ve kutanöz hiperaljezi gelişmiştir [7, 14]. Hiperaleji gelişip gelişmediğini tespit etmek için ise hot plate testi yapılmıştır. Sıçanlar hot plate cihazına yerleştirildikten sonra sıçrama veya pati yalama sırasındaki ağrı tepkilerinin gecikme süresi gözlemlenmiştir. Reserpin enjekte edilmiş sıçanlar hot plate cihazından patilerini, kontrol grubundaki sıçanlara kıyasla daha hızlı çekmiştir [15]. Dolayısıyla bizim çalışmamızda wistar sıçanlarına reserpinin, günde 1 kez, 3 gün boyunca subkutan yoldan 1 ml/kg dozda uygulanması uygun görülmüştür. Son reserpin enjeksiyonundan 24 saat sonra, hot plate cihazında sıçanların pati çekme süreleri ölçülmüştür. Hayvanların pati çekme sürelerindeki azalma FM olarak kabul edilmiştir.

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), L-triptofan adlı esansiyel bir amino asitten sentezlenen bir nörotransmitterdir. Hem periferik hem de MSS üzerinde etkilidir [11, 13]. Serotonin, periferdeki diğer pro-inflamatuvar mediatörlerle birlikte (prostaglandinler, histamin, bradikinin, laktik asit) salınan ve ağrının düzenlenmesinde görev alan bir nörotransmitterdir [11]. Serotoninin sistemik (subkutan veya intravenöz) enjeksiyonları, Aδ ve C lifleri gibi primer nosiseptif afferent liflerin yanı sıra, bu liflerin dorsal kök gangliyonlarından kaynaklanan nosiseptif nöronların uyarılmasını ve hassasiyetinin artmasını tetiklemektedir. Böylece serotonin, periferik hassasiyet ve hiperalejiyi modüle etmektedir [12].

Serotonin sentezi triptofan ile başlar. Triptofan, bağırsaktan kan dolaşımına emildikten sonra proteinler aracılığıyla, serbest formda periferik bölgelere taşınır. Burada, %90' ı protein sentezi için kullanılırken, yaklaşık %1' i serotonine dönüştürülür. Bu denge/oran, niasin (B3 vitamini) üretmek için kullanılır. 1 mg niasin sentezlemek için 60 mg triptofan gerekmektedir. Triptofan, pirolaz, kinürenin, pikolinik asit ve niasine dönüşümdeki ilk basamaktır; bu durum, kortizol ve triptofan tarafından indüklenebilir [16, 17].

Serotonin oluşurken triptofan, tetrahidrobiopterine bağımlı olan triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksitriptofana (5-HTP) hidroksile edilir. 5-HTP, kinürenine dönüşmez; protein üretiminde triptofanın yerine veya niasin üretimini arttırmak için kullanılamaz. 5-HTP, B6 vitaminine bağımlı olan aromatik bir amino asit dekarboksilaz enzimi tarafından serotonine dönüştürülür. Triptofan, lösin, izölösün ve valini de taşıyan bir taşıma

molekölü vasıtasıyla kan-beyin bariyeri boyunca taşınır. Fakat 5-HTP, kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir ve bu taşıma mekanizmasını kullanmaz [18].

P maddesi, ağrı ile ilişkili olduğu bilinen bir nöropeptittir ve periferde üretilmektedir. Daha sonra MSS' ye taşınır [19]. Serotoninin, P maddesi ile etkileşime girdiği ve endojen endorfin etkilerini güçlendirerek ağrı eşiğini etkilediği düşünülmektedir [20]. Ağrılı diyabetik nöropati üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, periferik sinirlerdeki P maddesi düzeyleri ile beyin omurilik sıvısı (BOS) arasında yüksek bir ilişki tespit edilmiştir [21]. Bir başka çalışmada, FM' de çeşitli somatik disfonksiyonlarda hücre gövdesinde periferik olarak üretilen P maddesinin biriktiği ve sinir sistemi boyunca yayılarak ağrı eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu durum, serotonin yayılımının azaldığı anlamına gelmektedir [22].

Yapılan bir çalışmada, FM hastalarındaki serotonin seviyelerinin sağlıklı insanlara kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir [2]. FM hastaları üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, serum ve serebrospinal sıvıda düşük seviyelerde triptofan ve serotonine rastlanmıştır [23]. FM hastalarının serebrospinal sıvısında, triptofandan serotonin sentezini engelleyen kinürenin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [20]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise serotoninin omurilikteki nosiseptif süreci azalttığı tespit edilmiştir [22]. Bunlar gibi, yapılan daha birçok çalışmada serotonin ve FM arasında bir ilişki olduğu varsayılmıştır.

Serotonin sentezinde piridoksinin (B6 vitamini) etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [24, 25]. Bu çalışmalar sonucunda piridoksinin 5-HTP ve serotonin sentezini arttırdığı gözlemlenmiştir. Bunu da triptofan hidroksilaz enzimini aktive ederek gerçekleştirdiği tespit edilmiştir [24].

Acve hurması (*Phoenix dactylifera L.*), birçok hastalığın kontrolüne fayda sağlayabilecek fitonütrientler bakımından en zengin hurma çeşidi olarak bilinmektedir. İçeriğinde çeşitli vitaminler (A, C, D, E, K, B1, B2, B3, B5, B6, B9, folat), yüksek miktarda lif, protein, tanen, potasyum, çinko, bakır, demir, fosfor, sodyum, manganez, karotenoid, selenyum, kalsiyum, flavonoid, glikozit, fitosterol, polifenol, magnezyum, serotonin ve 23 amino asit (alanin, asparajin, arjinin, sistein, glutamik asit, aspartik asit, glisin, histidin, izolösin, lösin, lizin, metiyonin, fenilalanin, prolin, serin, treonin, triptofan, tirozin, amonyak, valin) bulunmaktadır [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. Bu aminoasitler hipertansiyon tedavisinde, kas kasılmalarının ve kan basıncının

kontrolünde önemli rol oynamaktadır [26, 27, 28, 29, 30, 31, 36].

Acve hurmasının fenolik konsantrasyonunun, diğer hurma çeşitlerine kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir [37]. Fenol, antioksidan aktiviteden sorumlu bir bileşiktir ve bu sebeple acve hurmasının antioksidan etkileri bulunmaktadır [38]. Yapılan çalışmalar sonucunda, acve hurmasının antioksidan, antikanser ve anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu; antikanser etkilerinin ise içerdiği selenyum, kuersetin, steroidler ve polifenoller gibi flavonoidlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir [39, 40, 41]. Yapılan bir başka çalışma sonucunda kavrulmuş acve çekirdeğinde gallik asit, kafeik asit, klorojenik asit, siringik asit, p-kumarik asit, m-kumarik asit ve ferulik asit olduğu tespit edilmiştir [42]. Acve hurmasının çekirdeğinde, etli kısmına kıyasla daha yüksek oranda flavonoid, çinko, potasyum, fosfor ve kalsiyum olduğu belirlenmiştir [39, 38]. Bu sebeple yapacağımız çalışmada, acve hurmasının etli kısmı ve çekirdeğinin sıçanların serotonin seviyeleri üzerindeki etkisine ayrı ayrı baktık.

Acve çekirdeğinin antioksidan aktivitesi, etli kısmına kıyasla daha fazladır [37]. Yapılan çalışmalar sonucunda acve hurmasının total kolesterol seviyelerini düşürdüğü gözlemlenmiştir [43, 44]. Acve hurmasının içerisinde bulunan niasin' in (B3 vitamini), kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein' i (LDL) kontrol etmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir [36].

Acve hurmasının içeriğinde bulunan B6 vitamini ve triptofanın serotonin sentezindeki etkisine bakıldığında, çoğu çalışmada bu etmenlerin serotonin düzeylerini etkilediği rapor edilmiştir [16, 18, 24, 25]. Ayrıca, FM ile serotonin arasındaki ilişkiye bakılan çalışmalarda FM hastalarında serotonin seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir [22]. Bu sebeple acve hurmasının FM' de kullanılması, FM' nin patogenezinde serotoninin öneminin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Bu çalışmanın amacı, acve hurmasının serotonini arttırarak FM' de oluşan ağrıyı azaltıp azaltmayacağını belirlemektir. Dolayısıyla bu çalışma, acve hurmasının serotonin seviyelerini arttırarak FM ağrılarını azaltabileceğini göstermektedir.

Biz de, acve hurması ve serotoninin kombine edildiği çalışmamızda acve hurması verilen hayvanlarda serotonin düzeyinin anlamlı derecede yükseldiğini gösterdik. Bu yönüyle acve hurması, FM tedavisinde kullanılabilecek doğal bir gıda olabilecek niteliktedir. Bu çalışma, acve hurmasının ağrıyı tedavi edici yönde etkisi olup olmadığı konusunda ilk çalışma niteliği taşımaktadır.

1.1. GENEL BİLGİLER

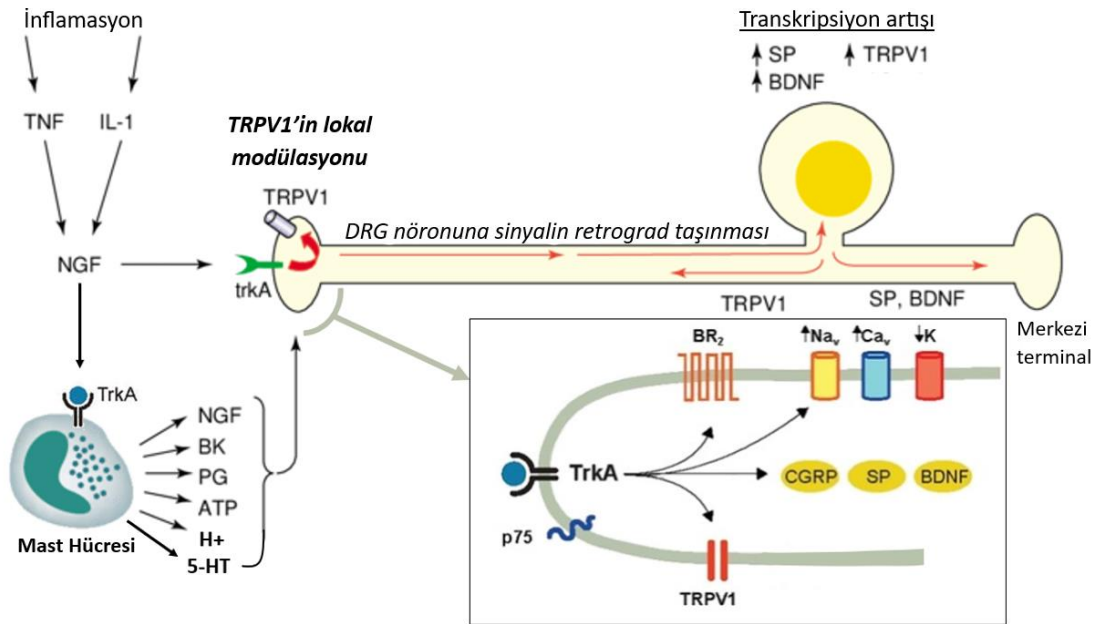
1.1.1. Fibromiyaljinin Tanımı; Etiyolojisi, Patogenezi ve Tedavisi

FM, kronik yaygın ağrı, uyku sorunları, fiziksel yorgunluk, psikolojik rahatsızlıklar (anksiyete, depresyon, dikkat eksikliği), otonom sinir sisteminin işlevinde anormallikler (azalmış mikro dolaşım vazokonstriksiyonu, artmış hipotansiyon, kalp hızında değişiklikler), artmış duyarlılık ve bilişsel zorluk semptomlarıyla karakterize yaygın bir hastalıktır [45, 47, 52]. FM’ de görülen uyku bozukluğunun, kas mikro travmasını onarmak için gerekli olan büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü üretiminin azalması yoluyla FM’ li hastalarda görülen ağrıya katkıda bulunabileceği bildirilmiştir [52]. FM, ilk kez 1592’ de Guillaume de Baillou tarafından “kas romatizması” olarak tanımlanmış; yıllar içerisinde nevralsi, nevrastenisi, fibrozit, kas sertleşmesi, psikojenik romatizma, romatizmal miyalji, miyofasyal ağrı sendromu ve daha birçok şekilde adlandırılmıştır. 1976’ da ise ilk kez Hench tarafından “fibromiyalji” olarak adlandırılmaya başlanmıştır [46]. FM dünya çapındaki tüm popülasyonlarda görülmekte ve semptom prevalansı genel popülasyonda %2-4 arasında değişmektedir [45]. Yapılan bir çalışmada, FM’ nin neden kadınlarda, erkeklere kıyasla daha sık görüldüğüne değinilmiştir. Çalışma, erkek ve dişi asit algılayıcı iyon kanalı 3 (ASIC3) fareleri üzerinde yapılmıştır. Dişi ve erkek fareler 1 saat boyunca koşu bandında koşturulmuş ve hiperaljezi oluşturulmuştur. Deney sonucunda erkek farelerde hiperaljezi miktarının dişilere kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun, erkeklerdeki testosterondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Dişilerde ise ağır hiperaljezi gelişmiştir. Daha sonra dişi farelere testosteron enjekte edilerek test tekrarlanmıştır. Fakat testosteron verilen dişilerde yine ağır hiperaljezi gelişmiştir [92]. Bu durumun kadınlarda salgılanan östrojene bağlı olduğu düşünülmüştür. Östrojenin acı eşiğini düşürücü, hassasiyeti artırıcı ve ağrıyı indükleyen etkileri olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla FM’ nin kadınlarda, erkeklere kıyasla daha sık görülmesinin sebebinin, kadınlarda salgılanan östrojenden kaynaklandığı varsayılmıştır [93]. Tanımı, patogenezi ve tedavisi tartışmalıdır [45]. FM’ nin teşhisinde fizik muayene, röntgen ve kan testleriyle birlikte hastanın tıbbi geçmişinden yararlanılmaktadır [48]. Klinik tanı, en az üç ay boyunca beş bölgeden en az dördünde genelleştirilmiş ağrının varlığına, yaygın ağrı indeksine (4-6 arasında veya 7 ve üzeri) ve semptom şiddeti ölçeğine (5 ve üzeri) dayanmaktadır [70].

Fonksiyonel ve duygusal kökenli multisemptomlu bu hastalık, genellikle hastaların fonksiyonel, çalışma ve sosyal yeteneklerinde bir düşüşe neden olarak tedaviyi zorlaştırmaktadır. Semptomları hafifletmek ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek için genellikle ilaçsız alternatiflerle tedavi sağlanmaktadır [47]. FM semptomları egzersiz, meditasyon, masaj, akupunktur, termoterapi, manyetik alan terapisi, farmakolojik tedavi (trisiklik antidepressanlar, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, antiepileptikler, analjezikler), elektriksel stimülasyon, botulinum toksin enjeksiyonu ve kognitif davranış terapisi ile hafifletilebilmektedir [49].

Geçmişte FM' nin inflamatuvar olmayan bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Günümüzde ise FM hastalarında birçok pro-inflamatuvar yolağın ve aracı maddenin aktive olduğu bilinmektedir. Çeşitli klinik ve deneysel raporlar, FM' de inflamasyonun kilit rolünü göstermiştir. Bu pro-inflamatuvar araçlar arasında en kapsamlı çalışılanlardan biri interlökin-6' dır (IL-6). Nöropatik ağrı ve IL-6 arasındaki ilişkiyi tanımlayan birçok makale bulunmaktadır. IL-6' nın FM' yle ilişkisi şekil 1.1' de gösterilmiştir. IL-6, pleiotropik bir sitokindir. İmmünglobulin üretiminde B-uyarıcı faktör olarak tanımlanan IL-6, hedef hücrelerdeki reseptörü olan IL-6 reseptörüne bağlanır ve sinyal ileten membran glikoproteini olan glikoprotein 130' u (Gp130) aktive eder. Buna karşılık, dimerize olur ve mitojenle aktive olan protein kinaz/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (MAPK/ERK), Janus kinaz/sinyal dönüştürücü transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) ve fosfatidilinositol 3-kinaz/ V-akt murin timoma viral onkogen homologu (PI3K/Akt) sinyal yolakları dahil olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yolağını aktive eder. Kalıcı IL-6 artışı kronik ağrı ile ilişkilidir. Ayrıca, deneysel raporlar IL-6 enjeksiyonunun termal hiperaljezi ve mekanik allodiniye neden olduğunu göstermiştir. Yapılan araştırmalar sonucu kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla, ağrı indüklenmiş hayvanlarda sinir büyüme faktörü (NGF) ve protein c-FOS (c-FOS) gibi nöro-duyarlılaştırıcı araçların sentezinin arttığı tespit edilmiştir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ve bunların araçları, ağrı indüklenmiş hayvanlarda kontrollere kıyasla artış göstermiştir ve böylece FM' de inflamasyonun kilit rolünü doğrulamıştır. Dolaşımdaki bu biyobelirteçler arasında, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) de düzensizdir ve FM' nin teşhisinde kullanılmaktadır. FM hastalarında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinde bir değişiklik gözlemlenmemiştir [119]. Fakat bir başka çalışmada FM' li

hastaların iskelet kasında, nitrik oksit sentazın indüklenebilir izoformunda artış olduğu bildirilmiştir [136]. Ayrıca FM' de oksidatif stresin de arttığı bulunmuştur. Buna bağlı olarak FM' de nitrik oksit (NO), lipid peroksidasyonu ve pro-oksidatif faktörler de artmaktadır [172]. Aynı zamanda FM hastalarında serum ferritin seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla oldukça azaldığı tespit edilmiştir. Bu durum (FM' de görülen demir eksikliği), FM' deki kronik yorgunluğu, miyaljiyi, dayanıklılığın azalmasını, uyku bozukluklarını ve artan ağrı duyarlılığını (ağrı eşiğini düşürerek) açıklamaktadır [153]. Ferritin ferroptozda da kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucu ferroptozun nöropatik ve inflamatuvar ağrıda rol oynadığı gösterilmiştir. Yani FM' de ferritinin bir kısmı, ferroptoz için kullanılmaktadır. Dolayısıyla ferroptoz, FM' de görülen ağrıya sebep olan faktörlerden biridir [152].



Şekil 1.1. FM' de Nörojenik İnflamasyon, Ağrının Oluşma ve Taşınma Mekanizması; NGF' nin Rolü [177, 178].

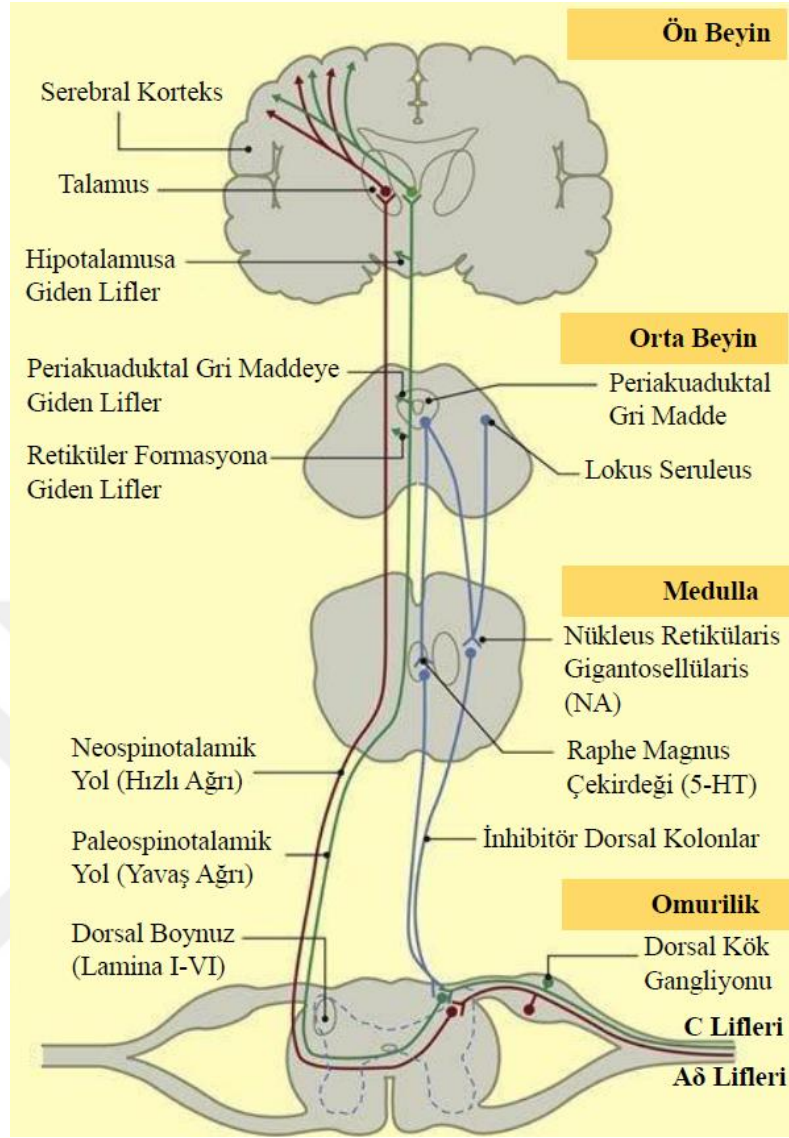
FM, birincil ağrı kaynağı olarak dorsal kök gangliyonları kullanan nöropatik bir ağrı sendromu şeklinde kavramsallaştırılmıştır. İnce lif nöropatisi FM' de sıklıkla tanımlanmaktadır. Bu durum miyelinsiz C ve ince miyelinli Aδ liflerinin seçici kaybını ifade etmektedir. İnce lif nöropatisi yavaş ilerler. Diğer önemli nokta da patolojik ağrının gelişimi sırasında merkezi duyarlılaşmadan sorumlu olan pro-inflamatuvar

aracılardan aşırı ekspresyonudur. Özellikle, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) yolu aktive edildiğinde, reaktif astrositler önemli kemokin kaynakları haline gelir. Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen veriler, ağrı indüklenmiş hayvanların omuriliklerinin dorsal boynuzlarında CXC motifli kemokin ligandı 10 (CXCL10), fraktalkin (CX3CL1) ve CXC motifli kemokin ligandı 5' in (CXCL5) arttığını gösterirken; hayvanlara IL-6 reseptör antikollarının uygulaması bunların ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Reaktif astrositlerden gelen kemokinler nöroinflamasyon üzerinde çoklu etkilere neden olmaktadır. Bunların, pro-inflamatuvar genlerin ekspresyonunu düzenleyebildikleri ve aktive mikroglial hücreler aracılığıyla nosiseptif iletimi arttırdıkları bildirilmiştir. FM' li hayvanlarda kemokinlerdeki artış, artan iyonize kalsiyum bağlayıcı adaptör molekül 1 (IBA1) ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu hayvanlara IL-6 reseptör antikoru uygulaması ise mikroglial aktivasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Çeşitli patolojik ağrı modelleri, omurilik ve dorsal kök gangliyonlarında, ağrının azalmasına katkı sağlamak için, interlökin-6 ve reseptörünün ekspresyon seviyelerinin arttığını göstermiştir. Sonuç olarak FM' de artan IL-6, JAK/STAT3 yolağını aktive etmekte, kemokinlerin aşırı ekspresyonuna sebep olmakta ve glial hücreleri aktive etmektedir [119]. Kalsiyum taşıyan ATPase tip 2C üye 1 (ATP2C1) geni, sitozolik kalsiyum ve magnezyumun golgi aygıtına alınmasına aracılık eden insan salgı yolu Ca^{2+}/Mn^{2+} ATPase (hSPCA1) adlı magnezyum bağımlı bir kalsiyum pompası proteinini kodlar. Yapılan bir çalışma sonucunda, ATP2C1 lokusundaki (rs10490825) tek nükleotid polimorfizminin kronik yaygın ağrı ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir. Bu bulgu, hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişikliklerin FM bireyleri için ağrı iletiminde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Andolina ve arkadaşları ağrı iletiminde kalsiyum ve magnezyum kanalını kodlayan geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı alt ailesi M üyesi 6' da (TRPM6) meydana gelen tek nükleotid polimorfizminin daha yüksek FM gelişme riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Seçici olmayan katyon kanallarının geçici reseptör potansiyel vanilloid ailesi (TRPV), duyuşal afferentler yoluyla zararlı uyarıların algılanması ve iletilmesinde köklü bir role sahiptir. Park ve arkadaşları geçici reseptör potansiyel vanilloid ailesi 3 (TRPV3) polimorfizminin (rs395357) FM bireylerinde yorgunluk semptomlarının şiddeti ve FM' li bireylerin ruh sağlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir [120].

1.1.1.1. Fibromiyaljideki Ağrının Mekanizması ve Ağrının Sebepleri

Yapılan çalışmalar sonucu, FM’ de görülen ağrının, omuriliğe Aδ tipinde ince miyelinli sinir lifleri ve miyelinsiz C tipi lifleriyle taşınabileceği bildirilmiştir [125]. Ağrı lifleri dorsal spinal kökler içinde omuriliğe girerek, arka boynuzlardaki iletim nöronlarında sonlanır. Omuriliğe girişte kronik ağrı sinyalleri paleospinotalamik yol ile beyne iletilir. Bu yolda, periferik liflerin neredeyse tamamı arka boynuzlarda lamina II ve IV’ te sonlanır. Bu iki laminaya “Substansiya jelatinoza” denir. Sinyallerin çoğu daha sonra dorsal boynuzlarda lamina V’ e girmeden önce bir ya da daha çok sayıda ilave kısa lifli nöronlardan geçer. Burada dizinin son nöronu, anterior komissür ile önceden omuriliğin karşı tarafına geçerek çapraz yapan ve anterolateral yol içinde yukarı beyne giden neospinotalamik yolun lifleri ile birleşecek uzun aksonlar verir. Kronik ağrıyı ileten liflerin yalnızca 1/10–1/4’ ü talamusa gider. Geri kalan lifler medulla, pons ve mezensefalonun retiküler çekirdeklerinde; mezensefalonun inferior ve superior kolliküllerinin derininde bulunan tektal alanlarda; sylvius kanalının çevresinde ve periakuaduktal gri bölgede sonlanır. Beynin bu alt bölgeleri ızdırap verici tipteki ağrıların değerlendirilmesinde önemlidir [123]. Duyusal bilgiyi omurilik yoluyla vücuttan beyne doğru taşıyarak yukarı doğru ileten yol, çıkan kolaylaştırıcı yol olarak tanımlanırken; omurilik yoluyla beyinden refleks organlara, aşağı doğru giden sinirler inen inhibitör yol olarak tanımlanır [121]. Yapılan bir araştırma sonucu, ağrı oluşumu sırasında FM hastalarının, aşağı doğru giden ağrı engelleyici sistemle ilişkili serebral yapıları, yani rostral anterior singulat çekirdek (rACC) ve talamusu aktive edemediği belirlenmiştir [126].

FM’ nin patofizyolojisi, merkezi ağrı işleme mekanizmalarındaki anormalliklerle ilgilidir ve bu da kişinin ağrıya karşı duyarlılaşmasına neden olur [118]. Araştırmalar sonucu elde edilen veriler, FM’ de hem çıkan hem de inen ağrı yollarının anormal şekilde çalıştığını ve ağrı sinyallerinin güçlenmesine neden olduğunu göstermektedir (Şekil 1.2). FM hastalarında, kolaylaştırıcı nörotransmitterlerin artması ve inhibitör nörotransmitterlerin azalması nedeniyle kolaylaştırıcı ve inhibitör yol arasında bir dengesizlik mevcuttur [122]. FM’ de noradrenalin ve serotonin azalmaktadır. Bu durum, FM hastalarının neden depresyon ve anksiyete bozuklukları geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu açıklamaktadır [179].



Şekil 1.2. FM' deki Ağrının İletiminde Kullanılan Yolların Gösterimi. Çıkan Kolaylaştırıcı Yol: Hızlı ağrı (Kırmızı), Yavaş Ağrı (Yeşil); İnen İnhibitör Yol (Mavi). (NA, Noradrenalin; 5-HT, 5-Hidroksitriptamin) [110].

Çıkan ağrı yolları neospinotalamik yol ve paleospinotalamik yol olarak ikiye ayrılır. İnen ağrı yollarında ise ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic inhibisyon olduğu bildirilmiştir [124]. FM' deki ağrının, MSS' deki allodini ve hiperaljezi ile karakterize edilen ağrı algısının artmasına yol açan nörokimyasal dengesizliklerden kaynaklanabileceği tespit edilmiştir [122]. Hasarlı bölgede açığa çıkan kimyasallar duysal sinir sonlanmalarındaki reseptörleri ileri derecede uyarak yangılı ağrıya neden olur. Hasarlı hücrelerden salgılanan

potasyum, sinir sonlanmalarını doğrudan depolarize eder. Böylece duyarlılık artar. Hasarlı hücrelerden salgılanan P maddesi ve bradikinin de sinir sonlanmalarını daha duyarlı hale getirir ve böylece kronik ağrı artar. Kronik ağrıyı arttıran diğer durumlar da perifer ve somatik sinir sistemi' nde (SSS) oluşan bazı değişikliklerdir. Dokunun hasarlanması sonrasında salgılanan NGF, sinir sonlanmalarını uyarır; oluşan uyarı, retrograd taşınma ile dorsal kök gangliyonlardaki hücre gövdesine ulaştırılır ve böylece burada gen ekspresyonunu aktive eder. Zardaki tropomiyozin reseptör kinaz A' nın (TrkA) uyarılması ile aksonal taşınma kolaylaşır. NGF, P maddesi üretimini arttırır; nosiseptif olmayan reseptörleri, nosiseptif reseptörlere dönüştürür. Bu fenotipik bir değişikliktir. Ayrıca NGF, dorsal kök gangliyonlarında sodyum kanalı ekspresyonunu ve böylece kanalların etkinliğini arttırır. Zarar görmüş olan sinir lifleri uyarılır ve dokunma reseptörlerinden kalkan lifler, omurilik dorsal kök nöronlarında yeni sinaptik bağlantılar oluşturur. Bu olay, zedelenme sonrası zararsız uyanların hangi şekilde ağrıya yol açtığını açıklamaktadır. Omurilik nosiseptif afferentlerinden P maddesi ve glutamatın birlikte salınımı artar. Bunun devamında spinal nöronlardaki NMDA (N-metil D-aspartik asit) reseptörlerinde stimülasyon artar; ağrının yukarıya doğru iletimi hızlanır ve şiddeti artar. Mikroglialar da duyuşsal sonlanmalardan salınan aracılarn etkinliğinin artmasına sebep olur. Ekstrasellüler nükleotitler de mikroglia hücrelerini uyarır. Ayrıca beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), sinaptik iletimi ve plastisiteyi modüle etmede önemli rol oynar. BDNF sinyallesinin kronik ağrı gelişimini indüklediği bildirilmiştir. Bu durum da, ağrının iletiminden sorumlu olan pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin oluşmasına sebep olur. Periferik sinir hasarından sonra istirahat durumundaki immün hücreler de aktif hale gelir ve nötrofiller, mast hücreleri, T hücreleri ve makrofajlar hasarlı bölgede toplanır. Bu hücreler ortama, TNF- α , IL-1 β , IL-6, Histamin, prostoglandin E2 (PGE2) ve NGF gibi duyuşsal anormallikleri indükleyen ve sürdüren faktörler salgılar. Bu faktörler direkt olarak aksonu aktive ederek ya da retrograd olarak dorsal kök gangliyonlara taşınarak nöronun gen yapısının değişmesine sebep olur. Kemotaktik maddelerin salınması sonucu yeni mediatörler salgılanır. Bu durum, uyarılma eşiğinin düşmesine sebep olarak duyarlılığı artırır ya da nosiseptörleri direkt olarak aktive eder. Dolayısıyla nosiseptörler, zararsız uyanlara karşı da duyarlılaşmış olur [127]. Bu durum, FM' de görülen kronik ağrı sonucu gelişen duyarlılaşmayı açıklar niteliktedir. Sonuç olarak FM hastalarında görülen ağrı, normal kronik ağrıdan çok farklı değildir. Fakat bu hastalarda artan, çeşitli ağrıya duyarlılaştırıcı faktörler sebebiyle hissedilen ağrı, bu hastalığa sahip olmayan kişilerin

hissettiği ağrıya kıyasla daha yoğundur [122]. Buna ek olarak depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu gibi durumlar da ağrıya ilgili nöromediatörlerin değişimine sebep olarak FM oluşumunu tetikler.

1.1.1.2. Fibromiyalji Risk Faktörleri ve Fibromiyaljiyle İlişkili Hastalıklar

FM, çocuklar da dahil olmak üzere her yaşta insanı etkileyebilmektedir. Bununla birlikte, çoğu insana teşhis orta yaşta konmakta ve kişi yaşlandıkça FM' ye yakalanma olasılığı artmaktadır [50]. FM' nin patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır [51]. Fakat stres bozukluğu, travmatik olaylar, tekrarlayan yaralanmalar, hastalık (viral enfeksiyonlar gibi), obezite ve genetik faktörlerin kişinin FM' ye yakalanma riskini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca, lupus veya romatoid artrit' e (RA) sahip kişilerde FM gelişme olasılığı daha yüksektir [50]. Bu risk faktörlerinin çoğu, irritabl bağırsak sendromu, kronik yorgunluk sendromu, gerginlik veya migren baş ağrıları, temporomandibular bozukluk ve majör depresif bozukluk (MDB) gibi sıklıkla FM ile komorbid olan, tekrarlayan veya kalıcı ağrı ve duygusal bozukluk ile karakterize diğer hastalıklara benzemektedir. FM hipotiroidizm, RA ve sistemik lupus eritematozus gibi kronik otoimmün hastalıklarla da komorbid olabilmektedir [52]. Ek olarak, FM hastalarında kandaki trombosit yoğunluğu sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, hastalarda erken ateroskleroz gelişme riski olduğunu göstermektedir [65].

FM gelişiminde rol oynayan kalıtsal faktörlerden biri, serotonin taşıyıcı (5-HTT) geninin düzenleyici bölgesindeki tek bir nükleotid polimorfizmidir. Bu polimorfizm, FM' li hastalarda ve majör depresif bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha sık bulunmaktadır. İritabl bağırsak sendromu (IBS) olan hastalarda daha sık bulunduğu dair bazı kanıtlar da vardır [52].

1.1.1.3. Fibromiyaljinin Bazı Nörotransmitter, Hormon ve Maddelerle İlişkisi

<i>FM'de Artanlar</i>	<i>FM'de Azalanlar</i>
<ul style="list-style-type: none">• Glutamat• P Maddesi• NPY (Ağrıyı azaltmak için)• Leptin• Rezistin• Somatostatin• CRH• Kortizol*• Progesteron (Ağrıyı azaltmak için)• Testosteron (Ağrıyı azaltmak için)• TSH ve PTH• Glisin• Nitrik Oksit (NO)• Pro-inflamatuvar Sitokinler (TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi), NGF	<ul style="list-style-type: none">• Glutamin• GABA• D, B3 ve B6 Vitamini• Serotonin• Noradrenalin*• Ghrelin• İnsülin• Dopamin• GH• Östrojen*(tam olarak bilinmiyor)• Kolin• İzolösin• Serum Ferritin• GSH

Sekil 1.3. FM' nin Bazı Nörotransmitter, Hormon ve Maddelerle İlişkisi.

1.1.1.3.1. Glutamat ile İlişkisi

Glutamat, vücutta farklı metabolik yollarla sentezlenebilen esansiyel olmayan bir amino asittir; hem beyinde hem de periferde aksiyon potansiyellerini (elektriksel sinyalleri) sürdürme görevi olan uyarıcı bir nörotransmitterdir [53, 54]. Çeşitli metabolitlerin sentezi için öncü bir molekül görevi görür. Glutamat, glutamin, a-ketoglutarat ve 5-oksoprolinden sentezlenir. Glutamat, metabolitlerin sentezindeki rolünün yanı sıra, L-prolin ve L-arginin gibi amino asitlerin biyosentezi için bir öncü görevi de görür. Glutamat, MSS' de nöronal uyarılabilirlik, sinaptik plastisite, bağışıklık, öğrenme ve hafıza gibi davranışsal mekanizmalarda önemli rol oynamaktadır. Glutamatın öncüsü olarak görev yapan glutaminin vücudu besin tükenmesi, oksidatif stres ve tümör stresinden koruduğu bilinmektedir [53].

Ağrılı uyarının iletiminden sorumlu olan nosiseptörlerin uzun süreli aktivasyonu, glutamatın salınmasına yol açar. Glutamat ise NMDA reseptörlerinde magnezyum bloğunu serbest bırakır ve P maddesinin salınmasıyla birlikte kronik ağrıya yol açan uzun süreli membran depolarizasyonuna neden olur. Ek olarak, anormal glutamaterjik nörotransmisyon, depresyon gibi FM semptomlarından olan yaygın komorbid duygudurum bozukluklarına ek olarak migren, temporomandibular eklem bozukluğu ve irritabl bağırsak sendromu gibi diğer yaygın ağrı durumlarında da rol oynar [54].

Nosisepsiyon sırasında glutamat ile birlikte salınan P maddesinin, kan-beyin bariyerinin

(KBB) geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir. KBB normalde beyni yüksek plazma konsantrasyonlarında diyet glutamatından korur. Bu nedenle, ağrıya duyarlılaşma sırasında gözlenen artan P maddesi konsantrasyonları, KBB geçirgenliğinin artmasına neden olur ve bu da diyet glutamatının beyne daha kolay girmesine izin vererek FM' deki semptom oluşumunu etkiler [54].

Çok sayıda çalışma, glutamat ile ağrı oluşumu arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Çenedeki masseter kasına glutamat enjeksiyonunun sağlıklı deneklerde ağrıya neden olduğu gösterilmiştir. FM ve migren hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek BOS glutamat konsantrasyonları gösterilmiştir. Ayrıca, FM hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek beyin glutamat seviyeleri bildirilmiştir [54].

Glutamaterjik nörotransmisyon için önemli olan bir diğer mikro besin B6 vitamindir. Bu vitamin, glutamata gama aminobütirik asit' e (GABA) dönüştüren glutamat dekarboksilaz enzimi için önemli bir kofaktör görevi görür. B6 vitamini eksikliği, glutamat seviyelerinin yükselmesine ve GABA seviyelerinin düşmesine yol açarak MSS' de glutamatın aşırı artışına sebep olur [54].

Artmış glutamat seviyelerin gözlenen beyin bölgeleri arasında posterior singulat girus, posterior insula, ventrolateral prefrontal korteks ve amigdala bulunmaktadır [55]. Bir çalışmada ise, FM hastalarının hipokampusünde sağlıklı kontrollere kıyasla glutamat seviyelerinde bir azalma olduğu bildirilmiştir [55]. Ayrıca FM' de, insula ve posterior singulat kortekste artmış glutamat seviyelerinin yanı sıra azalmış GABA seviyeleri tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin hepsi, artan ağrı duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir [162].

1.1.1.3.2. Norepinefrin ile İlişkisi

Norepinefrinin özellikle beyin gelişiminin önemli bir düzenleyicisi olduğu varsayılmaktadır. Norepinefrin, gelişimin erken aşamalarında sentezlenir ve hem noradrenerjik nöronların gelişimini hem de hedef alanların gelişimini düzenler; uyarılma, öğrenme ve hafıza, dikkat, ruh hali, iştah ve stres reaktivitesi gibi çeşitli davranışsal ve fizyolojik süreçlerde görev alır [57]. Yapılan bir çalışma sonucu, FM' nin gelişiminde ve sürdürülmesinde hipotalamik–hipofiz–adrenal eksen (HPA) düzensizliğinin yer aldığı gösterilmiştir. FM' nin değişmiş kan kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve

epinefrin seviyeleri üzerinde ana etkisi bulunamamıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında, FM' li bireylerde tükürük ve idrar kortizol seviyeleri azalırken, kandaki norepinefrin seviyeleri artmıştır [56]. Bir başka çalışmada ise FM' li hastalarda, norepinefrinin BOS metabolit seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir [61]. Diğer bir çalışmada ise FM' li hastaların omurilik sıvısındaki norepinefrin düzeylerinin, kontrollere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir [128]. Norepinefrin ve FM arasındaki ilişkiyi gösteren verilerin kısmen çelişkili olduğu ve bu sebeple, bu konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir [56].

1.1.1.3.3. Nöropeptid Y ile İlişkisi

Nöropeptid Y (NPY), ağrı modülasyonunda rol oynayan sempatik nöronlar tarafından salınan bir nörotransmitterdir. NPY, kaygı ve stresi azaltır; analjezik bir işleve sahiptir. Yapılan bir çalışmada FM' li hastalarda NPY seviyelerinin, akupunktur tedavisi (10 seans) ile yükseldiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, yapılan bir başka çalışmada FM hastalarında NPY seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak kesin mekanizmanın hala belirsiz olduğu düşünülse de, ağrılı koşullarda NPY seviyelerindeki artışın ağrıyı en aza indirmeye yönelik olduğu varsayılmıştır [58].

1.1.1.3.4. P Maddesi ile İlişkisi

P maddesi, MSS' de ağrı, depresyon, bulantı-kusma ve periferik sinir sisteminde nörojenik iltihaplanma ile ilişkili bir nöropeptittir [59]. Periferde üretildiği ve daha sonra MSS' ye taşındığı bilinmektedir [19]. Nosisepsiyon, hiperaljezi ve allodinide de görev alır. FM hastalarının BOS' unda P maddesinin düzeylerinin arttığı; bu hastalara akupunktur uygulandığında ise P maddesinin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir [59]. Yapılan bir çalışmada, FM' de çeşitli somatik disfonksiyon formlarının birikmesi ile, hücre gövdesinde üretilen P maddesinin biriktiği ve sinir sistemi boyunca yayılarak ağrı eşiğini düşürdüğü bildirilmiştir; bu durum da ağrının daha fazla algılanmasına sebep olmaktadır [22]. Bu durum, serotonin seviyelerinin yetersiz olmasıyla doğru orantılıdır; FM' de P maddesi salınımı artar. Fakat kişinin serotonin düzeyi yetersizse P maddesinin salınımı baskılanamaz ve bu nedenle de ağrı daha yoğun olarak algılanır [128]. Buna ek olarak, ağrının daha fazla algılanması serotonin yayılımının azalmasına ve bir ağrı döngüsünün oluşmasına sebep olur [22].

1.1.1.3.5. Dopamin ile İlişkisi

FM' de en sık görülen durumlardan biri anormal dopaminerjik aktivitedir. Son kanıtlar,

deneysel olarak indüklenmiş ağrı sırasında nosisepsiyonda dopaminin düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir. Bu kanıt göz önüne alındığında, anormal dopamin sinyalinin orta ila şiddetli kronik ağrı algısıyla bağlantılı olduğu düşünülmüştür. FM, huzursuz bacak sendromu, yanan ağız sendromu ve atipik fasiyal ağrı dahil olmak üzere çeşitli kronik ağrı bozukluklarında dopamin işlevindeki değişiklikler belgelenmiştir. Nosisepsiyonda varsayılan bir role ek olarak dopamin, bilişsel işlev için gereklidir. Bu nedenle dopaminin kronik ağrı hastaları tarafından sıklıkla bildirilen bilişsel şikayetlere aracılık etmesi mümkündür. Bu durumla tutarlı olarak son veriler, FM' li bireylerin düşük çalışma belleğine sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu gözlemlerin nörokimyasal temelini belirsiz olduğu düşünülmektedir [60].

Yapılan bir çalışmada, FM hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük kortikal dopamin reseptörü 2 ve dopamin reseptörü 3 (D2/D3) reseptör bağlanma kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir [60]. Ayrıca, deneysel olarak indüklenmiş ağrıya duyarlılığın ve toleransın, temel D2/D3 reseptör bağlanma kapasitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla bu durum, FM' li bireylerin anormal kortikal dopaminerjik aktiviteye sahip olabileceğinin bir kanıtıdır. Bu çalışma sonucunda, FM' li bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla D2/D3 bağlanma kapasitesinin daha düşük olduğu birkaç kortikal bölge tespit edilmiştir. Önemli olarak, anterior singulat kortekste (ACC) anormal dopamin iletimi tespit edilmiştir. Bu alanın, ağrının duygusal bileşenlerinin işlenmesi ve düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca ön singulat bölgelerin, hafıza ve algısal işlevle ilgili beyin ağlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Biliş sırasında ACC' nin uygun bir şekilde görevini yerine getirebilmesi için dopamin iletiminin normal olması gerekmektedir. Bu durum, FM hastalarında görülen yüksek duygusal düzensizliği açıklamaktadır [60].

Anormal ağrı algısında dopamin düzeylerinde değişikliğe neden olan FM' nin önemli risk faktörlerinden biri niasin (B3 vitamini) eksikliğidir. Niasin, dopamin sentezinin önemli bir vitamindir. Niasin düzeylerindeki değişiklikler, bazı romatolojik hastalıklarda, özellikle de FM' de yetersiz dopamin sentezine yol açan ve dolayısıyla kronik yaygın ağrıya sebep olan bir durumdur. FM hastalarında dopamin ve niasin düzeyleri, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur [61].

1.1.1.3.6. Leptin ve Ghrelin ile İlişkisi

FM' deki kronik ağrının, inflamasyonun sonucu olabileceği veya inflamasyona yanıt

olabileceği bildirilmiştir. Şimdiye kadar yapılan bazı çalışmalarda, FM' deki inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Leptin, farklılaşmış adipositler tarafından üretilen bir hormondur. Gıda alımını bastırır ve enerji harcamasını artırır. Vücuttaki birçok işlevi arasında leptin, iltihaplanma ve ağrının patogenezinde de rol oynamaktadır [130]. Leptinin inflamasyon sırasında arttığı bildirilmiştir; pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyerek proliferasyon ve fagositozu uyardığı gösterilmiştir. Leptin, bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde rol oynayan faktörlerin üretimini indükleyerek bağışıklık sisteminde görev alan hücrelerin inflamasyonla mücadele edebilme yeteneğini artırır [131]. Yapılan bir çalışmada, FM hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek leptin seviyeleri tespit edilmiştir. Ayrıca leptinin kronik strese adaptasyon olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında olumsuz geri bildirim sebepleri olabileceği ve bu mekanizma bozulduğunda psikopatolojik durumların ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır. Bir başka çalışmada FM hastalarında vücut yağ depolarından bağımsız olarak kontrollere kıyasla daha düşük ghrelin seviyesi, ancak daha yüksek serum leptin seviyesi tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise FM' li hastalarda, kontrollere kıyasla daha düşük leptin seviyeleri tespit edilmiştir. Leptin seviyelerinin FM sırasında değişkenlik gösterebileceği söylenece de yapılan diğer çalışmalar leptin seviyelerinin, FM' li hastalarda yükseldiğini; daha yüksek leptin seviyelerinin hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını baskılayabileceğini ve bunun sonucunda psikopatolojik bozuklukların gelişmesiyle birlikte kronik stresin hafiflemesini sağlayan mekanizmayı bozabileceğini göstermiştir [130].

Yapılan bir çalışmada, FM' li kadınlarda azalmış açıl ghrelin düzeylerinin ağrı yoğunluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [132]. Diğer bir çalışmada, FM' li hastalarda ghrelin düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur [133].

1.1.1.3.7. Büyüme Hormonu ile İlişkisi

Ön hipofiz bezinden sentezlenen ve salgılanan GH, büyüme ve metabolizmanın modüle edilmesinde önemli bir rol oynar. Üretimi ve salınımı ghrelin, IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) veya GH' nin kendisi tarafından uyarılır ve somatostatin tarafından inhibe edilir. GH, karaciğer, iskelet kası, kıkırdak, kemik, sinir ve cilt hücreleri de dahil olmak üzere vücuttaki çoğu hücrede GH' nin etkilerini modüle eden IGF-1 üretimini uyarılmaktadır. Büyümeyi teşvik edici etkilere ek olarak GH, inflamasyon veya yaralanma sonrası hemostazı ve doku onarımını düzenler. Ghrelinin, antinositif etkileri olduğu bildirilmiştir. GH/IGF-1/ghrelin parakrin ekseninin bozulması FM,

inflamatuvar ve romatizmal hastalıklar gibi ağrılı durumlarla ilişkilendirilmiştir. GH ile tedavi edilen FM hastalarının ağrılarında azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, inflamasyon gelişmiş farelere uygulanan GH, dorsal kök gangliyonlarında IGF-1 reseptörünün (IGF-1R) yukarı regülasyonunu baskılayarak farelerdeki mekanik ve termal aşırı duyarlılığı tersine çevirmiştir. Dolayısıyla GH' nin analjezik etkiye sahip olabileceği söylenmiştir [134].

Kronik stres sırasında, yüksek CRH hipotalamik somatostatin salınımını artırır. FM' de artmış somatostatin salınımı gözlenmiştir. Somatostatin, hipofiz GH salınımının strese bağlı baskılanmasını modüle etmektedir [164]. GH, aynı zamanda hiperaljezi ve yaygın ağrıyla ilişkilidir. Azalmış GH' nin ağrıya duyarlılığı arttırdığı tespit edilmiştir [134]. Bunlara ek olarak FM' li hastalarda artan CRH' nin mast hücrelerini uyararak, bu hücrelerden IL-6 ve tümör nekroz faktör gibi pro-inflamatuvar faktörlerin salınımını artırması yoluyla inflamasyonu indüklediği ve FM' de görülen ağrının oluşmasına sebep olduğu bulunmuştur [156]. Dolayısıyla FM' li hastalarda, artmış CRH salınımı ve buna bağlı olarak somatostatin salınımının artması sebebiyle GH hormonu seviyesi azalmaktadır. GH' nin azalması ise FM' li hastaların ağrıya duyarlılığını arttırmaktadır [164, 156]. Bazı çalışmalarda ise FM' li hastalarda GH, IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3), glukoz, insülin, irisin ve C-peptid düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıştır [133, 135]. GH' nin FM' li hastalarda azalmış olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. FM' li hastaların REM (uykunun hızlı göz hareketi evresi) dışı uykunun 3. ve 4. aşamalarını içeren anormal bir uyku düzenine sahip oldukları bilinmektedir. GH, ağırlıklı olarak REM dışı uykunun 3. ve 4. evrelerinde salgılandığından, FM ile GH' nin salgılanmasındaki bozukluk arasında bir bağlantı olabileceği varsayılmıştır. FM' de GH' nin azalıp azalmadığını daha iyi anlayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğuna değinilmiştir [134].

1.1.1.3.8. Rezistin ile İlişkisi

Rezistin adipoz dokudan salgılanan, leptin salınımını artırarak ve hipotalamik leptin reseptörü (LRb) transkript seviyelerini düşürerek merkezi leptin direncine katkıda bulunan bir hormondur [137, 182]. Rezistin aynı zamanda makrofajlardan da salgılanmaktadır. Bu durum rezistinin, inflamatuvar süreçte rol oynadığını göstermektedir [148]. Bazı araştırmacılar, RA gibi iltihapla ilişkili hastalıklarda rezistinin rolünü araştırmış ve RA' lı bir hastanın sinovyal sıvısında anlamlı derecede daha yüksek rezistin olduğunu bulmuştur. Ayrıca rezistinin, FM hastalarında sağlıklı

deneklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir; rezistin, FM' de görülen ağrı yoğunluğu ile ilişkili değildir fakat FM' yle ilişkisi bulunmaktadır [137].

1.1.1.3.9. İnsülin ile İlişkisi

FM' li hastalar genellikle aşırı kilolu veya obezdir; bu da onları insülin direnci (IR) gelişimine yatkın hale getirir. Önceki gözlemler, IR' nin beyin mikrovaskülatüründe fokal serebral hipoperfüzyona yol açan işlev bozukluklarına neden olduğunu göstermiştir. FM' li hastalarda benzer beyin perfüzyon anormallikleri bulunduğundan, FM ile IR arasında bir bağlantı olabileceği varsayılmıştır. Ayrıca, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda FM insidansının kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu iki bozukluk arasında potansiyel bir ilişki olduğu öne sürülmüştür [138]. Bir başka çalışmada FM' li hastalarda insülin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir [140]. Bugüne kadar yapılan birçok araştırma, diabetes mellituslu hastaların FM sendromuna yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir [139].

1.1.1.3.10. Kortizol ile İlişkisi

HPA, insanlarda birincil endokrin stres eksenidir ve FM' nin patofizyolojik gelişim sürecinde önemli bir rol oynar. Çalışmaların çoğu, yüksek kortizol seviyeleri ve akut stres etkenlerine karşı körelmiş yanıtla birlikte, HPA ekseninin kronik hiperaktivitesi ile tutarlı anormallikler tanımlamıştır. Yapılan araştırmalar sonucu FM hastalarının tükürük salgılarında, psikolojik stres, uyku problemleri, demografik veya psikososyal faktörlerdeki farklılıklardan kaynaklanmayan yüksek kortizol seviyelerine rastlanmıştır. Kortizol düzeyi ile hastaların stres semptomları arasında ilişki gözlemlenmemiştir. Fakat yüksek kortizol seviyelerinin mevcut FM ağrısı ve yorgunluk semptomları ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır. FM' li hastaların ağrı semptomları genellikle günün ilerleyen saatlerinde artma veya sabit kalma eğilimindeyken, kortizol değerleri düşmektedir [141]. FM' li hastalarda gözlenen düşük kortizol reaktivitesi için çeşitli açıklamalar öne sürülmüştür. FM' de HPA hipofonksiyonunun olası bir nedeni olarak, hipotalamus tarafından CRH salınımının azalması görülmüştür. Bu durumun sebebi ise azalmış ACTH salınımı nedeniyle düşük kronik stimülasyona bağlı olarak suprarenal bezlerin sekonder olarak atrofiye uğramasıdır. Ayrıca, bu durumun nedeninin suprarenal kortizolün ACTH' ye yanıtının azalması olabileceği de öne sürülmüştür [142]. Kortizol seviyesi ağrı semptomlarını etkileyebilir, ağrı semptomları kortizol seviyesini etkileyebilir ve/veya kortizol ve ağrı semptomları üçüncü bir değişkenle

ilişkilendirilebilir. Çalışmaların geneli, FM' li hastalarda kortizol seviyelerinin düştüğünü gösterse de, kortizolün FM' de ağrıyı etkileyebileceği mekanizmalar ve FM' li hastalarda kortizol seviyelerinin azalıp azalmadığının çelişkili olduğu düşünülmektedir [141, 142].

1.1.1.3.11. Östrojen, Testosteron ve Progesteron ile İlişkisi

Testosteron ve progesteronun ağrı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle progesteronun merkezi anti-inflamatuvar, nöroprotektif ve analjezik etkileri olduğu bildirilmiştir. Testosteron düzeylerinin de ağrıyı azaltmak için yükseldiği tespit edilmiştir. Östrojenin, nosisepsiyon ve ağrı üzerindeki etkileri daha karmaşıktır. Östradiolün birçok durumda hem anti-nosiseptif hem de pro-nosiseptif olduğu gösterilmiştir. FM ağrısının yoğunluğunun, yüksek progesteron ile ortalama miktarda östradiol ve testosteron seviyeleri sayesinde oldukça azaldığı bildirilmiştir. Ağrı, tüm cinsiyet hormonlarının düşük seviyelerde olduğu adet döneminde en yüksek seviyededir. Bu sonuçlar, kronik ağrısı olan kadınların menstrüasyon sırasında daha yüksek ağrı duyarlılığı gösterdiğini belirten önceki raporlarla tutarlıdır. Dolayısıyla kandaki progesteron ve testosteron düzeyi, ağrıyı azaltmak için yükselmektedir. Böylece FM' de görülen ağrıya karşı da koruyucu etki sağlamaktadır [143]. Östrojenin yokluğunda ağrıya duyarlılık artmaktadır [155]. Fakat yine de, östrojenin ağrıya etkisi karmaşık olduğu için kandaki düzeyinin değişken olduğu söylenmiştir [143].

1.1.1.3.12. Tiroid Uyarıcı Hormon ve Parathormon ile İlişkisi

FM, otoimmün hastalığa sahip kişilerde yaygın olarak görülmektedir ve bazı otoantikörlerin titresi, FM' li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksektir. Otoimmün tiroid hastalığı, tiroid peroksidaz antikoru (TPOAb) ve tiroglobulin antikoru (TgAb) gibi otoantijenlerin varlığı ile karakterize en yaygın immün aracılı hastalıklardan biridir. Sistemik lupus eritematozus ve RA dahil olmak üzere birçok romatizmal hastalıkta tiroid otoantikörlerinin arttığı ve tiroid otoimmünitesinin diğer sistemik otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir [144]. Yapılan bir çalışmada, FM hastalarında tiroid uyarıcı hormonun (TSH) seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. Bu durumun FM' li hastalarda uzamsal belleğe zarar verebileceği bildirilmiştir [145]. Tiroid hormonlarının aşırı salınımı, kemik mineral yoğunluğu azaltarak osteoporoz riskini artırır. Dolayısıyla FM' nin, osteoporoz için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. FM' li hastalarda tespit edilen düşük kemik mineral

yoğunluğu da, bu durumu doğrular niteliktedir [146]. Ayrıca, FM' li hastalarda artmış paratiroid hormonu sebebiyle, hiperparatiroidizm görülme sıklığı genel popülasyona kıyasla daha yüksektir [147].

FM hastalarında D vitamininin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliği proksimal kas güçsüzlüğüne, iskelet mineralizasyon yetersizliğine ve yaygın vücut ağrısına neden olmaktadır. Dolayısıyla FM' de görülen ağrının bir diğer sebebi olarak D vitamini eksikliği gösterilmiştir [163].

1.1.1.3.13. Glisin, Kolin ve İzolösin ile ilişkisi

FM'li hastalarda, sağlıklı deneklere kıyasla daha yüksek seviyelerde glisin ile daha düşük seviyelerde kolin ve izolösin bulunmuştur. Bu metabolitler, esas olarak oksidatif stres savunması, ağrı mekanizmaları ve kas metabolizması ile ilgili çeşitli metabolik yollarda görev almaktadır [173].

Glisin, omurilikte inhibitör bir verici ve FM hastalarında sinir sisteminin yeniden düzenlenmesinde ve kronik ağrıda rol oynadığı düşünülen NMDA reseptörünün pozitif bir modülatörüdür. Omurilik dorsal boynuzundaki glisin aracılı sinaptik inhibitör nörotransmisyonun ağrıyı baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca glisin geri alımının inhibisyonunun ve glisin reseptörünün pozitif allosterik modülasyonunun akut, inflamatuvar ve nöropatik ağrının spinal glisinerjik tonusu arttırdığı ve ağrı davranışlarını iyileştirdiği gösterilmiştir [173].

İzolösin ve lösin, dallı zincirli amino asitlerdir (BCAA) ve stres, enerji ve kas metabolizmasında rol oynarlar. Kas dinlenme halindeyken, trikarboksilik asit döngüsü boyunca ATP üretmek için BCAA' ları ve transaminasyon amino asitlerini metabolize eder. FM hastalarının bazı kas liflerinin enerji metabolizmasında bir değişikliğin olabileceği ve bunun genel ağrı da dahil olmak üzere semptomlarının çoğunu belirleyebileceği öne sürülmüştür. İzolösin, lösin ve valin gibi BCAA' ların plazma ve idrar konsantrasyonlarındaki azalmanın potansiyel kas tükenmesi ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır. Buna göre birçok çalışma, BCAA' ların takviyesinin, triptofanın serebral alım mekanizması için artan rekabet yoluyla kas katabolizmasını azaltabileceğini ve merkezi yorgunluğu azaltabileceğini göstermiştir. Azalan BCAA seviyeleri, dokuları oksidatif strese karşı daha savunmasız bırakarak vücut glutamat-glutamin havuzunu etkileyebilmektedir. Gerçekten de kontrollere kıyasla, FM hastaları daha düşük glutamin seviyelerine sahiptir. Glutamin, glutatyon üretimi, kas protein sentezi, bağırsak

sağlığı, böbrekte asit–baz dengesinin korunması ve toksik amonyağın dokulardan uzaklaştırılması gibi birçok işleve sahiptir. Glutasyon, en önemli antioksidan moleküllerden biridir ve vücutta glutaminin azalması, oksidatif strese bağlı hasarı belirleyen glutasyonun azalmasına neden olur. Dolayısıyla bu durum, FM’ de görülebilen oksidatif stresin nedenini açıklamaktadır [173].

Kolin, fosfolipid metabolizmasının bir belirteçidir ve glial hücrelerde hücre zarı döngüsüne ve ozmotik düzenlemeye katılır. FM hastaların hipokampal ve posterior singulat korteks bölgelerinde sağlıklı bireylerinkine kıyasla daha düşük kolin konsantrasyonu tespit edilmiştir. Kolin konsantrasyonundaki azalma beyindeki ozmolar değişikliklerle ilişkilidir. Bu, özellikle astrositlerde glutamin birikiminin neden olduğu hücre içi ozmolarite artışını telafi etmektedir. Dolayısıyla, FM hastalarında gözlenen kolin konsantrasyonundaki düşüş, bu hastalarda aşırı duyarlılık varlığında ortaya çıkan bilişsel semptomlardan (kafa karışıklığı, unutkanlık, kaygı gibi) sorumlu olabilecek değişmiş serebral aktivitenin bir belirteci olarak açıklanabilir [173].

1.1.1.3.14. Serotonin ile İlişkisi

5-HT, epinefrin, norepinefrin, dopamin ve histamine benzer biyojenik bir monoamindir; MSS’ de önemli bir nörotransmitter ve çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları kontrol eden düzenleyici bir hormon olarak görev yapar [62, 63]. İnsanlarda öncelikle MSS’ de, gastrointestinal sistemde ve kan trombositlerinde bulunur [66]. 5-HT’ nin işlevleri merkezi olarak ruh hali, uyku ve anksiyetenin kontrolü ve periferik olarak gastrointestinal motilitenin modülasyonudur [62]. 5-HT biyosentezi, periferik dokularda, adipositler [72], pankreas β hücreleri [73] ve osteoklastlar [74] gibi çeşitli hücrelerde gerçekleşmektedir. Ek olarak, monositler [75, 76], mast hücreleri [77], makrofajlar [75, 78], dendritik hücreler [79], B hücreleri [80] ve T hücreleri [78, 81] gibi bağışıklık hücreleri, 5-HT üretimini sağlayan triptofan hidroksilazı (TpH) eksprese eder. Bununla birlikte, 5-HT glikoz homeostazına ve yağlanmaya katkıda bulunan önemli bir metabolik hormondur. Hemen hemen tüm periferik 5-HT, gastrointestinal sistemin astarı boyunca yer alan enterokromafin (EC) hücreleri adı verilen özel enteroendokrin hücrelerde üretilmektedir [62].

Memelilerde serotonin, esansiyel amino asit olan L-triptofandan sentezlenir. Sentezinde, hız sınırlayıcı enzim TpH görev alır. Triptofan hidroksilaz-1 (TpH1) esas olarak EC hücreleri ve adipositler gibi diğer nöronal olmayan hücre tipleri tarafından eksprese

edilir. Triptofan hidroksilaz-2 (TpH2) esas olarak beyin sapının raphe çekirdeklerinin nöronlarında ve enterik sinir sistemindeki (ESS) bir nöron alt kümesinde eksprese edilir. 5-HT KBB' yi kolayca geçemediğinden, 5-HT' nin merkezi ve periferik havuzları anatomik olarak ayrılır ve bu nedenle 5-HT farklı bağımsız yollarda hareket eder [62].

Periferde 5-HT, afferent sinir liflerini duyarlılaştırır. Böylece inflamatuvar ve nöropatik hiperaljeziye katkıda bulunur. Trigeminal sistemde, 5-HT reseptörü 1B/D' deki (5-HT1B/D) agonizm, nörotransmitter salınımını azaltırken; 5-HT reseptörü 2A (5-HT2A) yoluyla yapılan eylemler kronik baş ağrısına sebebiyet vermektedir. 5-HT sistemindeki genetik değişiklikler migrene ve diğer ağrı bozukluklarına duyarlılığı etkileyebilir [64].

Yapılan çalışmalar sonucunda, FM hastalarındaki serotonin seviyelerinin sağlıklı insanlara kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir [2, 65]. FM hastalarında yapılan bir başka çalışmada, serum ve serebrospinal sıvıda düşük seviyelerde triptofan ve serotonine rastlanmıştır [14]. Serotonin salınımındaki düzensizlikler, irritabl bağırsak sendromu, migren, baş ağrısı gibi çok sayıda ağrılı durumun patofizyolojisinde rol oynamaktadır [70]. Dolayısıyla, azalan serotonin ve triptofan, FM' de görülen hiperaljeziye katkıda bulunmaktadır [23].

Düşük 5-HT sentez seviyesi, FM' li hastanın rahatsız uyku düzenini kısmen açıklayan melatonin seviyelerinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar östrojen eksikliğinin kişide FM gelişimine sebep olabilecek bir faktör olduğunu bildirmiştir. Östrojenin, serotonin sentezini ve beyindeki serotonin reseptörü sayısını arttırdığı bilinmektedir. Serotoninin azalması durumunda ise FM gelişme olasılığının arttığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu durum, FM' nin kadınlarda neden daha yaygın olarak görüldüğünü açıklamaktadır [70].

1.1.1.3.14.1. Serotonin Sentezi

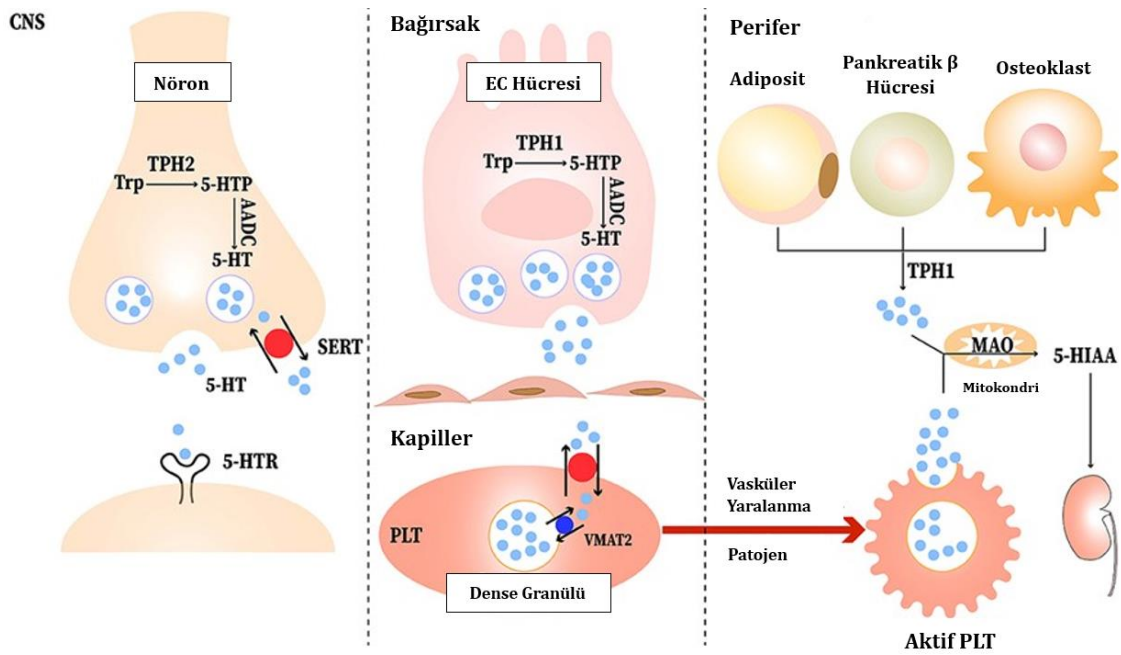
Serotonin iki aşamada üretilmektedir. Birinci adımda esansiyel amino asit olan triptofan, triptofan hidroksilaz ile 5-HTP' ye hidroksile edilir. İkinci adımda 5-HTP, 5-HT oluşturmak üzere dekarboksile edilir. Her iki enzim de triptofanın serotonine dönüşümü için gerekli olsa da, triptofan hidroksilaz çeşitli nedenlerle hız sınırlayıcı enzim olarak kabul edilir. Triptofan dekarboksilaz, birçok L-amino asit için afiniteye sahiptir ve B6 vitaminine bağımlıdır [18, 63]. Dolayısıyla serotonin üretiminde piridoksinin (B6 vitamini) rolü bulunmaktadır [24, 25]. Piridoksin, 5-HTP ve serotonin üretimini artırır. Bunu da triptofan hidroksilaz enzimini aktive ederek gerçekleştirir

[24]. Triptofan, bağırsaktan kan dolaşımına emilir ve daha sonra proteinler tarafından, serbest formda periferik bölgelere taşınımı gerçekleşir. Burada, %90' ı protein sentezi için kullanılır ve yaklaşık %1' i serotonine dönüştürülür. Bu denge, niasin (B3 vitamini) üretmek için gereklidir. 60 mg triptofandan 1 mg niasin üretilir. Triptofan pirolaz, kinürenin, pikolinik asit ve niasine dönüşümdeki ilk enzimdir [16, 18]. Serotonin sentezi, MSS içerisinde gerçekleşir ve serotonin presinaptik nöronlarda (serotonerjik nöronlar, epifiz bezi ve katekolaminerjik nöronlar) depolanır [63].

Serotonin, pons ve orta beyne izole edilmiş dokuz hücre gövdesi grubunda bulunur. Medulla içinde bulunan liflerle birlikte retiküler formasyonda da az sayıda serotonerjik çekirdek bulunur. CNS dışındaki serotonin sentezi, EC hücreleri ve daha az ölçüde trombositlerde gerçekleşir. Trombositler serotonin üretme konusunda çok az yeteneğe sahiptir, ancak trombositler CNS dışında serotonin için önemli bir depolama alanı olarak görev yapar. Trombositlerin plazmadan serotoninini kolayca aldığı ve dolaşımında kısa süre kaldığı bildirilmiştir. Serotoninin yaklaşık %90-95' i periferde bulunur; çoğunlukla trombositlerde ve EC hücrelerinde depolanır [63].

EC hücreleri pH, besin değişiklikleri, toksinler veya nöromodülatör ajanlar gibi bağırsak lümenindeki sinyalleri algılayabilir ve 5-HT salınımına neden olan bağırsak kası kasılmaları gibi mekanik uyarılara yanıt verebilir. Bunun için öncelikle 5-HT, veziküller monoamin taşıyıcı 1 (VMAT1) tarafından granüller halinde ayrılır. Bu granüller daha sonra zara aktarılır; burada lamina propriadaki bazal taraftaki serotonin taşıyıcısı (SERT) veya zarın apikal tarafındaki bağırsak lümeni yardımıyla 5-HT salınır. Salınan 5-HT, metabolize edildiği mukozal enterositler tarafından SERT yoluyla alınır. Burada, 5-HT' nin çoğunluğu, mitokondride bulunan ve birçok biyojenik aminin deaminasyonunu katalize eden bir enzim olan monoamin oksidaz (MAO) tarafından parçalanır [71]. MAO, serotoninin yanı sıra birçok biyojenik amin için birincil metabolik yoldur. MAO, monoamin oksidaz A (MAO-A) ve monoamin oksidaz B (MAO-B) olmak üzere iki ana formda hazır olarak bulunan bir enzimdir. Serotonin esas olarak MAO-A tarafından etkisiz hale getirilir. MAO-B, serotonin metabolizmasının küçük bir bölümünü temsil eder ve insan trombositlerindeki baskın MAO şeklidir. MAO aktivitesinin başlıca bölgeleri arasında beyin, gastrointestinal sistem, akciğerler, karaciğer ve trombositler bulunur. Dönüşüm çok hızlı gerçekleşmesine rağmen, depolama serotoninini dönüşüme karşı korur. Glukuronidasyon ve sülfasyon, serotonin için küçük metabolik yolları temsil eder ve karaciğer, akciğer, böbrek ve beyinde

meydana gelir [63]. Bu metabolik yolun nihai ürünleri ya 5-hidroksiindoleasetik asit (5-HIAA) ya da önemsiz miktarlarda idrarla atılan 5-hidroksitriptofoldür. Enterositlerde 5-HT ayrıca 5'-difosfo-glukuronosiltransferaz ile inaktif metaboliti 5-HT glukuronide metabolize edilebilir. EC hücrelerinden salınan 5-HT' nin çoğu, bağırsak duvarının submukozal kısmındaki kılcak yataklar yoluyla kan dolaşımına girer. 5-HT' nin daha büyük oranı, SERT yoluyla kan trombositlerine alınır. Burada VMAT1 tarafından tekrar granüller halinde paketlenir veya MAO dahil olmak üzere çeşitli hücre içi enzimler tarafından bozunabilir [71]. 5-HT' nin sentezi ve taşınması şekil 1.4 ve şekil 1.5' te gösterilmiştir.

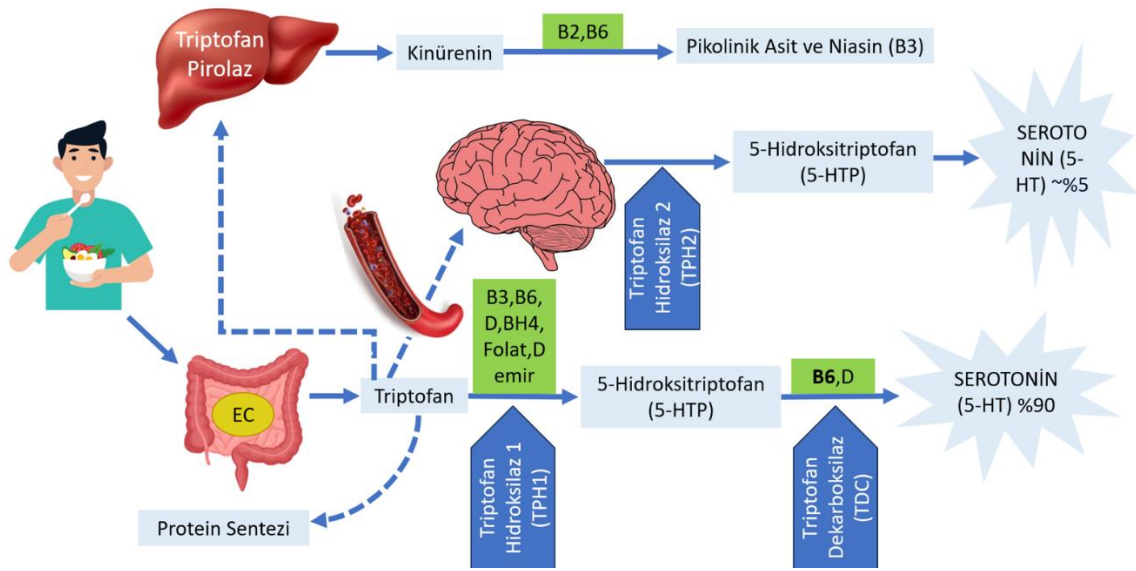


Şekil 1.4. 5-HT' nin Merkezi Sinir Sisteminde, Bağırsakta, Periferde Sentezi ve Taşınması [174].

CNS' de serotonin çeşitli şekillerde işlenir. Nöronal depolarizasyon sonucu serotonin sinaptik boşluğa salınır. Presinaptik membran üzerindeki postsinaptik serotonin reseptörlerine veya serotonin otoreseptörlerine bağlanır. Serotoninin otoreseptöre bağlanması, serotoninin sinaptik boşluğa daha fazla salınmasına karşı negatif bir geribildirim görevi görür. Presinaptik zar üzerinde bulunan SERT, serotoninin sinaptik boşluktan uzaklaştırılmasından sorumludur. Presinaptik nörona taşındıktan sonra serotonin, presinaptik veziküllere dönüştürülür. MAO' nun dönüşümü nöronun sitozolü içinde gerçekleşir. Epifiz bezindeki serotonin için alternatif bir yol, melatonine

dönüşümdür. EC hücrelerinde üretilen serotonin portal dolaşıma salınır, karaciğer tarafından trombositlere alınır ve metabolizma yoluyla plazmadan hızla atılır. Trombosit zarı ve EC hücreleri üzerinde bulunan SERT' ler, serotoninin bu hücrelere alınmasından sorumludur. Bu hücreler içine alınmayan ve karaciğerde dönüşüme uğramayan serotonin, akciğere ulaşır ve daha sonra kimyasal değişimlere uğrar [63].

CNS' de serotonin, psikolojik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Depresyon, mani ve anksiyete bozukluklarının CNS' de serotonin mevcudiyetinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [63].



Şekil 1.5. 5-HT' nin Sentezi.

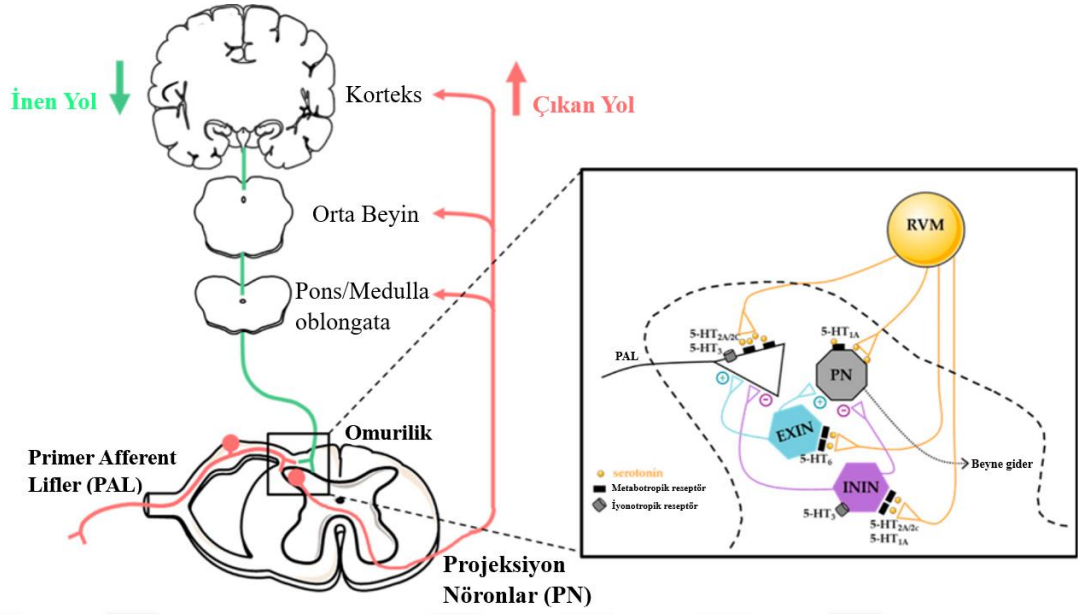
1.1.1.3.14.2. Serotonin ve Ağrı

Serotonin, beyin sapındaki medyan rafe magnus çekirdeğinden köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzu ve hipotalamus ile pek çok omurilik ve beyin alanına uzanan lifler tarafından salgılanır. Serotonin, ağrı inhibitörü olarak görev alır. Beyin ve omurilikte ağrıyı baskılama (analjezi) sistemi bulunur. Bu sistem üç yapıdan oluşur: periakvaduktal gri madde (PAG) ile periventriküler alanlar; rafe magnus çekirdeği ile nükleus retikularis parajigantosellülaris ve omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan ağrı inhibitör kompleksi. Böylece ağrı sinyalleri beyine iletilmeden önce inhibe edilebilir. Serotonin ve enkefalin analjezi sisteminde önemli rol oynayan iki transmitterdir. Periventriküler çekirdek, PAG ve rafe magnus çekirdeğinden köken alan lifler

omuriliğin dorsal boynuzlarına sinyal gönderir ve sinir uçlarından serotonin salgılanmasını sağlarlar. Serotonin, lokal omurilik nöronlarından enkefalin salgılanmasını indükler. Enkefalin ise dorsal boynuzda sinaps sapan C tipi ve A δ tipi ağrı liflerinde presinaptik ve postsinaptik inhibisyona sebep olur. Böylece bu ağrı baskılama sistemi, ağrı sinyallerini omuriliğe giriş noktasında engelleyebilir [123]. Araştırmalar, psikolojik stres sonucu P maddesi salınımında artış olduğunu ve eğer serotonin düzeyi yetersizse, P maddesinin yeterince baskılanamayacağını ve bunun sonucunda da ağrının daha fazla algılanacağını bildirmiştir [128].

Nosisepsiyon, dokunun hasar alması sonucu oluşan ağrının algılanması süreci boyunca gerçekleşen elektrokimyasal olayların bütününe denir. Ağrı ise, nosisepsiyon sırasındaki algılama durumuna denir [124]. Nosisepsiyon, artan ve azalan yollardan oluşan çift yönlü bir süreçtir. Periferik afferent nöronlar nosiseptif girdiyi, periferden omuriliğin dorsal boynuzuna ve çeşitli çekirdekler aracılığıyla ağrı algısında rol oynayan korteks, talamus ve hipotalamus gibi daha yüksek beyin merkezlerine iletir. PAG, dorsal boynuzdan gelen ve giden hem artan hem de azalan ağrı sinyallerini işler. PAG' den inen uyarıcı bağlantılar rostroventral medyal medulla (RVM) ve dorsolateral pontin yapıya (DLP) gider ve bunlar da omuriliğe inhibitör sinyaller göndererek antinosiseptif etkileri modüle eder. Dorsal boynuzda, periferik afferent nöronların uyarılması, dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerinde lokalize olan postsinaptik NMDA ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptörlerine etki eden uyarıcı transmitter glutamatın salınmasına neden olur. Bu sinyaller, glutamat ile birlikte primer afferent sinir terminallerinden salınan ve postsinaptik nörokinin-1 (NK1), nörokinin-2 (NK2) ve nörokinin-3 (NK3) reseptörlerinde etkili olan P maddesi ve nörokinin A ve B gibi nörokininler tarafından modüle edilir [118].

Vazoaktif intestinal peptid (VIP), CGRP ve somatostatin de periferik afferent nöronlardan salınarak dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerinde lokalize olan kendi postsinaptik reseptörlerine etki eder. Periferik afferent nöronlardan nörotransmitter salınımı, inhibitör α 2-adrenerjik ve μ , δ , κ -opioid reseptörleri; RVM ile dorsolateral pons kaynaklı noradrenalin ve serotonin tarafından aktive edilen eksitator 5-HT₃ reseptörleri tarafından modüle edilir [118]. Serotoninin taşınması sırasında kullandığı yollar şekil 1.6' da gösterilmiştir.



Şekil 1.6. Beyindeki Serotonin Yolağı ve Serotonin Reseptörleri [175].

1.1.1.4. Fibromiyaljide Beyin ve Bağırsak Aktivitesi

1.1.1.4.1. Beyin Aktivitesi

Ağrı, periferden nosiseptif girdiye bağlı olan duysal ve duygusal bir deneyimdir; her düzeyde kolaylaştırma ve inhibisyon dahil olmak üzere modülasyona uğrayabilir. Ek olarak, periferik girdi dış ve iç faktörler tarafından güçlü bir şekilde modüle edilebilir. İç faktörlerin bazıları, ağrıyla ilgili beyin aktivasyonunu, dikkati, önyargıyı ve ağrı hafızasını arttırabilen depresyon veya kaygı gibi olumsuz duyguları içerir ve algılanan ağrı şiddetini arttırabilir. Sağlıklı bireylerde yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında akut ağrının, talamus, birincil ve ikincil somatosensör korteks, insula, anterior singulat korteks ve prefrontal korteks gibi birkaç beyin bölgesinde yanıt oluşturduğu gözlemlenmiştir [67].

Ağrı, genellikle hiperaljezi ve allodiniye eşlik eder. Hiperaljezi, hafif ağrı oluşturması beklenen uyarılara artmış ağrılı yanıtıdır; allodini ise zararsız bir uyarana rağmen ağrı oluşması durumudur. Hiperaljezi ve allodininin gelişmesi, nosiseptif afferent liflerin duyarlılığının arttığını göstermektedir. Hasara uğramış hücreler, doğrudan sinir terminallerini depolarize eden kimyasallar (K^+ gibi) salarak nosiseptörlerin daha da duyarlı hale gelmesine sebep olur. Hasara uğramış hücreler, nosiseptif terminallerin daha da duyarlılaşmasına sebep olan bradikinin ve P maddesi de salgılar. Mast

hücrelerinden histamin, trombositlerden 5-HT ve hücre zarlarından prostoglandinler salgılanır ve böylece bunların hepsi birlikte inflamatuvar sürece katkıda bulunarak nosiseptörleri etkinleştirir ya da daha duyarlı hale getirir. Bu olayın oluş sırası şu şekildedir: Doku hasarı sonucu, nosiseptörleri duyarlı hale getiren veya aktive eden bradikinin ve prostoglandinler salınır. Bu araçlar da, P maddesi ve CGRP salınımını indükler. P maddesi, mast hücrelerini etkileyerek bu hücrelerde degranülasyona sebep olur ve böylece nosiseptörleri aktive eden histamin serbestlenir. P maddesi sebebiyle plazma damar dışına çıkar; CGRP kan damarlarını genişletir. Bunun sonucunda, oluşan ödem sebebiyle daha da fazla bradikinin salınır. 5-HT ise trombositlerden salgılanarak nosiseptörleri aktive eder [69].

Salınan maddelerden bazıları, diğer bir maddenin salgılanmasına sebep olarak etkisini gösterir (bradikininin hem A δ ve C sinir sonlanmalarını aktive etmesi hem de prostaglandin sentezini arttırması gibi). Hasarlı hücrelerden prostaglandin E2 salgılanır ve hiperaljezi gelişir [69].

Akut ağrıda gözlenen beyin aktivitesi kronik ağrıya benzer görünse de ikisi arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır [67]. Akut ağrı, hızlı bir şekilde gelişir ve nedeni ortadan kaldırıldığında geçer; ancak kronik ağrı çok uzun sürer, yaralanma veya hastalık tedavi edildiğinde de devam edebilir; psikolojik durumlardan kaynaklanabilir. Akut ağrının tedavisi, altta yatan nedeni tedavi etmeyi ve nosiseptif sinyalleri kesmeyi amaçlar. Kronik ağrının tedavisi ise multidisipliner bir yaklaşıma dayanmalı ve birden fazla terapötik yöntem içermelidir [104, 105]. Bir çalışmanın sonucu, akut ağrı sırasında en sık aktive olan beyin bölgelerinin bazılarının kronik ağrı işlemede daha az rol oynadığını göstermektedir. Kronik ağrı sırasında en sık aktive olduğu bildirilen beyin bölgesi, sadece azalan ağrı modülasyonunda yer almayan, aynı zamanda olumsuz duyguların kavranmasında ve işlenmesinde de önemli bir rol oynayan prefrontal kortekstir. Ayrıca, medyal prefrontal korteksin aktivasyonunun, kronik sırt ağrısının yoğunluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık, talamusun kronik ağrı sırasında devre dışı olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, FM hastalarının talamusta ve kaudat çekirdeklerinde normal kontrollere kıyasla azalmış serebral kan akışı olduğu tespit edilmiştir [67].

FM hastalarında yapılan ilk çalışmalarla, talamus, insula, anterior singulat, S1 ve prefrontal kortekste anormal derecede artmış ağrıya bağlı beyin aktivitesi tanımlanmıştır. Ek olarak, manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarıyla, FM

hastalarının beyin bölgelerinde ağrıya bağlı salınan uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın yüksek konsantrasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca, depresif FM deneklerinde kontralateral anterior insula ve bilateral amigdala da basınç ağrısına bağlı aktivite gözlemlenmiştir. Bu bulgular depresyonun, ağrıyla ilgili duygusal bileşenlerin işlenmesinde rol oynayan beyin bölgelerindeki basınç ağrısına bağlı aktiviteyi modüle ettiğini göstermektedir. FM hastalarında görülen dikkat eksikliği ve ön yargı gibi psikolojik rahatsızlıkların da, FM’deki ağrıyı arttırdığı bildirilmiştir. Bazı çalışmaların sonuçları FM’li hastalarda, dinlenme durumundaki beyin aktivitesinin arttığını ve bu durumun aynı zamanda spontan klinik ağrı ile de ilişkili olduğunu göstermiştir [67].

FM, tedavi edilmediği takdirde (hastalık ilerledikçe) beyin atrofisine sebep olabilmektedir [67]. FM hastaları, normal bireylerden yılda 9,5 kat daha fazla gri madde kaybı yaşama eğilimindedir. Ayrıca, FM hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla gri madde hacminde yaşa bağlı olarak %3,3 daha fazla azalma görülmektedir [68]. Ancak, tüm kronik ağrı hastalarında gri madde atrofisi gelişmediği ve bazı kronik ağrı hastalarının zamanla artan gri madde hacimleri veya karışık sonuçlar (atrofi-hipertrofi) gösterdiği görülmüştür [67].

1.1.1.4.2. Bağırsak Aktivitesi

5-HT’ nin sadece yaklaşık %5’ i MSS’deki serotonerjik nöronlar tarafından üretilmektedir. Diğer %95’ i bağırsakta üretilmekte ve burada ESS’ nin, bağışıklık tepkilerinin ve epitel bütünlüğünün düzenlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. 5-HT, gastrointestinal sistemde %90 oranında EC hücreleri tarafından sentezlenmektedir. ESS’ nin miyenterik pleksusu, bağırsakta artan 5-HT üretiminin sentezinden sorumludur. 5-HT biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim TpH’ dir. TpH’ den iki izoform tanımlanmıştır: Esas olarak EC hücreleri tarafından eksprese edilen ve çoğu periferik 5-HT üretiminden sorumlu olan TpH1 ve beyindeki enterik nöronlar ile serotonerjik nöronlar tarafından eksprese edilen TpH2. TpH1’ den türetilmiş 5-HT, bağışıklık tepkilerinin aktivasyonu yoluyla bağırsak iltihabında rol oynarken; ESS’deki TpH2’ den türetilmiş 5-HT, bağırsak hareketliliğini ve bağırsak nörojenezini düzenler. TpH eksikliği nedeniyle trombositler 5-HT sentezleyemez ve sadece taşıyıcı görevi görür. 5-HT’ nin küçük bir yüzdesi plazmada çözülmüş şekilde kalır ve periferik dokulardaki 5-HT’ ye özgü reseptörlere bağlanır. ESS’ de üretilen nöronal 5-HT, presinaptik nöronlar tarafından salınır ve postsinaptik 5-HT reseptörlerini (HTR’ ler veya 5-HTR’ ler) aktive eder. Daha sonra, SERT aracılığıyla presinaptik nöronlara geri taşınarak burada yeniden

inaktif duruma getirilir [71].

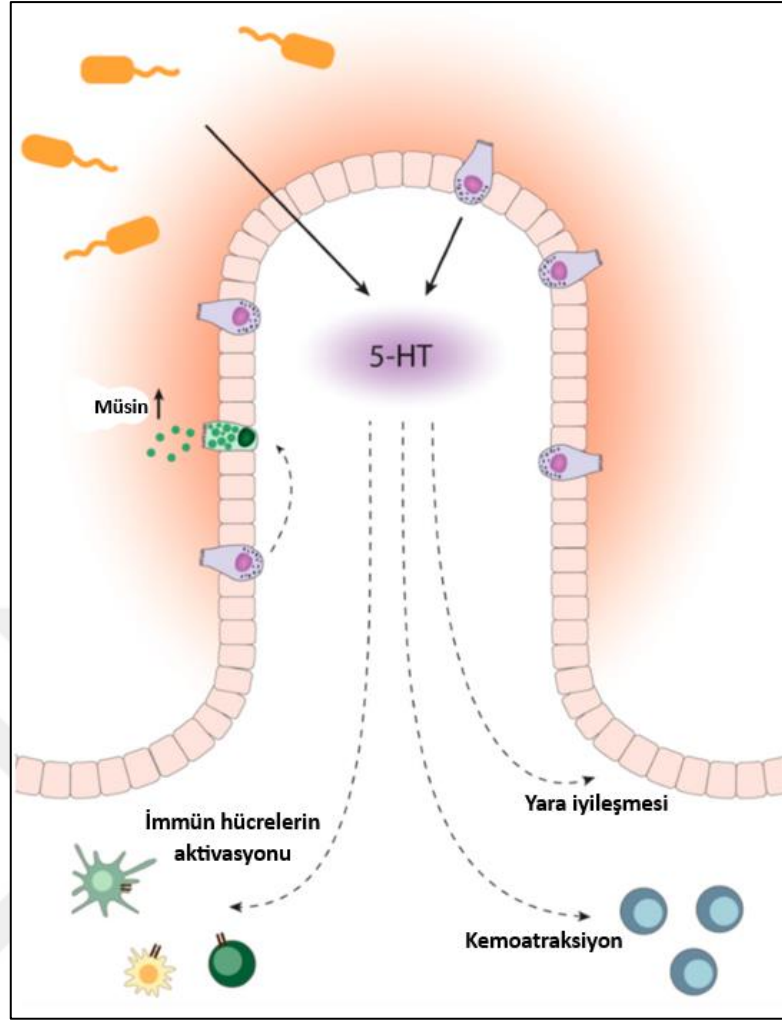
Birçok çalışma bağırsak mikrobiyotasının, özellikle spor oluşturan mikropların, TpH1 stimülasyonu yoluyla EC hücrelerinden 5-HT üretimini destekleyebileceğini göstermiştir. 5-HT sentezini etkileyen metabolitler, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA' lar) ve ikincil safra asitleridir (özellikle deoksikolat). Asetat, propiyonat ve bütirat gibi SCFA' lar, bağırsaktaki diyet liflerinin anaerobik fermantasyonundan kaynaklanır ve insan bağırsak mikrobiyomundaki en baskın iki şube olan Firmicutes ve Bacteroidetes' e ait bakteriler tarafından üretilir. Mikrobiyal ve diyetsel SCFA' lar, EC hücrelerindeki serbest yağ asidi reseptörlerini uyarır, bu da TpH1' i ve dolayısıyla 5-HT üretimini artırır. Safra asitleri, 5-HT' nin salgılanmasını uyarmak için EC hücreleri ve intrinsik primer afferent nöronlar tarafından eksprese edilen G proteinine bağlı safra asidi reseptörü 5' i (TGR5) aktive edebilir. Son çalışmalar, α -tokoferol, kolat, tiramin ve p-aminobenzoat gibi diğer mikrobiyal metabolitlerin de EC hücrelerinden 5-HT salgılanmasını arttırdığını ortaya koyarken; bazı çalışmalar, aynı etkinin kolera toksini ve *Escherichia coli* lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel toksinlerden kaynaklandığını göstermiştir. Mikrobiyal olarak üretilen triptamin ayrıca miyenterik nöronlardan 5-HT üretimini indükleyebilmektedir. Ek olarak 5-HT' nin, tür düzeyinde faydalı bakterilerin büyümesini ve zorunlu anaerob büyümesinin konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibisyonu yoluyla SCFA üretimini doğrudan inhibe ettiği gösterilmiştir. 5-HT, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama ((PPAR)- γ) ekspresyonunu ve böylece antimikrobiyal peptit β -defensinin üretimini azaltabilmektedir. İlginç bir şekilde, *Bacteroides thetaiotaomicron* ve *Enterococcus faecalis*' in bağırsak epitelyal PPAR- γ ' yı aktive ettiği gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda, 5-HT' nin, bu mikropların büyümesini baskılayarak PPAR- γ aktivasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur [71].

Gastrointestinal ESS' de üretilen 5-HT dahil monoaminler, bağışıklık hücrelerinde bulunan HTR' lerin aktivasyonu yoluyla bağışıklık tepkilerini etkileyebilmektedir. Bağırsak iltihabı sırasında, EC hücrelerinin sayısı sıklıkla artar. Bu da 5-HT' nin daha fazla salınmasına sebep olur. Normal koşullarda 5-HT' nin çoğu, SERT yoluyla bozunma için enterositlere veya depolama için kan trombositlerine taşınır. Ancak bağırsak iltihabında aşırı salınan 5-HT, HTR' ler yoluyla lokal bağışıklık hücrelerini aktive eder. T hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri, pro-inflamatuvar yolların aktivasyonunu ve pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını

tetikler. Bunun üzerine, salınan 5-HT, lökositleri inflamatuvar bölgeye toplayan bir kemoatraktan görevi görür. Ayrıca mikroplar tarafından uyarıldığında trombositler, platelet aktivasyon faktörleri veya immünoglobulin E (IgE) içeren yapılar gibi çözünür faktörleri salgırlar. Ardından HT2A reseptörü ve 5-HT reseptörü 3 (HTR3) aracılığıyla diğer trombositleri aktive eden 5-HT salgırlar. Bu durum, hücre içi Ca^{2+} salınımına ve trombosit aktivasyonunun stabilizasyonuna neden olur [71].

5-HT, bağışıklık hücrelerini doğrudan etkilemenin yanı sıra, bağırsaktaki nöronal sisteme bir nörotransmitter olarak etki ederek bağırsak hareketliliğini ve bağırsak iltihabını etkileyebilmektedir. Nöronal 5-HT, bağırsak hareketliliğini indükleyebilir ve mikrobiyota tarafından modüle edilen enterik nörojenez ve farklılaşmada rol oynar. 5-HT salınımının vagal duyu lifleri üzerinde bulunan HTR3' ü uyararak asetilkolinin salınmasına neden olduğu ve ardından kas kasılmasına yol açtığı öne sürülmüştür. Ek olarak, HTR3' ün ve inozitol 1, 4, 5-trifosfat yolunun aktivasyonu, kolonik miyositlerin kasılmasına neden olan Ca^{2+} salınımına neden olur. Hem ishal hem de kabızlık ağırlıklı IBS' si olan hastalarda bağırsak 5-HT metabolizmasının düzensiz olduğu bulunmuştur [71].

Yapılan çalışmalarda TpH1 yoksunu olan farelerin peristaltik refleks göstermediği gözlemlenmiştir. Bu da TpH1' in bağırsak hareketliliğinde rol oynadığını göstermektedir. Daha ileri bir çalışma, kolitli TpH2 yoksunu farelerde pro-inflamatuvar sitokinlerin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α salgısının ve hastalık şiddetinin arttığını göstermiştir. Bu nedenle, bağırsak hareketliliğini etkilemenin yanı sıra, serotoninin TpH2 ile nöronal sentezi, bağırsak iltihabı sırasında iltihap önleyici bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, hastalığın ilerlemesinin değişmiş bağırsak hareketliliğinden mi yoksa 5-HT' nin nöroprotektif etkisinin yokluğundan mı kaynaklandığı açık değildir. IBS sırasında enterik nöronların sayısının arttığı ve bunun nöronal 5-HT reseptörü 4' ün (HTR4) aktivasyonu yoluyla 5-HT aracılı nöroproteksiyon ve nörojenez ile ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir [71]. 5-HT' nin bağırsağa etkisi şekil 1.7' de gösterilmiştir.



Şekil 1.7. Bağırsakta 5-HT Etkisine Genel Bakış. 5-HT, mikroplar ve EC hücreleri tarafından üretilir. Daha sonra bağışıklık hücreleri aktive edilir ve kemoatraksiyon, yara iyileşmesi gibi süreçler aktive edilir — ayrıca epitel goblet hücreleri tarafından mukus üretimi artar. 5-HT: 5-hidroksitriptamin; EC: enterokromafin hücresi [71].

FM' li hastalar tarafından bildirilen semptomlar arasında IBS'nin yanı sıra, karın ağrısı, dispepsi ve bağırsakta değişiklikler de bulunmaktadır [82]. Ayrıca FM' de serotonin seviyelerinin düştüğü bilinmektedir [65]. IBS-D' li (ishalli IBS) bazı kişilerde serotonin seviyesi çok yüksektir ve bu da ishalin artmasına neden olur. IBS-C' ye (kabızlı IBS) sahip bazı kişilerde ise serotonin seviyesi çok düşüktür ve bu da kabızlığın artmasına neden olur. Dolayısıyla FM' nin IBS' yle ilişkisi değişkendir [83].

1.1.2. Acve Hurması

1.1.2.1. Acve Hurmasının İçeriği

Phoenix dactylifera L. (acve hurması ağacı), Suudi Arabistan ve diğer Orta Doğu lkelerinin yerli bir bitkisidir. Acve hurması, geleneksel ve alternatif tıpta kullanılmaktadır [94]. Acve hurması çeşitli vitaminler (A, C, D, E, K, B1, B2, B3, B5, B6, B9, folat), yüksek miktarda lif, protein, tanen, potasyum, çinko, bakır, demir, fosfor, sodyum, manganez, karotenoid, selenyum, kalsiyum, flavonoid, glikozit, fitosterol, polifenol, magnezyum, serotonin ile hipertansiyonun düzeltmesinde, kas kasılmalarının ve kan basıncının kontrolünde önemli rol oynayan 23 amino asit (alanin, asparajin, arjinin, sistein, glutamik asit, aspartik asit, glisin, histidin, izolösin, lösin, lizin, metiyonin, fenilalanin, prolin, serin, treonin, triptofan, tirozin, amonyak, valin) içerir [26, 27, 28, 29, 30, 31, 36, 32, 33, 34, 35].

Acve hurmasının içeriğinde, Mezafati hurması, İran hurması, Rabbi hurması, Shareefa hurması ve Busra hurmasında olduğu gibi, tanen bulunmaktadır [28]. Tanen ayrıca, baklagiller, muz, sorgum, üzüm, ıspanak, kırmızı Şarap, ay, kahve, ikolata, *Tanacetum parthenium*, *Rhus chinensis*, *Schinopsis lorentzii*, *Schinopsis balansae*, *Acacia catechu*, *A. mollissima*, *Terminalia chebula*, *Caesalpinia spinosa*, *Rhizophora apiculata*, *Rhizophora mangle*, tarçın, kekik, karayılan otu, kri ağacı, mazi meşesi ve okaliptüs bitkisinde de bulunmaktadır [184, 185]. Acve hurmasının meyve ve çekirdek kısmında bulunan ana yağ asitleri laurik asit ve oleik asittir; poleninde bulunan ana yağ asitleri ise palmitik asit, linoleik asit ve linolenik asittir [33].

Acve hurmasının meyvesinin fenolik içeriği p-hidroksibenzoik asit, siringik asit, sinapik asit, vanilik asit, hidrokafeik asit, kafeik asit, daktiliferik asit, ferulik asit, protokatekuik asit, kateŐin, gallik asit, p-kumarik asit, klorojenik asit, 3-kafeolŐikimik asit, 2-kafeolŐikimik asit heksozitler, 4-kafeolŐikimik asit, 5-kafeolŐikimik asit, kafeolsinapol heksozit, rezorsinol asitten oluŐmaktadır [29, 33]. Flavonoid içeriği ise kuersetin, izokuersetin, izorhamnetin heksozid, krizoeriol heksozid, epikateŐin, kateŐin, flavan-3-ol, luteolin, rutin ve apigeninden oluŐmaktadır [29, 97, 98, 33]. Bunun dışında meyvesinde prosiyanidin B1, prosiyanidin B2, siyanidin, beta-karoten, lutein, likopen, violaksantin, flavoksantin, neoksantin, lkoksantin de bulunmaktadır [33]. Yapılan bir çalışma sonucunda kavrulmuş acve çekirdeğinde gallik asit, kafeik asit, klorojenik asit, siringik asit, p-kumarik asit, m-kumarik asit ve ferulik asite rastlanmıştır. Ek olarak, acve

hurmasının çekirdeğinde etli kısmına kıyasla daha yüksek oranda çinko, potasyum, fosfor, kalsiyum ve flavonoid bulunmaktadır [38, 39].

1.1.2.2. Acve Hurmasının Faydaları

Acve hurmasının antikolesteremik, antidiyabetik, antihipertansif, anti-inflamatuvar, antiproliferatif, antimitojenik, antidiyareal, antiülseratif, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antioksidan, hepatoprotektif, serebroprotektif, nöroprotektif, kardiyoprotektif, hemopoietik ve kanseri önleyici etkileri bulunmaktadır [33, 94, 159]. Eski zamanlarda acve hurmasının yorgunluk, diyabet, hipertansiyon, göğüs şikayetleri, öksürük, astım ve gastroenteriti tedavi etmek için kullanıldığı bilinmektedir. Geleneksel tıpta, karaciğer hastalıklarının tedavisi için hurma meyvesinin kullanılması ve doğumdan önce ve sonra hamile kadınlar tarafından tüketilmesi önerilmiştir. Acvenin meyve kısmı ateş, iltihaplanma, bilinç kaybı, hafıza bozuklukları, sinir sistemi bozuklukları ve felç tedavisi için de kullanılmıştır [33].

Hurmaların baş ağrısının tedavisinde kullanıldığı da bildirilmiştir. Gözlenen iyileştirici etki için hurmalardaki flavonoidlerin, fenollerin (ferulik asit), sterollerin ve askorbik asidin varlığı dikkate alınmıştır [183]. Yapılan bir çalışmada, 60 günlük Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda hot tail flick testi ile ağrı indüklenmiş ve ağrıyı inhibe etmek için sulandırılmış *Phoenix Dactylifera L.* ekstraktı gavaj yoluyla verilmiştir. Çalışma sonucunda, sulandırılmış *Phoenix Dactylifera L.* ekstraktının parasetamolden daha etkili bir şekilde ağrıyı inhibe ettiği tespit edilmiştir [186]. Al-Kuran ve ark. yaptığı bir çalışmada, doğumdan dört hafta önce *Phoenix Dactylifera* tüketen gebe kadınların doğum ağrısının azaldığını göstermiştir [187]. Shabani ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada, *Phoenix Dactylifera* ekstraktı tüketen diyabetik sıçanlarda termal hiperaljezinin ve diyabetik nöropatiden kaynaklanan ağrının azaldığı bulunmuştur [188]. Acve hurmasının içeriğinde bulunan ve bir flavonoid olan kuersetinin, süperoksit dismutaz, glutatyon ve serotonin seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir [189]. Acve hurmasının içeriğinde bulunan rutin ve apigenin flavonoidlerinin de serotoninini arttırdığı ve böylece antidepresan benzeri etkileri olduğu tespit edilmiştir [190].

1.1.2.2.1. Antioksidan ve Anti-Ferroptotik Etkileri

Acve çekirdeğinin antioksidan aktivitesi, etli kısmına kıyasla daha fazladır [96]. Bu aktivitesi sayesinde acve hurmasının, serbest radikalleri temizleyerek güçlü bir

antidiyabetik rol oynayabileceği bildirilmiştir [39]. Acve hurmasının fenolik konsantrasyonunun, diğer hurma çeşitlerine kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fenol, antioksidan aktiviteden sorumludur. Bu sebeple acve hurmasının antioksidan etkileri oldukça yüksektir [29]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda, acve hurma ekstraktlarının glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve karnitin açiltransferaz gibi hayati antioksidanların tükenmesini önlediği tespit edilmiştir [27]. Ek olarak acve hurması, lipid peroksidasyonunu da azaltmaktadır [39]. Habib ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada acve hurması çekirdeği ekstraktının serbest radikalleri, kararsız demir aktivitelerini ve DNA/protein hasarını inhibe ettiğini göstermiştir. Bu durum, acve hurmasının oksidatif hasara ve demir katalizli ferroptoz nedeniyle programlanmış hücre ölümüne karşı koruma potansiyelini göstermektedir [168]. Yapılan bir çalışmada, acve yedirilen grupta albümin ve glutatyon seviyeleri yükselmiş; malondialdehit ise azalmıştır. Bu çalışmanın sonunda, acve hurmasının antioksidan, antikanser ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu bulunmuştur [41]. Ek olarak, acvenin içeriğinde demir bulunmaktadır. Dolayısıyla acve hurması kansızlığı da hafifletmektedir [180].

1.1.2.2.2. Anti-İnflamatuvar ve Antitoksik Etkileri

Acve hurmasının siklooksijenaz-1 (COX-1), siklooksijenaz-2 (COX-2), kaspaz-3, pro-inflamatuvar sitokin sentezini ve apoptozu azalttığı bildirilmiştir [167, 33]. Ek olarak acve hurmasının içeriğindeki polifenoller, patojenle ilişkili moleküler patern reseptörlerinin ekspresyonunu inhibe ederek, transkripsiyon faktörlerini kontrol ederek ve makrofaj hücrelerinin fenotipini değiştirerek ciddi yanıklarda bir anti-inflamatuvar ajan görevi görmektedir. Dolayısıyla acve hurması inflamasyonu baskılayabilmektedir [129]. Hurmalarda bulunan flavonoidler, ağır metal iyonlarına karşı güçlü bir afiniteye sahiptir. Bu nedenle hurma, toksinlerle bağlanma ve emilimini engelleme yeteneğine sahip birçok aktif molekül içerir. Böylece bağırsaklarda toksinlerin emilimini engeller [33].

1.1.2.2.3. Kardiyoprotektif ve Antihipertansif Etkileri

Yapılan çalışmalarla elde edilen sonuçlar, acve çekirdeği özütlerinin LDL modifikasyonunun inhibisyonu üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu ve ayrıca serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerini yükselterek hücrelerde biriken kolesterolün aşırı dışa akışını teşvik ettiğini göstermektedir. Bu şekilde acve hurması,

aterosklerotik ilerlemeye karşı koruma sağlamaktadır. Ek olarak, kandaki toplam protein, toplam kolesterol, toplam trigliserit ve LDL düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir [96]. Ayrıca, sıçanlarda yüksek yağlı diyetin neden olduğu hiperlipidemide vücut ağırlığı artışını önemli ölçüde önlediği tespit edilmiştir [33]. Acvenin, kandaki toplam protein düzeylerini, içerdiği yüksek oranda fenol ve flavonoid sayesinde azalttığı bildirilmiştir [96]. Hurmaların geneli, antihipertansif etkiyi, anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesini inhibe ederek sağlamaktadır [33]. Acve hurmasındaki niasinin (B3), kolesterol ve LDL' yi kontrol etmeye yardımcı olduğu, çünkü yüksek kolesterolün kardiyovasküler hastalıkların ana nedenlerinden biri olduğu ve bu nedenle acvenin hayati bir düzenleyici kaynak olabileceği bildirilmiştir [36].

Acve hurmasındaki yüksek potasyum ve düşük sodyumun, hipertansiyonu olan bireyler için uygun olduğu söylenmiştir. Ayrıca acve hurmasındaki magnezyumun Na-K pompasını aktive ettiği ve bunun da diyastolik kan basıncının düşmesine sebep olduğu bildirilmiştir. Acve hurmasında bulunan flavonoidlerin vazodilatör aktivitesi de kan basıncını düşürmeye katkı sağlamaktadır [99]. Yapılan bir çalışma sonucunda, acve ve çekirdeğinin sistolik ve diyastolik basınçtaki azalmış basınç değerlerini koruduğu, oksidatif stres ve doksorubisin ile ilişkili iskemiye önlediği gözlemlenmiştir [38]. Bir başka çalışmada, acve ekstraktının kalpteki sitotoksiteyi zayıflattığı, embriyonik rat kardiyomiyosit grubu (H9C2) proliferasyonunu %40' a kadar arttırdığı ve kardiyoprotektif etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Histolojik veriler, acve ekstraktı ile tedavinin inflamatuvar hücrelerin miyonekrozunu, ödemi ve infiltrasyonunu azalttığını ve kardiyomiyositlerin yenilenmesini sağladığını göstermiştir [100]. Acve hurmasının içinde bulunan yüksek düzeyde fenolik ve flavonoid bileşikler, iskemik yaralanmayı takiben doku onarımını destekleyebilen endojen dolaşımdaki progenitör hücreleri harekete geçirme potansiyeline sahiptir. Bu sayede kardiyoprotektif etki göstermektedir [33]. İçerdiği B vitamini ile kandaki zararlı homosistein seviyelerinin giderilmesinde önemli rol oynayarak da kardiyoprotektif etki gösterir [154].

1.1.2.2.4. Bağırsak Sağlığı Üzerine Etkileri

Yapılan çalışmalar sonucunda, acve hurması çekirdeklerinin metanolik ekstraktının *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* ve *Serratia marcescens*' in çoğalmasını engellediği bulunmuştur. Bu hurmadan elde edilen uçucu yağın da *Escherichia coli*, *Salmonella enteric*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*' un çoğalmasını engellediği bildirilmiştir [33]. Acve hurması, güçlü antitoksik etkileri

olan kuersetin ve gallik asit bakımından zengindir. Dolayısıyla acve, diklofenak sebebiyle oluşan kolon hasarını önleyici ve tedavi edici; kolonu koruyucu özelliğe sahiptir [166]. Ayrıca acve hurması, içerdiği yüksek oranda potasyum sayesinde diyareyi önlemekte, hazımsızlığı iyileştirmekte ve bağırsak sağlığını korumaktadır [27].

1.1.2.2.5. Nöroprotektif Etkileri

Acve hurmasının, sıçanlarda serebral iskeminin neden olduğu tüm değişiklikleri (beyin dokusunun nöronal hasarı, yüksek lipid peroksidasyonu, antioksidan enzimlerin azalması) önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, sıçanların oral yolla 2 hafta boyunca acve hurması tüketmesinden sonra beyin sapındaki gama-aminobütirik asit, dopamin ve norepinefrin içeriğinin seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir [33].

1.1.2.2.6. Erkek ve Kadın Sağlığı Üzerine Etkileri

Acve hurması östrojen, testosteron, alyuvar, hemoglobin, tam kan sayımı, retikülosit ve trombosit sayılarını da artırır. Kurşun kaynaklı hematotoksisiteyi, metilprednizolonun yan etkilerini, erkek ve kadın kısırlığını iyileştirir [159, 33]. Eski zamanlarda, acve hurmasının meyve kısmı ve polen tanesi kadınlarda doğurganlığı arttırmak için kullanılmıştır [33]. Acve hurması yedirilen 30 gebe kadında, preeklampsinin ilerlemesi önlenmiştir. Ayrıca acve hurmasının, preeklampsinin erken teşhisi için yapılan ortalama arter basıncı testi (MAP) ile rollover testi (ROT) sonuçlarını iyileştirdiği tespit edilmiştir. Bu etkisinin, acve hurmasının içeriğindeki potasyum ve magnezyumdan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür [99]. Acve, uterus kasılmasını uyaran prostoglandini artırarak normal doğumu da kolaylaştırmaktadır [33, 181].

Hurmaların genelinin, hipofiz ve yumurtalık hormonlarının düzenlenmesi, oogenez ve gebelik sürecinin kolaylaştırılması ve doğum sonrası kanamanın önlenmesi dahil olmak üzere kadın üreme işlevleri üzerinde faydalı etkiye sahip olduğu bilinmektedir [33]. Hurmaların bol miktarda serotonin ve kalsiyum içerdiği, bu durumun kadınlarda oksitosin aktivitelerini taklit ederek, uterus düz kas kasılmalarına katkıda bulunabileceği söylenmiştir [34]. Hurmaların, erkek üreme işlevleri üzerinde de faydalı etkileri bulunmaktadır. Acve hurmasının polenin, streptozotosin kaynaklı azalmış serum lüteinleştirici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), testosteron, insülin, sperm sayısı, sperm canlılığı ve sperm hareketliliğini tersine çevirdiği; tüm bu parametreleri önemli ölçüde iyileştirdiği, testosteron seviyelerini önemli ölçüde yükselttiği ve testisteki antioksidan aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir [33].

1.1.2.2.7. Organo-Protetif Etkileri

Acve hurması, diyabetik sıçanlarda yüksek glikoz, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerini önemli ölçüde iyileştirmiştir; antioksidan enzimlerin aktivitelerini önemli ölçüde arttırmış ve diyabetik sıçanların böbrek ve karaciğer hasarını iyileştirmiştir. Ayrıca postprandiyal hiperglisemiye azalttığı bulunmuştur [33]. Acve hurması ekstratının, kahverengi sıçanlarda Meloxicam ile indüklenen karaciğer hasarını, karaciğer fonksiyon enzimleri olan ALT, AST ve alkalen fosfataz (ALP) seviyelerini azaltarak; karaciğer hücre dokusu hasarının derecesini azaltarak karaciğer hasarına karşı koruyucu bir etki sağlayabileceği bulunmuştur [165, 33]. Acve hurmasının meyve çekirdeğinin, bilirubin seviyesinin ve karaciğer enzimlerinin aktivitelerinin karbon tetraklorür (CCl₄) kaynaklı yükselmesini, karaciğer iltihabını ve oksidatif DNA hasarını azalttığı; karaciğer hasarını iyileştirdiği bildirilmiştir. Ek olarak, acve hurmasının meyve ve çekirdeğinin, plazma kreatininin ve ürenin gentamisin kaynaklı yükselmesini önemli ölçüde azalttığı ve proksimal tübüler hasarı iyileştirdiği tespit edilmiştir [33].

Acvenin birçok organı (bağırsak, böbrek, akciğer, karaciğer, pankreas, safra kesesi, kalp, beyin, testis, mide) koruyucu ve bu organlardaki hasarları iyileştirici etkileri de olduğu, oksidatif stresi azalttığı ve vücuttaki antioksidan aktiviteyi arttırdığı da bildirilmiştir [33]. Ayrıca acve, içerdiği yüksek oranda kalsiyum sayesinde kemik mineralizasyonunu sağlamakta ve kemikleri korumaktadır [27].

1.1.2.2.8. Kanseri Önleyici Etkileri

Acve hurmasının kanseri önleyici etkileri bulunmaktadır. Bu etkisinin ise içeriğindeki kuersetin, steroidler ve polifenoller gibi flavonoidler ile selenyumun varlığından kaynaklandığı söylenmiştir [39, 41]. Acve hurmasının, insan hepatosellüler karsinom hücre büyümesini doza ve zamana bağlı olarak önemli ölçüde inhibe ettiği tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada hurma özsuynunun, hücre çoğalmasını hızlandırdığı ve Cicaflora' ya kıyasla daha hızlı iyileşmeyi sağladığı tespit edilmiştir [33].

1.1.2.3. Acve Hurması ve Serotonin Arasındaki İlişki

Acve hurmasının içeriğinde tanen, folat, demir, B₂, B₃, B₆, D vitamini, triptofan ve serotonin bulunmaktadır [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. Tanen, birincil hemostaz sürecinde önemli rol oynayan 5-HT' nin salgılanmasından sorumlu olan önemli bir unsurdur [111]. B₂, B₃, B₆, D vitamini, folat ve demir serotonin

hormonunun sentezi için önemli olan kofaktörlerdir [114]. Triptofan ise serotonin üretiminin ilk adımı olarak kabul edilir [16, 18].

Yapılan bir çalışmada, acve hurması çekirdeğinin metanolik ekstratı kullanılmış ve bu ekstratın sıçanlarda depresyonu azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu ekstratın orta beyin bölgesinde dopamin seviyelerinde anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir [101].

Bir başka çalışmada, acve hurması çekirdeği özütü verilen Alzheimer' lı sıçanlarda, serotonin seviyeleri yükselmiştir. Alzheimer' da serotonin seviyesi azalmaktadır. Dolayısıyla acve hurması çekirdeği, Alzheimer' da çok dip seviyelere inen nörotransmitter seviyelerini normalleştirmeye yardımcı olmaktadır [102].

1.1.2.4. Acve Hurmasının Deneylerde Kullanılmak Üzere Bileşimlerinin Hazırlanması

1.1.2.4.1. Acve Hurmasının Nano-Farmasötikal Formülasyonunun Hazırlanması

Bu yöntemde, acve hurmasının etli kısmı çekirdeğinden ayrılıp kurutulur. Daha sonra da bilyalı öğütücü ile 20 saat boyunca nano ölçekli boyuta öğütülür ve kullanıma hazır hale gelir [103].

1.1.2.4.2. Acve Hurmasının Nanopartikül Karışımının Hazırlanması

Bu yöntemde acve hurması çekirdeğinin nanopartiküllerinin meyvesi ile karışımı hazırlanır. Bunun için meyve yumuşayana kadar öğütülür. Meyveler yarı katı bir form elde etmek için bir kıyma makinesi ile çok küçük parçalara kesilir. Yarı katı forma öğütülmüş meyveler, 20 dakika boyunca karıştırıcıda, çekirdek nanopartikülleri ile karıştırılır ve karışım kullanıma hazır hale gelir [103].

1.1.2.4.3. Acve Hurmasının Tablet Formunun Hazırlanması

Tablet, hurma tohumunun nanoparçacıklarının stabilizör gibi doğrudan sıkıştırma malzemesi ile karıştırılması ve elekten geçirilmesi, ardından tozun magnezyum stearatlar gibi yağlama malzemesi ile karıştırılmasıyla oluşturulur. Bu karışım, pres makinesi kullanılarak sıkıştırılır ve tablet kullanıma hazır hale gelir [103].

1.1.2.4.4. Acve Hurmasının Süspansiyonunun Hazırlanması

Süspansiyon, bir ekstrüder makinesi kullanılarak hurmanın meyvesinin öğütülmesiyle oluşturulur. Çekirdeğin nanopartiküllerinden oluşan toz, hurmanın etli kısmıyla karıştırıcıda karıştırılır. Düzgün bir süspansiyon elde edilinceye kadar karıştırıcıya

gerekli miktarda sıvı bir araç damla damla ilave edilir. Daha sonra koruyucu olarak %0,2 metil paraben karışıma ilave edilir. Süspansiyon steril bir cam şişeye aktarılır. Şişe, süspansiyonun homojen olmasını sağlamak için iyice çalkalanır ve süspansiyon kullanıma hazır hale gelir [103].

1.1.2.4.5. Acve Hurmasının Jel Formunun Hazırlanması

Jel, bir ekstrüder makinesi kullanılarak hurmanın meyvesinin öğütülmesiyle oluşturulur. Nanopartiküller, hurma çekirdeğinden oluşturulur. Tohum tozu ve meyve kısmı, karıştırıcıda karıştırılır. Düzgün bir süspansiyon elde edilinceye kadar karıştırıcıdaki karışıma gerekli miktarda damıtılmış su ilave edilir. Karbopol 924, topaklanmayı önlemek için süspansiyona eklenir. Karbopol 924, uygun bir jel üretmek için trietanolamin eklenerek nötralize edilir. Daha sonra koruyucu olarak metil paraben (%0,2) ilave edilir. Böylece jel, kullanıma hazır hale gelir [103].

1.1.3. Hayvanlarda Fibromiyaljiyi İndükleme Yolları

1.1.3.1. Deneysel Fibromiyalji Modelinin Özellikleri

- 1) FM hastaları tarafından bildirilen kardinal semptomları ve şikayetleri taklit etmelidir (örneğin, spontan nosisepsiyon, kas ağrısı, aşırı duyarlılık). Kas ağrıları, kronik stres ile de indüklenebilmektedir [84].
- 2) Yaşam kalitesini kötüleştirebilecek ve daha kötü sonuçlara yol açabilecek primer komorbiditeleri taklit etmelidir (örneğin, yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete) [84].
- 3) Yaygın patolojik mekanizmaları taklit etmelidir (örneğin, periferik ve merkezi duyarlılık, iltihaplanma/nöroinflamasyon, uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterlerin seviyelerindeki değişiklik) [84].

1.1.3.2. Deneysel Fibromiyalji Modelleri

FM' de görülen depresyonun taklidi için, sıçanlarda en sık kullanılan model reserpin enjeksiyonudur. Bununla birlikte, kemirgenlerde tekrarlanan intramüsküler asit enjeksiyonları ile indüklenen kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrı modelinin, insanlarda görülen ağrı açısından benzerliği daha yüksektir. Fakat bu modelde, anksiyodepresif davranışlar çok nadir görülmektedir (ki FM' de en sık görülen belirtilerden biri depresyondur). Anksiyodepresif davranışlar, soğuk stres modeli, ses stres modeli veya kronik yaygın ağrıya sebep olan zorlu yüzme stresi modelinde

görülmektedir [88].

Mevcut modeller FM' nin bazı semptomlarını taklit etse de, bu sendromun farklı yönlerini yansıtabilecek yeni modeller geliştirmek hala kritik öneme sahiptir. Kaygı ile ilgili davranışlar genellikle belirli bir gecikmeden sonra kaybolur, bu nedenle kronik ağrının bu bileşenini çok geç bir zamanda test etmek deneyin sonucunu saptırabilir [88].

1.1.3.2.1. Tekrarlanan Kas Travması Modelleri

1.1.3.2.1.1. Asit Salın ile İndüklenen Ağrı Modeli

Kemirgenlerde tekrarlanan intramüsküler asit enjeksiyonları ile indüklenen inflamatuvar olmayan ağrı modelinin, insanlarda görülen kronik yaygın ağrı koşullarına (FM gibi) benzediği öne sürülmüştür. Bu modelde, gastroknemius kasına tek taraflı olarak, 2-5 güne yayılarak, iki enjeksiyon şeklinde yapılacak olan asit salın enjeksiyonu (pH 4,0) sıçanlarda, 4 hafta süren arka bacak ve kas ağrı eşiklerinde iki taraflı bir düşüşe neden olur. Ayrıca, artmış viseral (sekonder) hiperaljezi ve azalmış fiziksel aktivite (erkek sıçanlarda) vardır. İlk asit enjeksiyonunun bir gastroknemius kasına, ikincisinin kontralateral gastroknemius kasına uygulanması, sıçanlarda hiperaljezinin indüklenmesini sağlar [14].

Mekanik hiperaljezi geliştikten sonra kardiyak otonomik sistemin modülasyonu, otonomik dengenin sempatik bir baskınlığa doğru kayması ve baroreseptör refleks duyarlılığında azalmaya sebep olur. Bu deneysel klinik öncesi bulgu, farklı organik sistemlerin FM' de, eşzamanlı işlev bozuklukları oluşturduğu hipotezini güçlendirmektedir. Bu modelde hiperaljezi erkek ve dişi fareler arasında benzer şekilde gelişir ve sıçanlarla fareler arasında benzer sonuçlar gösterir. Enjekte edilen kasın morfolojik analizi, asidik salın enjeksiyonları ile ilişkili belirgin bir kas hasarı veya iltihabı oluşturmaz. Ayrıca, enjekte edilen bölgeden afferent girdinin çıkarılmasının kontralateral aşırı duyarlılık üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Öte yandan, bir kez indüklenen aşırı duyarlılık, uyarıcı aktivitenin spinal veya supraspinal olarak bloke edilmesiyle tersine çevrilir. Bu veriler, bu modelin öncelikle merkezi mekanizmalar tarafından sürdürüldüğünü ve nosiseptif bir uyarıdan bağımsız olduğunu göstermektedir. Ayrıca yaygın hiperaljezi, minimal kas dokusu hasarı, merkezi nosiseptif işlemdeki değişiklikler ve kardiyovasküler otonomik dengedeki değişiklikler ile FM' de gözlenen belirti ve semptomları taklit eder [14].

Bu tekrarlanan asit modelinde hiperaljezinin indüksiyonunda periferik, spinal ve

supraspinal mekanizmaların tümü rol oynar. Modelin indüksiyonu, erkek ve dişi ASIC3 -/- farelerin hiperaljezi geliştirmede için kas afferentlerinde asit algılama iyon kanalı 3' ün (ASIC3) aktivasyonunu gerektirir. Bu durum, kas afferentlerinin aktivasyonunun hiperaljezi başlattığını düşündürmektedir. İnsan deneklerde, asidik tamponun kas içine infüzyonu ağrı ve hiperaljezi üretir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla ağrının gelişme olasılığı vardır. Kasta nörotrofin-3' ün aşırı ekspresyonu, asit salın enjeksiyonu ile indüklenen kronik sekonder hiperaljeziyi önler. Bu tekrarlanan asit modelinde omurilik, beyin sapı ve korteksi içeren merkezi mekanizmalar da hiperaljezi gelişiminde rol oynamıştır. Aside bağlı hiperaljezinin gelişimi, ikinci asidik salın enjeksiyonu sırasında nosisepsiyonu kolaylaştırdığı bilinen bir bölge olan RVM' de nöronal aktivitenin bloke edilmesiyle önlenir. Buna ek olarak, ikinci asidik salın enjeksiyonu sırasında, RVM' de uyarıcı nörotransmitter salınımı artar ve inhibitör nörotransmitter salınımı azalır. Bu nedenle, RVM' deki uyarıcı ve inhibe edici dengedeki değişiklikler potansiyel olarak yaygın hiperaljezi gelişimini tetikleyebilir [14].

Spinal olarak, hiperaljezi gelişimi, ikinci enjeksiyon sırasında NMDA-glutamat reseptörlerinin blokajı ile geciktirilir; ancak ilk enjeksiyonda bu gözlenmez. Buna paralel olarak, üçüncü asit enjeksiyonu sırasında omurilikte uyarıcı nörotransmitter glutamatın salınımında bir artış vardır. RVM' ye benzer şekilde, ikinci asidik salın enjeksiyonuna yanıt olarak glisin azalır. Bu nedenle, RVM' de olduğu gibi, oluşan değişiklikler hiperaljezi gelişimini tetikleyebilir. FM' li kişilerde nosiseptif girdinin anormal şekilde işlenmesinde, çeşitli kortikal alanları içeren görüntüleme çalışmalarından elde edilen kanıtlara rağmen, bu modeldeki kortikal bölgeler hakkında çok az şey bilinmektedir [14].

Bu model kullanılarak yapılan çalışmalarda von frey testi ve davranış testlerinden (yükseltilmiş labirent testi, açık alan testi, sükröz tüketim testi, sükröz tercih testi, zorlu yüzme testi) yararlanılmaktadır [85].

Bu model kullanılarak yapılan çalışmalarda, hiperaljezinin uzun süre devam etmesi için intramüsküler salın enjeksiyonlarının 3-4 kez tekrarlanması gerekmektedir. Ayrıca bu modelde, FM' de görülen yorgunluk veya uyku bozukluğu belirtileri olup olmadığı açık değildir; fakat depresyon ve anksiyete indüklenebilmektedir [14].

1.1.3.2.1.2. Akut İnflamatuvar Hasar Oluşturularak veya Mediatör Kullanılarak İndüklenen Ağrı Modeli

Hiperaleji düzeldikten sonra, aynı kas içine enjekte edilen PGE2, en az 14 gün süren bir kas hiperalejisi oluşturur. Benzer şekilde, arkadaki patiyeye intradermal olarak enjekte edilen karajenan, sıçanlarda 4 saatten daha az süren bir hiperalejiye sebep olur. Bu modelde hiperalejinin sürdürülmesi periferik nosiseptörleri de içerir. Hiperaleji, rapamisin veya kordisepin kas içine enjekte edilerek nosiseptrn periferik terminalindeki translasyonunun inhibisyonu yoluyla tersine çevrilir [14].

İnflamasyon geliştirilen hayvanlarda, PGE2 kaynaklı hiperaleji, siklik nükleotidlerin adenosin metabolizmasını bloke eden enzim inhibitörlerinin enjekte edilmesi ve A1 adenosin reseptörlerinin blokajı ile bloke edilir. Bu nedenle, adenosinin aktivasyonu ile ilişkili olan nosiseptrlerdeki değişiklikler hiperalejinin uzun süre devam etmesini sağlayabilir [14].

Bu modelde hiperaleji en az 2 hafta sürmektedir. Fakat ne kadar süre boyunca devam edeceği belirsizdir [14].

1.1.3.2.1.3. Kas Yorgunluğu Arttırılarak İndüklenen Ağrı Modeli

Bu modelde kas yorgunluğu, sıçanların 2 saat boyunca bir koşu bandında koşturulması veya kasın doğrudan elektriksel stimülasyonu ile oluşturulur. Kas yorgunluğunun devam etmesi için daha sonra iki kere kas içine salin (pH 5,0) enjeksiyonu veya bir kere kas içine %0,03 karajenan enjeksiyonu yapılır. Bu uygulamalardan sonra kutanöz hiperaleji gelişir. Bu modelde hayvanlarda kas hasarı oluşmaz; hayvanların laktat, pCO2, pO2, kreatinin kinaz, fosfat miktarlarında değişiklik yoktur. Ayrıca, bu modelde, dişi farelerde östrojene bağlı olarak erkek farelere kıyasla artmış hiperaleji görülür ve daha uzun sürer. Fakat 24 saat sonra iki cinsiyette de benzer oranda hiperaleji gelişir. Bu modelde gelişen hiperaleji 7 gün (erkek) ila 35 gün (kadın) arasında sürmektedir. Kas yorgunluğunun (FM' li kişilerde gözlemlendiği gibi), düşük yoğunluklu kas hakaretinin ürettiği hiperalejiyi arttırabileceği açıktır. Bu modelde oluşan kas yorgunluğunun, FM' li kişilerde görülen yorgunluk belirtileri ile nasıl bir ilişkisi olduğu bilinmemektedir [14].

1.1.3.2.2. Stres Oluşturularak Geliştirilen Ağrı Modeli

1.1.3.2.2.1. Soğuk Stres ile Oluşturulan Ağrı Modeli

Soğuk stres modeli, kronik yaygın ağrı semptomlarını taklit etmek için kullanılan bir modeldir. Bu modelde fareler 3 gün, gece boyunca soğuk bir odada (-3 ila +4 ° C) tutulur ve gün boyunca her 30 dakikada bir normal oda sıcaklığına (24 ° C) sahip bir

odaya taşınarak, dönüşümlü olarak sıcaklık değişimine maruz bırakılır. Kas hiperaljezisi, tekrarlanan soğuk stresten sonra en az 3 hafta sürer. Kutanöz hiperaljezi, - 3 ° C gibi düşük sıcaklıklara maruz kalınca oluşur. Bu modelin birçok avantajı bulunmaktadır. Çünkü hiperaljezinin oluşması için 3 gün gibi kısa bir süre yeterlidir ve deneyde buzdolabı dışında bir malzemeye ihtiyaç yoktur [14].

Soğuk strese bağlı miyaljide supraspinal ve spinal nosiseptif işleyiş değişmiştir. Supraspinal bölgede, soğuk stres kaynaklı bir bozulma bildirilmiştir. Hipotalamus, talamus, orta beyin ve pons ile medulla oblongata gibi supraspinal bölgelerde art arda soğuk stres uygulanmış sıçanlarda, hem 5-HT hem de 5-HIAA seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Soğuk stres kaynaklı hiperaljezi, P maddesi, CGRP, NMDA-glutamat reseptörleri ve nörokinin-1 reseptörlerinin spinal blokajı; antikonvülsan ve antidepresan ilaçlar ile azaltılır [14].

Bu modelde hiperaljezi en az 3 hafta sürmektedir. Fakat ne kadar süre boyunca devam edeceği belirsizdir. Ayrıca bu modelde, FM' de görülen anksiyete ve depresyon benzeri davranışların gelişip gelişmediğinin belirsiz olduğu söylenmiştir [14].

1.1.3.2.2.2. Ses Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli

Bu modelde, hayvanlar 4 gün boyunca (1., 3. ve 4. günlerde) ses stresine maruz bırakılır. Hayvanlar, 4 saf ton (5, 11, 15 ve 19 kHz) yayan bir hoparlörden 25 cm uzağa yerleştirilmiş bir kafese yerleştirilir. Genlikler, her dakika rastgele zamanlarda 20-110 dB seviyesinden bağımsız olarak zaman içinde değişir ve 5-10 saniye sürer. Ses stresinin sıçanlarda tek başına mekanik duyarlılık üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Bununla birlikte, lokal PGE2 veya epinefrin enjeksiyonlarına yanıt olarak bir artış ve daha uzun süreli kutanöz hiperaljezi geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca, ses stresine maruz kalan hayvanlarda intraplantar PGE2 enjeksiyonu sonrası masseter kasının viseral duyarlılığında ve hiperaljezisinde bir artış gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda hayvanların, yükseltilmiş artı şekilli labirent testinde anksiyete indeksinin arttığı; bunun da hayvanların endişe içerisinde olduğunu gösterdiği bildirilmiştir [14].

Ses stresine tekrar tekrar maruz kalmak, adrenal medullada katekolamin sentezleyen enzimlerin uzun süreli artmış aktivitesine yol açar. Bu durum, ses stresine son maruz kaldıktan sonra en az 28 gün boyunca plazma epinefrin seviyelerinin artmasına neden olur. Ses stresinden sonra, iskelet kasına enjekte edilen lipopolisakkarit, uzun süreli mekanik hiperaljezinin gelişmesine sebep olur. Yapılan araştırmalar sonucu, primer

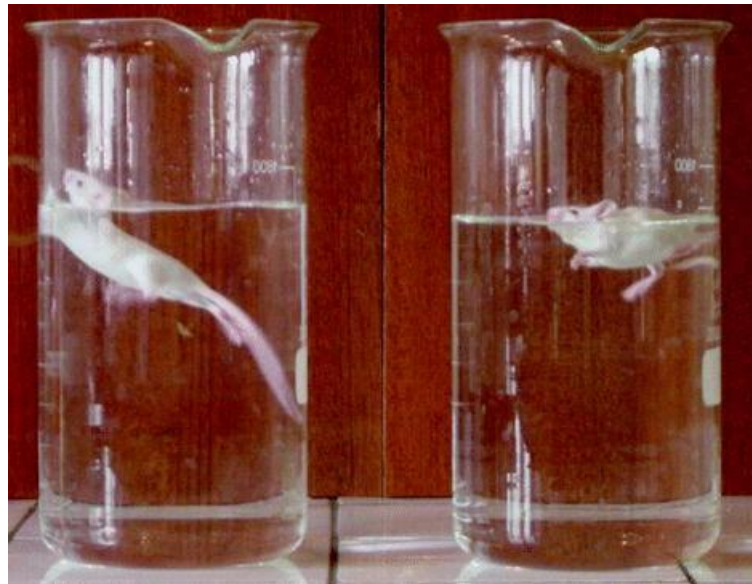
afferent nöronlarda IL-6 reseptörünün ekspresyonunu azaltmak için antisens oligodeoksinükleotid ile tedavinin, stresli sıçanlarda lipopolisakkarit kaynaklı hiperaljeziyi bloke ettiği; ancak stresli olmayan sıçanlarda aynı etkinin oluşmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, sitokinlerdeki ve HPA eksenindeki değişiklikler, hiperaljezinin strese bağlı olarak artmasını engelleyebilir [14].

Ses stresi uygulanan sıçanlarda bradikinin kaynaklı hiperaljezi önemli ölçüde artmıştır; PGE2 kaynaklı hiperaljezi ses stresinden önemli ölçüde etkilenmemiştir [86].

1.1.3.2.2.3. Zorunlu Yüzme Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli

Zorunlu yüzme stresi modelinde, sıçanlar 3 gün boyunca günde 10-20 dakika, oda sıcaklığındaki suda yüzmeye zorlanır. Hayvanlar termal uyarana karşı hiperaljezi geliştirir; kavrama kuvvetinde (en az 9 gün) azalma ve inflamatuvar uyarılara (formalin ve karajenan) karşı artmış bir duyarlılık görülür. Ayrıca, anksiyodepresif davranışlar gözlemlenir [14]. Zorunlu yüzme stresi ile oluşturulan ağrı modeli örneği şekil 1.8' de gösterilmiştir.

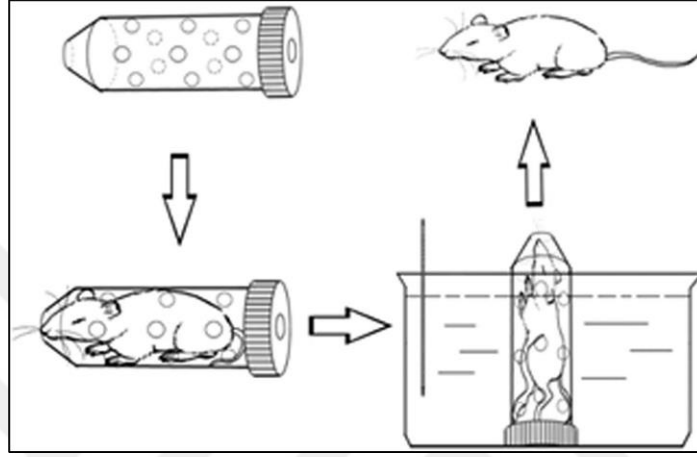
Bu modelde, periferik ve supraspinal nosiseptif yollarda değişiklikler olup olmadığının, modelin indüksiyonunda cinsiyet farklılıkları olup olmadığının veya daha farklı semptomları ortaya çıkarıp çıkarmadığının; termal uyarılara olduğu kadar mekanik uyarılara karşı da hiperaljezi gelişip gelişmediğinin belirsiz olduğu söylenmiştir [14].



Şekil 1.8. Zorunlu Yüzme Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli [87].

1.1.3.2.2.4. Kısıtlama Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli

Bu modelde, sıçanların hareket etmesi plastik tüplere yerleştirilerek engellenir (günde 1-2 saat, 6 hafta boyunca). Bu hayvanlar, 6 haftalık stres boyunca mekanik, sıcak ve soğuk uyaranlara karşı hiperaljezi belirtileri ve formaline karşı artmış duyarlılık gösterir [14]. Kısıtlama stresi ile oluşturulan ağrı modeli örneği şekil 1.9' da gösterilmiştir.



Şekil 1.9. Kısıtlama Stresi ile Oluşturulan Ağrı Modeli [89].

1.1.3.2.3. Biyojenik Aminleri Tüketerek Oluşturulan Ağrı Modeli

Bu hayvan modelinde biyojenik aminler, reserpin kullanılarak tüketilir. Tekrarlanan reserpin uygulaması (günde bir kez, art arda üç gün boyunca deri altından 1 mg/kg), hem erkek hem de dişi sıçanlarda en az 1 hafta boyunca devam eden uzun süreli yaygın kas ve kutanöz hiperaljeziye neden olur. Bu uygulama omurilik, talamus ve prefrontal korteksteki biyojenik aminlerin (dopamin, norepinefrin ve serotonin) miktarının azalmasına sebep olur [14]. Ayrıca reserpin ile indüklenen FM modelinde, sıçanlarda depresyon benzeri duyuşsal bozukluklar görülmektedir [9].

Reserpine bağlı hiperaljezi; antikonvülsanlar, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri ve dopamin agonist ilaçların uygulanmasıyla azalır. Ancak non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) tarafından azaltılamaz. Lorcaserin, 5-HT_{2C} Reseptör Agonisti (YM348) ve vabicaserin 5-HT reseptörü 2C (5HT_{2C}) agonistleridir. Bunlar, reserpin tarafından indüklenen hiperaljeziyi tersine çevirir [14].

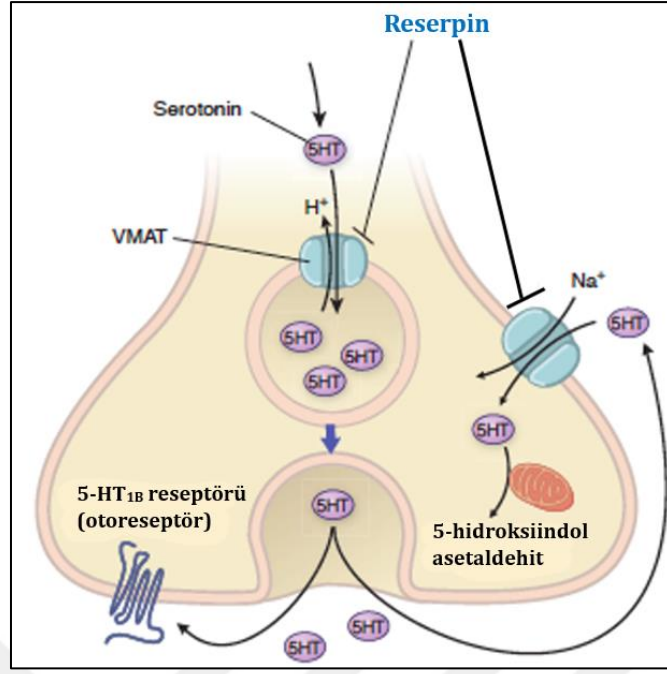
1.1.3.2.3.1. Reserpin ile İndüklenmiş Fibromiyalji Modeli

Reserpin, bir Hint tırmanıcı çalısı olan *Rauvolfia serpentina* köklerinden ekstrakte

edilen bir indol alkaloididir. Reserpin, 1955' ten beri Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayına sahiptir ve klinik uygulamada hipertansiyonu tedavi etmek için geliştirilen ilk ajanlardan biridir. Reserpin tek başına reçete edilebilir; Çin' de 40 yılı aşkın bir süredir yaygın olarak kullanılan reserpin-hidroklorotiyazid gibi bir vazodilatör ile veya tiyazid diüretik ile kombine edilebilir [90].

1960' larda raporlar depresyonun, reserpin tedavisinin monoamin tüketici aktivitesi ile ilişkili olduğunu ve daha sonra nörokimyasal bir depresyon modelinin geliştirildiğini göstermiştir. Reserpinin tarihsel olarak başka kullanımları olmuştur; daha önce şizofreni ve geç diskineziyi tedavi etmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, şu anda bu endikasyonlar için klinik uygulamada değildir [90].

Reserpin, adrenerjik alım inhibitörü olarak işlev görerek sempatolitik bir ajan ve antihipertansif ilaç olarak işlev görür [90]. Reserpin uygulaması, merkezi ağrı işlemede yer alan omurilik, talamus ve prefrontal kortekste biyojenik amin miktarını azaltır [9]. Reserpin, dopamin ve norepinefrin gibi katekolaminlerin depo veziküllerine bağlanır. Spesifik olarak, adrenerjik nörotransmisyon yolundaki veziküler monoamin taşıyıcı 2' yi (VMAT2) geri dönüşümsüz olarak bloke eder. Katekolamin pompalarının inhibisyonu, serotonin, norepinefrin ve dopaminin presinaptik depolama veziküllerine alınmasının engellenmesine neden olur. Bu etki daha sonra periferik ve merkezi sinaplardan sitoplazmik monoamin oksidaz tarafından tükenmelerine yol açar. Reserpinin FM' yi indükleme mekanizması şekil 1.10' da gösterilmiştir. Reserpin yağda çözünür, bu nedenle kan-beyin bariyerini geçebilir ve sinir sisteminin aktivitesini yavaşlatabilir, bu da kalp atış hızının azalmasına, kalp debisinin azalmasına, periferik direncin azalmasına ve kan basıncının düşmesine neden olabilir. Ana efektör bölgeler kardiyovasküler sistem, MSS ve gastrointestinal sistemdir [90].



Şekil 1.10. Reserpinin Fibromiyaljiyi İndükleme Mekanizması [176].

Bir çalışmada sıçanlarda (200-250 gr ağırlığında erkek Sprague–Dawley) FM oluşturmak için reserpin, art arda 3 gün boyunca günde bir kez deri altından 1 mg/kg olacak şekilde sıçanlara uygulanmıştır. Reserpin uygulamasından önce sıçanlar tartılmış; reserpin, 1,5 ml' lik bir mikrotüpe aktarılmış ve glisial asetik asit içinde sonikasyon yöntemiyle çözülmüştür. Bu çözelti, bir test tüpünde damıtılmış su ile seyreltilmiş ve sonuç olarak %0,5 asetik asit içinde 1 mg/ml reserpin konsantrasyonu elde edilmiştir [28]. Bir başka çalışmada da, 200-230 gr ağırlığında erkek Sprague-Dawley sıçanlarına reserpin, art arda 3 gün boyunca günde bir kez deri altından 1 mg/kg olacak şekilde uygulanarak FM indüklenmiştir. Uygulamadan önce reserpin, %0,5 asetik asit ile damıtılmış suda çözülmüştür [91].

Sıçanlara reserpin enjeksiyonu yapıldıktan sonra, bu hayvanlarda FM' nin gelişip gelişmediğini anlamak için bazı testlere/ölçeklere gerek duyulmaktadır. Bu testlerden/ölçeklerden bazıları şu şekildedir: yüz buruşturma ölçeği (RGS), kuyruk hareketi testi, hot plate testi, zorlu yüzme testi, yükseltilmiş artı labirent testi ve eğik düzlem testi [7, 8].

Yüz ifadesinin derecelendirilmesi için bir metodoloji olan RGS, hayvanlarda spontan ağrıyı ölçmek için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hayvanlardaki tepkiler oldukça kısa ömürlü olduğu için inceleme dikkatli yapılmalıdır. Bu ölçme işlemi uygulanan

sıçanlarda, göz çevresini buruşturma, burun/yanak düzleştirme ve kulak ile bıyık özelliklerinde meydana gelen değişiklikler belirli bir süre boyunca ölçülür. Gözlem aracı olarak yüksek çözünürlüklü kamera kullanılır. Enjeksiyon öncesi ve sonrası video çekimi yapılır; fotoğraf çekilir. Çekilen fotoğraflar, sıçanların göz çevresini buruşturma, burun/yanak düzleştirme ve kulak ile bıyık özelliklerinde meydana gelen değişiklikler derecelendirilerek sınıflandırılır. Yüz ifadelerinin belirlenebilmesi için ön deneyler yapılarak, yüz ifadesi tablosu oluşturulur. Böylece, sıçanın yüzünü buruşturma derecesi arttıkça, sıçanda o kadar fazla ağrı olduğu anlaşılır [7].

Termal stimülasyonu ölçmek için kuyruk hareketi ve hot plate testi yapılır. Bu testlerde hayvanlar, $55 \text{ }^{\circ} \text{C} \pm 1$ sıcaklıkta bir plakaya yerleştirilir. Hayvanların sıcak plakaya yerleştirilme süreleri ve arka patinin yalanması, sallanması, kuyruğun hızlıca hareket ettirilmesi veya sıçanın sıçraması gibi çeşitli olaylar yanıt gecikmesi olarak kaydedilir. Bu olayların süresindeki herhangi bir azalma, FM' yi ifade etmektedir. Reserpin sebebiyle sıçanlarda pati çekme eşiği azalır (duyarlılık artar) ve sıçan daha hızlı bir şekilde patisini sıcak zeminden çeker [8].

Eğik düzlem testi ise mekanik stimülasyonu ölçmek için kullanılır. Bu testte, Randall Selitto aparatından yararlanır. Sıçanlar belli bir açıda duran eğik düzleme yerleştirilir ve bu eğimde kalma kabiliyetleri gözlemlenir. FM oluşmuş sıçanların eğik düzlemde dengede kalma kabiliyetleri azalmaktadır [8].

Depresif aktiviteyi ölçmek için kullanılan zorlu yüzme testinde hayvanlar, testten bir gün önce belirli bir süre boyunca plastik bir tankta tutulur. 24 saat sonra test başlar. Hareketsizlik süresindeki değişim, gruplara ilaç verildikten sonra hesaplanır. FM gelişen sıçanlarda hareketsizlik süresi daha fazladır [8].

Hayvanların nörolojik anksiyete ve motor davranışlarını değerlendirmek için ise yükseltilmiş artı labirent testi yapılır. Dört koldan oluşan yükseltilmiş artı labirent, iki kolu birbirine zıt olacak şekilde düzenlenir. Bu testte sıçanların, labirentin açık kollarında geçirdikleri zaman ölçülür. Açık kollarda geçirilen zamanda bir azalma olması, sıçanın anksiyete, depresyon benzeri davranışlar geliştirdiğini; dolayısıyla hayvanda FM geliştiğini göstermektedir [8].

Oral yoldan verilen reserpin hızla emilir ve yaklaşık 2 saat sonra en yüksek konsantrasyon seviyesine ulaşır. Reserpin, yaklaşık %50-70 arasında bir biyoyararlanıma ve 11,5 günlük bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Reserpinin üst

dozaj sınırının ötesinde uygulanması, MSS depresyonuna, bradikardiye, hipotansiyona, uyuşukluğa ve komaya yol açabilir [90].

2. MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI

Tez çalışmamız için deney düzeneklerinin hazırlanması, gerekli malzemelerin temini, deney hayvanlarımızın yetiştirilmesi, beslenmesi ve bakımı, uygulamanın deneyin yapılması ve sonlandırılması aşamasına kadar gelen bütün basamaklar Aralık (2023)-Şubat (2024) tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DÜDAM) gerçekleştirilmiştir.

Deney hayvanları olarak 2-3 aylık, 230 ± 30 gr ağırlığında 35 adet wistar albino cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Bu sıçanlar, DÜDAM'dan temin edilmiştir. Deney öncesinde sıçanlar özel odalarda, ısıyı sabit tutmak için 21 ± 2 ° C'lik kontrollü bir ortamda tutulmuştur. Ayrıca, ışık döngüsü 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık şeklinde düzenlenmiştir. Nem seviyesi ise yaklaşık olarak $\%60 \pm 5$ olarak ayarlanmıştır. Bu optimal koşullar, sıçanların sağlıklı bir şekilde yetişmelerini ve deney boyunca stabilize bir çevrede bulunmalarını sağlamak amacıyla uygulanmıştır.

Deney süresince sıçanların beslenmesi ve su alımları, deneyin uygulandığı 9 gün boyunca serbest bırakılmıştır. Sıçanlara, standart bir laboratuvar diyeti ve temiz su sürekli olarak sağlanmıştır. Ayrıca, sıçanların genel sağlıklarını ve refahlarını izlemek için düzenli olarak gözlem yapılmış ve gerekli bakım önlemleri alınmıştır. Deneyin gerçekleştirildiği süre boyunca, etik kurallara uyulması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, tez çalışmamız ve deneyimiz için gerekli etik kurul izni, 20.10.2022 tarihli Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2022/10/02 karar no'lu belgesiyle alınmıştır (EK-1). Etik kurul izni, deneyin hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmesiyle ilgili etik standartların ve kuralların takip edildiğini göstermektedir. Bu aşamaların tamamı, titizlikle gerçekleştirilmiştir ve deneyin doğru ve güvenilir sonuçlar üretmesini sağlamak için gereken özen gösterilmiştir.

2.2. DENEY GRUPLARI

Çizelge 2.1. Deney Grupları, Verilen Maddeler ve Dozları

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Doz	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Kontrol (K)	Salin	1 ml/kg	Subkutan	7
2	Fibromiyalji (FM)	Reserpin (R)	1 ml/kg	Subkutan	7
3	FM+acve çekirdeği tozu (ÇT)	Reserpin(R)+ÇT	1 ml/kg (R)+ 0,5 gr/kg (ÇT)	Subkutan (R)+gavaj (ÇT)	7
4	FM+acve meyvesi (M)	Reserpin(R)+M	1 ml/kg (R)+ 0,5 gr/kg (M)	Subkutan (R)+gavaj (M)	7
5	FM+acve çekirdek tozu ve meyve karışımı (MIX)	Reserpin(R)+MIX	1 ml/kg (R)+0,5 gr/kg (MIX)	Subkutan (R)+gavaj (MIX)	7



Şekil 2.1. Deney Grupları.

2.3. DENEY PROSEDÜRÜ

Sıçanlarda FM modeli oluşturmak için deneyin ilk üç günü subkutan (s.c.) yoldan 1 ml/kg (216 mg/kg dozda) reserpin enjeksiyonu yapılması gerekmektedir [151]. Deneye başlamadan önce sıçan sayısı ve dozları hesaplanarak 21,6 mg/ml reserpin stok solüsyonu hazırlanmıştır. Reserpin tozuyla çözelti hazırlamak için 360 ml seyreltilmiş glasiyel asetik asit kullanılmıştır. Glasiyel asetik asidi seyreltme işlemi için ise 18 ml glasiyel asetik asit ve 342 ml distile su kullanılmıştır. 216 mg reserpin tozu, 360 ml seyreltilmiş glasiyel asetik asit içinde çözülmüş ve sonuç olarak 21,6 mg/ml reserpin stok solüsyonu elde edilmiştir [157].

Acve hurmasının meyve kısmı herhangi bir ısıl işlem görmeden blenderda çekilmiştir. Çekirdeği ise 30 ° C' lik oda sıcaklığındaki fırında kurutulmuş ve daha sonra blenderda çekilerek toz haline getirilmiştir (Şekil 2.3). Bu işlemler deneyden 3 gün önce gerçekleştirilmiş ve elde edilen acve hurması materyallerinin bozulmaması için bu materyaller deney gününe kadar +4 ° C' lik buzdolabında saklanmıştır [103]. Acve hurması karışımları her deney günü, günlük olarak hazırlanmıştır; FM + ÇT grubundaki her sıçana günlük olarak 0,1 gr çekirdek tozu 0,5 ml suda çözülerek oral yolla verilecek şekilde, toplam 7 sıçan için karışım hazırlanmıştır [40, 160, 161]. FM + M grubundaki her sıçana günlük olarak 0,1 gr acve meyvesi 0,5 ml suda çözülerek oral yolla verilecek şekilde, toplam 7 sıçan için karışım hazırlanmıştır. FM + MIX grubundaki her sıçana günlük 0,1 gr (0,05 gr çekirdek tozu + 0,05 gr meyve kısmı karıştırılarak) çekirdek tozu + meyve kısmı 0,5 ml suda çözülerek oral yolla verilecek şekilde, toplam 7 sıçan için karışım hazırlanmıştır [160, 161].



Şekil 2.2. Acve Hurmasının Meyve Kısmı (Sol); Acve Hurmasının Çekirdeklerinin Meyve Kısmından Ayrılmış Hali (Sağ).



Şekil 2.3. Acve Hurmasının Meyve Kısmının Blenderda Çekilmiş Hali (Sol); Acve Hurmasının Çekirdeklerinin Öğütülmüş Hali (Sağ).

2.3.1. Kontrol Grubu (K)

Deneyin ilk üç günü boyunca erken saatlerde, K grubundaki sıçanların her birine s.c. yoldan, 1 ml/kg dozda, 0,2 ml hacimde salin uygulanmıştır [7, 14, 15]. Dördüncü gün saat yine erken saatlerde, K grubundaki sıçanlar tek tek hot plate cihazına alınmış ve pati çekme süreleri ölçülerek, normal pati çekme süresi belirlenmiştir [91, 149, 150]. K grubundaki sıçanlar, geri kalan 6 gün boyunca (dördüncü gün de dahil) normal yem ve su ile beslenmiş ve deneyin son gününe kadar başka bir işleme tabi tutulmamıştır.

Deneyin sonunda hayvanların kanları alınmadan önce gerekli dozlar hesaplanmış ve anestezi için ketamin/ksilazin anestezikleri 90/10 mg/kg olarak kullanılmıştır. Bu anestezikler belirli bir oranda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır. Her bir sıçanın tam anestezi etkisi gösterdiğine emin olunduktan sonra, kardiyak punktur yöntemiyle 5 ml oranında kan örnekleri alınmıştır (Şekil 2.13). Ardından sıçanların her birinin, biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere, böbrek, beyin ve karaciğerleri alınmış ve kilitli poşetlere konarak -80 ° C' lik dondurucuda saklanmıştır. Ardından sıçanlara, servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.

2.3.2. Fibromiyalji Grubu (FM)

Deneyin ilk üç günü boyunca erken saatlerde, FM grubundaki sıçanların her birine s.c. yoldan 1 ml/kg (216 mg/kg dozda), 0,2 ml hacimde reserpin solüsyonu uygulanmıştır [7, 14, 15]. Dördüncü gün yine erken saatlerde, FM grubundaki sıçanlar tek tek hot plate

cihazına alınmış ve pati çekme süreleri ölçülmüştür. Hayvanlardaki pati çekme süreleri, K grubundaki pati çekme süreleri (normal pati çekme süresi) ile karşılaştırılmış ve bu süredeki azalma FM olarak kabul edilmiştir [91, 149, 150]. FM grubundaki sıçanlar, geri kalan 6 gün boyunca (dördüncü gün de dahil) normal yem ve su ile beslenmiş ve deneyin son gününe kadar başka bir işleme tabi tutulmamıştır.

Deneyin sonunda hayvanların kanları alınmadan önce gerekli dozlar hesaplanmış ve anestezi için ketamin/ksilazin anestezikleri 90/10 mg/kg olarak kullanılmıştır. Bu anestezikler belirli bir oranda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır. Her bir sıçanın tam anestezi etkisi gösterdiğine emin olunduktan sonra, kardiyak punktur yöntemiyle 5 ml oranında kan örnekleri alınmıştır (Şekil 2.13). Ardından sıçanların her birinin, biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere, böbrek, beyin ve karaciğerleri alınmış ve kilitli poşetlere konarak -80 ° C' lik dondurucuda saklanmıştır. Ardından sıçanlara, servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.

2.3.3. Fibromiyalji + Acve Çekirdeği Tozu Grubu (FM + ÇT)

Deneyin ilk üç günü boyunca erken saatlerde, FM + ÇT grubundaki sıçanların her birine s.c. yoldan 1 ml/kg (216 mg/kg dozda), 0,2 ml hacimde reserpin solüsyonu uygulanmıştır [7, 14, 15]. Dördüncü gün, FM + ÇT grubundaki bütün sıçanlara, normal diyetlerine ek olarak, her gün aynı saatlerde, günde bir kez olacak şekilde gavaj yoluyla 0,5 g/kg acve çekirdek tozu verilmiştir. Bu işlem (dördüncü gün de dahil) toplam 6 gün boyunca, aynı şekilde uygulanmıştır.

Deneyin sonunda hayvanların kanları alınmadan önce gerekli dozlar hesaplanmış ve anestezi için ketamin/ksilazin anestezikleri 90/10 mg/kg olarak kullanılmıştır. Bu anestezikler belirli bir oranda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır. Her bir sıçanın tam anestezi etkisi gösterdiğine emin olunduktan sonra, kardiyak punktur yöntemiyle 5 ml oranında kan örnekleri alınmıştır (Şekil 2.13). Ardından sıçanların her birinin, biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere, böbrek, beyin ve karaciğerleri alınmış ve kilitli poşetlere konarak -80 ° C' lik dondurucuda saklanmıştır. Ardından sıçanlara, servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.

2.3.4. Fibromiyalji + Meyve Grubu (FM + M)

Deneyin ilk üç günü boyunca erken saatlerde, FM + M grubundaki sıçanların her birine s.c. yoldan 1 ml/kg (216 mg/kg dozda), 0,2 ml hacimde reserpin solüsyonu

uygulanmıştır [7, 14, 15]. Dördüncü gün, FM + M grubundaki bütün sıçanlara, normal diyetlerine ek olarak, her gün aynı saatlerde, günde bir kez olacak şekilde gavaj yoluyla 0,5 g/kg acve hurmasının meyve kısmı verilmiştir. Bu işlem (dördüncü gün de dahil) toplam 6 gün boyunca, aynı şekilde uygulanmıştır.

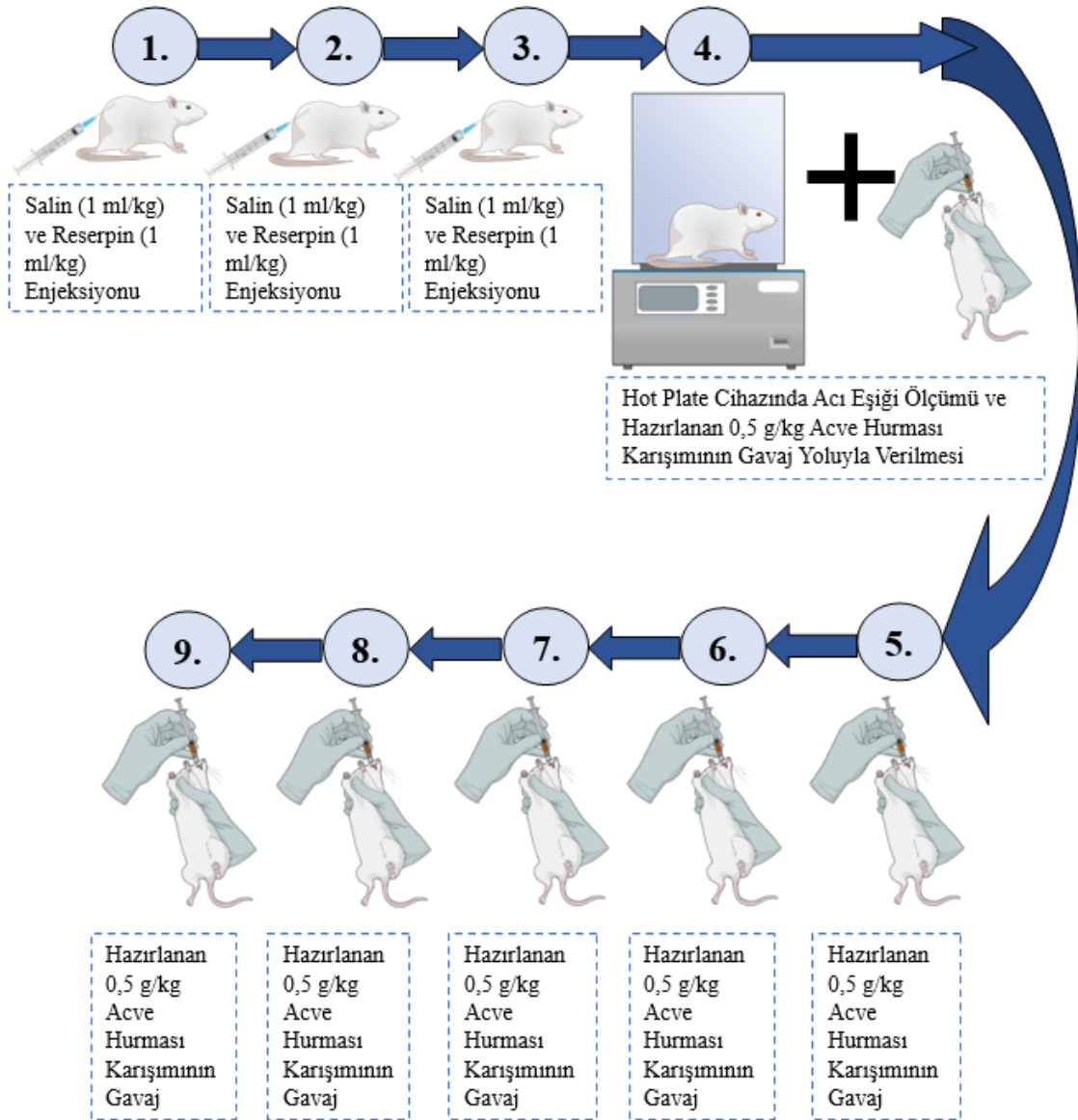
Deneyin sonunda hayvanların kanları alınmadan önce gerekli dozlar hesaplanmış ve anestezi için ketamin/ksilazin anestezikleri 90/10 mg/kg olarak kullanılmıştır. Bu anestezikler belirli bir oranda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır. Her bir sıçanın tam anestezi etkisi gösterdiğine emin olunduktan sonra, kardiyak punktur yöntemiyle 5 ml oranında kan örnekleri alınmıştır (Şekil 2.13). Ardından sıçanların her birinin, biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere, böbrek, beyin ve karaciğerleri alınmış ve kilitli poşetlere konarak -80 ° C' lik dondurucuda saklanmıştır. Ardından sıçanlara, servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.

2.3.5. Fibromiyalji + Çekirdek tozu ile Meyve Karışımı Grubu (FM + MIX)

Deneyin ilk üç günü boyunca erken saatlerde, FM + MIX grubundaki sıçanların her birine s.c. yoldan 1 ml/kg (216 mg/kg dozda), 0,2 ml hacimde reserpin solüsyonu uygulanmıştır [7, 14, 15]. Dördüncü gün, FM + MIX grubundaki bütün sıçanlara, normal diyetlerine ek olarak, her gün aynı saatlerde, günde bir kez olacak şekilde gavaj yoluyla 0,5 g/kg acve hurmasının meyve kısmı ve çekirdek tozunun karıştırılması ile elde edilen karışımdan verilmiştir. Bu işlem (dördüncü gün de dahil) toplam 6 gün boyunca, aynı şekilde uygulanmıştır.

Deneyin sonunda hayvanların kanları alınmadan önce gerekli dozlar hesaplanmış ve anestezi için ketamin/ksilazin anestezikleri 90/10 mg/kg olarak kullanılmıştır. Bu anestezikler belirli bir oranda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır. Her bir sıçanın tam anestezi etkisi gösterdiğine emin olunduktan sonra, kardiyak punktur yöntemiyle 5 ml oranında kan örnekleri alınmıştır (Şekil 2.13). Ardından sıçanların her birinin, biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere, böbrek, beyin ve karaciğerleri alınmış ve kilitli poşetlere konarak -80 ° C' lik dondurucuda saklanmıştır. Ardından sıçanlara, servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.

2.3.6. Uygulama



Şekil 2.4. Sıçanlara Dokuz Gün Boyunca Uygulanan İşlemlerin Şematik Gösterimi.

Birinci gün bütün gruplardaki sıçanlar tek tek tartılıp, kilolarının ortalaması (200 gr) alınmıştır. Böylece enjekte edilecek reserpin solüsyonunun ve salinin miktarı belirlenmiştir. Ardından FM, FM + ÇT, FM + M ve FM + MIX gruplarındaki toplam 21 sıçanın her birine tek tek, 1 ml/kg (216 mg/kg dozda), 0,2 ml hacimde reserpin solüsyonu s.c. yoldan uygulanmıştır (Şekil 2.5). K grubundaki 7 sıçanın her birine tek tek, 1 ml/kg dozda, 0,2 ml hacimde salin, s.c. yoldan uygulanmıştır [7, 14, 15].



Şekil 2.5. Sıçanlara Subkutan Yoldan Reserpin Uygulanması İşlemi.

İkinci gün, uygulama işlemine başlamadan önce bütün gruptaki sıçanların sağlık durumları kontrol edilmiştir. Kontrol sırasında, FM + ÇT grubundaki sıçanların dördünde, enjeksiyon bölgelerinde yara oluştuğu tespit edilmiştir (Şekil 2.6). Bu durumun, bazı sıçanların reserpin solüsyonuna daha duyarlı oluşundan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Diğer grupta yara oluşumuna rastlanmamıştır. FM, FM + ÇT, FM + M ve FM + MIX gruplarındaki toplam 21 sıçanın her birine tek tek, 1 ml/kg (216 mg/kg dozda), 0,2 ml hacimde reserpin solüsyonu s.c. yoldan uygulanmıştır [7, 14, 15]. Reserpin enjeksiyonundan sonra, reserpin solüsyonu uygulanan grupta duyarlılıkta artış, gözleri kısma, su/yem tüketiminde azalma ve daha az hareketlilik gibi davranışlar gözlemlenmiştir (Şekil 2.7 ve Şekil 2.8). Gözlemlenen bu davranış değişiklikleri, reserpinle indüklenen FM sıçan modeli için belirteç kabul edilmektedir [7, 8, 9, 85]. K grubundaki 7 sıçanın her birine tek tek, 1 ml/mg (216 mg/kg dozda), 0,2 ml hacimde salin, s.c. yoldan uygulanmıştır [7, 14, 15]. K grubundaki sıçanlarda, salin uygulamasından sonra herhangi bir davranış değişikliği gözlemlenmemiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.6. FM + ÇT Grubundaki Sıçanlardan Birinde Reserpin Uygulanması Sebebiyle Oluşmuş Yara.



Şekil 2.7. Reserpin Solüsyonu Uygulanan Gruptaki Bir Sıçanda Göz Kısmı Davranışı.



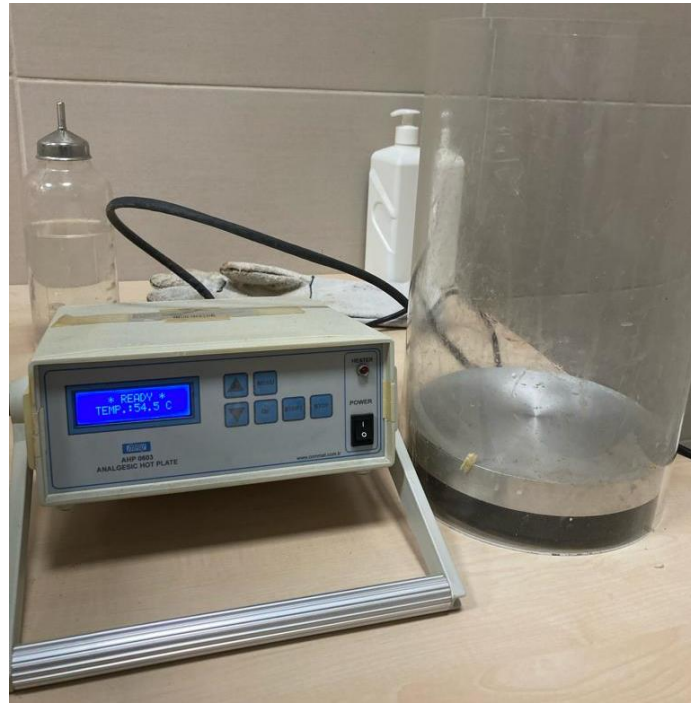
Şekil 2.8. Kontrol Grubu (Üstteki Kafes) ve Reserpin Solüsyonu Uygulanan FM + M Grubu (Alttaki Kafes) Arasındaki Mobilizasyon Farkı.



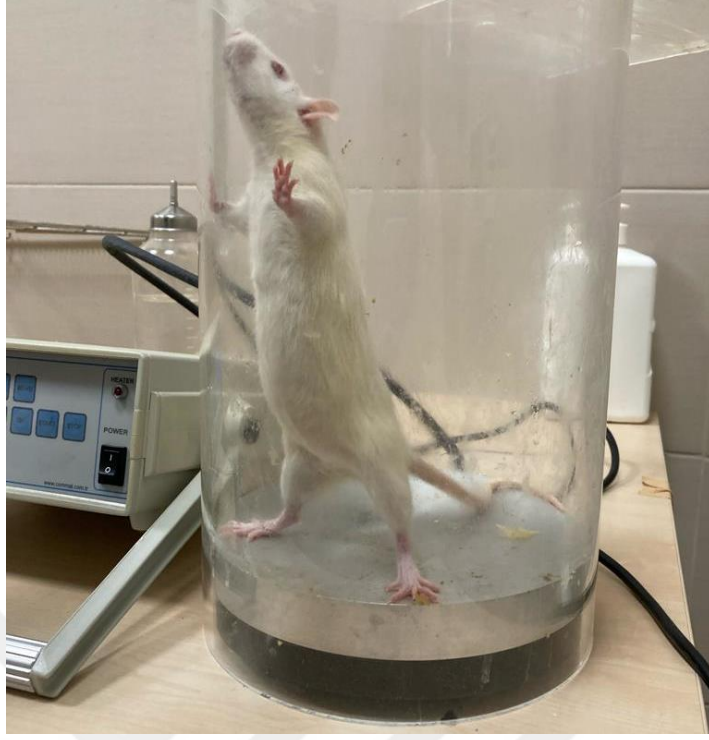
Şekil 2.9. Davranış Değişikliği Gözlemlenmeyen, Kontrol Grubundaki Bir Sıçan.

Üçüncü gün FM, FM + ÇT, FM + M ve FM + MIX gruplarındaki toplam 21 sıçanın her birine tek tek, 1 ml/kg (216 mg/kg dozda), 0,2 ml hacimde reserpin solüsyonu s.c. yoldan uygulanmıştır [7, 14, 15]. Reserpin solüsyonu enjekte edilen gruplardaki sıçanlarda, bir önceki gün gözlenen davranış değişiklikleri (duyarlılık, hareketlilikte azalma, su/yem tüketiminde azalma ve göz kısıma) bugün de gözlemlenmiştir. K grubundaki 7 sıçanın her birine tek tek, 1 ml/kg dozda, 0,2 ml hacimde salin, s.c. yoldan uygulanmıştır [7, 14, 15]. K grubundaki sıçanlarda davranış değişikliği gözlemlenmemiştir.

Dördüncü gün Kontrol ve FM grubundaki sıçanlar, 55 ° C ± 1 sıcaklıktaki hot plate cihazının plaka kısmına tek tek yerleştirilmiş ve pati çekme, pati yalama ya da sıçrama süreleri ölçülmüştür (Şekil 2.10 ve Şekil 2.11). K grubundaki sıçanlarda ölçülen pati çekme, pati yalama ya da sıçrama sürelerinin ortalaması alınmış, çıkan sonuç referans olarak kabul edilmiştir. K grubundaki süreler, FM grubunun pati çekme süreleriyle karşılaştırılmış ve sürelerdeki azalma FM kabul edilmiştir [8, 15]. Herhangi bir potansiyel fiziksel zararı önlemek için, güvenlik önlemi olarak maksimum bir dakikalık bir gecikme ayarlanmıştır.



Şekil 2.10. Hot Plate Cihazı.



Şekil 2.11. Hot Plate Cihazına Yerleştirilmiş Kontrol Grubundan Bir Sıçan.

Hot plate ölçümünü takiben FM + M grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml su içinde çözülmüş şekilde 0,1 gr acve meyvesi karışımı, gavaj yoluyla verilmiştir (Şekil 2.12). FM + ÇT grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr acve çekirdeği karışımı verilmiştir. FM + MIX grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr (0,05 gr çekirdek tozu + 0,05 gr acve meyvesi) çekirdek tozu+meyve karışımı verilmiştir [40, 160, 161].



Şekil 2.12. FM + M Grubundaki Bir Sıçana Uygulanan Gavaj İşlemi.

Beşinci gün FM + M grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml su içinde çözülmüş şekilde 0,1 gr acve meyvesi karışımı, gavaj yoluyla verilmiştir. FM + ÇT grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr acve çekirdeği karışımı verilmiştir. FM + MIX grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr (0,05 gr çekirdek tozu + 0,05 gr acve meyvesi) çekirdek tozu + meyve karışımı verilmiştir [40, 160, 161].

Altıncı gün FM + M grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml su içinde çözülmüş şekilde 0,1 gr acve meyvesi karışımı, gavaj yoluyla verilmiştir. FM + ÇT grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr acve çekirdeği karışımı verilmiştir. FM + MIX grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr (0,05 gr çekirdek tozu + 0,05 gr acve meyvesi) çekirdek tozu + meyve karışımı verilmiştir [40, 160, 161]. Ayrıca günün sonunda, önceki günlerde reserpin verilmiş FM + M, FM + ÇT ve FM + MIX gruplarındaki sıçanların, acve karışımları verildikten sonra önceki günlere kıyasla hareketlendikleri, daha çok (normale yakın) su/yem tüketmeye başladıkları ve gözlerini daha az kısıtları gözlemlenmiştir.

Yedinci gün FM + M grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml su içinde çözülmüş şekilde 0,1 gr acve meyvesi karışımı, gavaj yoluyla verilmiştir. FM + ÇT grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr acve çekirdeği karışımı verilmiştir. FM + MIX grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr (0,05 gr çekirdek tozu + 0,05 gr acve meyvesi) çekirdek tozu + meyve karışımı verilmiştir [40, 160, 161]. Ayrıca günün sonunda, önceki günlerde reserpin verilmiş FM + M, FM + ÇT ve FM + MIX gruplarındaki sıçanların, acve karışımları verildikten sonra önceki günlere kıyasla hareketlendikleri, daha çok (normale yakın) su/yem tüketmeye başladıkları ve gözlerini daha az kısıtları gözlemlenmiştir.

Sekizinci gün FM + M grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml su içinde çözülmüş şekilde 0,1 gr acve meyvesi karışımı, gavaj yoluyla verilmiştir. FM + ÇT grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr acve çekirdeği karışımı verilmiştir. FM + MIX grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr (0,05 gr çekirdek tozu + 0,05 gr acve meyvesi) çekirdek tozu + meyve karışımı verilmiştir [40, 160, 161]. Ayrıca günün sonunda, önceki günlerde reserpin verilmiş FM + M, FM + ÇT ve FM + MIX gruplarındaki sıçanların, acve karışımları verildikten sonra önceki günlere kıyasla hareketlerinde ve su/yem tüketimlerinde artış olduğu; gözlerini daha az kısıtları gözlemlenmiştir.

Dokuzuncu gün FM + M grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml su içinde çözülmüş şekilde 0,1 gr acve meyvesi karışımı, gavaj yoluyla verilmiştir. FM + ÇT grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr acve çekirdeği karışımı verilmiştir. FM + MIX grubundaki sıçanların her birine 0,5 ml suyla karıştırılmış şekilde 0,1 gr (0,05 gr çekirdek tozu + 0,05 gr acve meyvesi) çekirdek tozu + meyve karışımı verilmiştir [40, 160, 161]. Ayrıca günün sonunda, önceki günlerde reserpin verilmiş FM + M, FM + ÇT ve FM + MIX gruplarındaki sıçanların, acve karışımları verildikten sonra önceki günlere kıyasla hareketlerinde ve su/yem tüketimlerinde artış olduğu; gözlerini daha az kıstıkları gözlemlenmiştir.

2.4. CERRAHİ İŞLEMLER

Hayvanların kanları alınmadan önce gerekli dozlar hesaplanmış ve anestezi için ketamin/ksilazin anestezikleri 90/10 mg/kg olarak kullanılmıştır. Bu anestezikler belirli bir oranda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır. Her bir sıçanın tam anestezi etkisi gösterdiğine emin olunduktan sonra, kardiyak punktur yöntemiyle 5 ml oranında kan örnekleri alınmıştır (Şekil 2.13). Ardından sıçanların her birinin, biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere, böbrek, beyin ve karaciğerleri alınmış ve kilitli poşetlere konarak -80 ° C' lik dondurucuda saklanmıştır. Daha sonra sıçanlar, servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilmiştir. Kan örnekleri, özel bir santrifüj cihazında 4000 rpm hızında ortalama 14 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonucunda elde edilen serumlar, özel olarak tasarlanmış bir dondurucuda -80 ° C' de saklanmıştır.



Şekil 2.13. Kardiyak Punktur Yöntemiyle Kan Alma İşlemi.

2.5. ELİSA İŞLEMLERİ

Bu çalışmada, sıçanların kan serumlarındaki 5-HT seviyelerini belirlemek için Opakgen Tıbbi ve Kimyevi Ürünler Sanayi ve Dış Ticaret Ltd. Şti. tarafından üretilen rat 5-HT (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai Korain, China) ELISA kiti (96' lık) kullanılmıştır. ELISA çalışmaları, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır.

Bu çalışmanın işlem basamaklarında, öncelikle sıçanlardan alınan kanlar kullanılarak serumlar ayrıştırılmıştır. Daha sonra, rat serotonin kitinin talimatlarına göre gerekli reaktifler ve çözeltiler hazırlanmıştır. Mikropaklar Biotek Epoch makinasına yerleştirilmiş ve kit okuması gerçekleştirilmiştir.

2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veri değerleri ortalama standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. Normallik testi için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Tepki süresindeki farklılıkları belirlemek için Unpaired t testi kullanılırken, serotonin değerleri bakımından ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Holm-Šídák's çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. P değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz ve grafik çizimi için GraphPad Prism yazılımı kullanılmıştır.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. BULGULAR

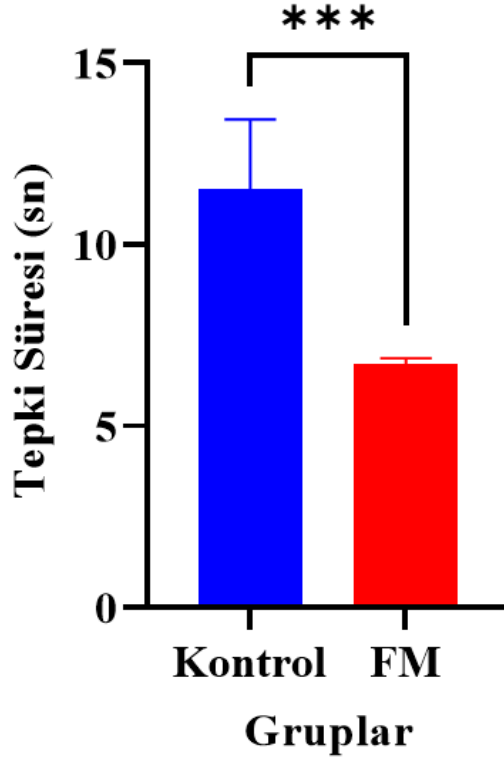
3.1.1. Reserpinin Tepki Süresi Üzerindeki Etkisi

Sıcak plaka testi, sıçan ve farelerde termal noisepsiyonu değerlendirmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Deney prosedürü, sıçanların $55^{\circ}\text{C} \pm 1$ sabit sıcaklıkta tutulan sabitlenmiş bir sıcak plakaya yerleştirilmesi ilkesine dayanmaktadır. Sıçanın arka pençesini yalaması ya da sıçraması için geçen süreyi ifade eden tepki süresi, termal acıya tepki süresini değerlendirmek amacıyla ölçülmüştür. Herhangi bir potansiyel fiziksel zararı önlemek için, güvenlik önlemi olarak maksimum bir dakikalık bir gecikme ayarlanmıştır. Bu kapsamda reserpinle indüklenmiş fibromiyalji modelinin oluşup oluşmadığını test ettiğimizde, reserpin uygulanan FM grubunun tepki süresi Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha kısa bulundu ($t=6,6$, $p<0,001$) (Şekil 3.1, Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Reserpinin Tepki Süresi Üzerindeki Etkisi

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
Tepki Süresi (Saniye)	Kontrol	7	11,5*	1,9	10,0	15,2	<0,001
	FM	7	6,7	0,2	6,4	6,9	

(*FM grubuna göre anlamlı)



Şekil 3.1. Reserpinin tepki süresi üzerindeki etkisi
(***p<0,001).

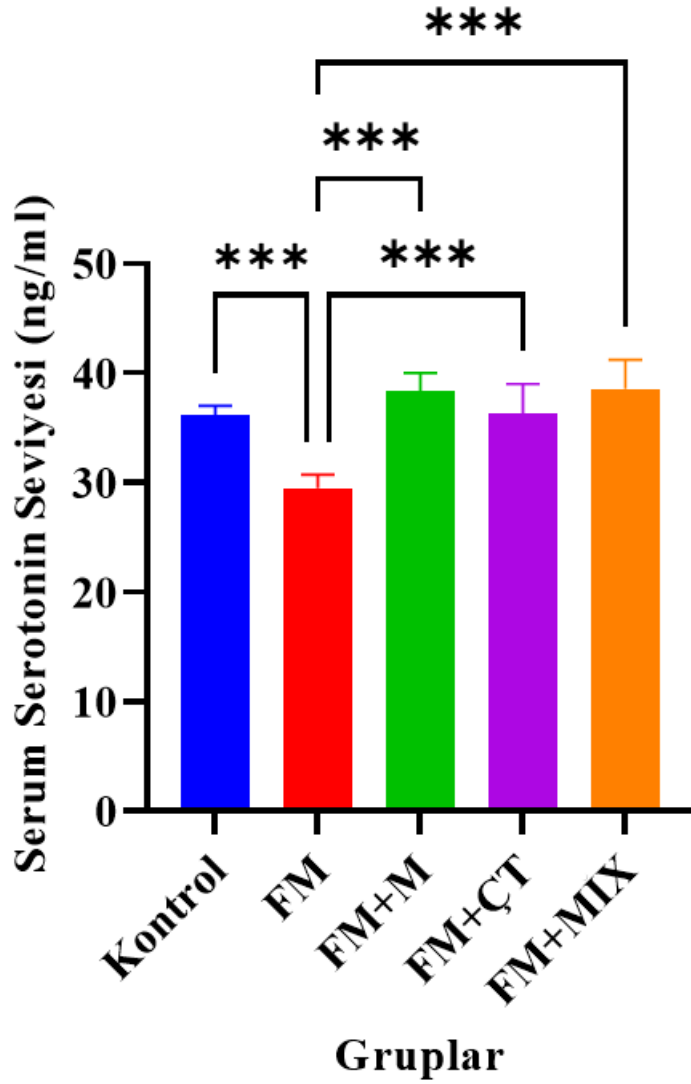
3.1.2. Acve Hurmasının Serotonin Seviyesi Üzerindeki Etkisi

Gruplar serum serotonin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Çizelge 3.2, Şekil 3.2). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, FM grubunun serotonin seviyesi değerlerinin Kontrol, FM+M, FM+ÇT ve FM+MIX gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,001$). Gruplar kendi aralarında incelendiğinde, FM grubunun serotonin seviyesi değerlerinin Kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. FM + M grubunun serotonin seviyesi değerlerinin FM grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. FM + ÇT grubunun serotonin seviyesi değerlerinin FM grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. FM + MIX grubunun serotonin seviyesi değerlerinin FM grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Çizelge 3.2. Acve Hurmasının Serotonin Seviyesi Üzerindeki Etkisi

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
Serotonin (ng/ml)	Kontrol	7	36,1*	0,9	35,1	37,4	<0,0001
	FM	7	29,5	1,2	27,6	30,4	
	FM+M	7	38,4*	1,6	36,1	40,4	
	FM+ÇT	7	36,3*	2,7	32,5	39,8	
	FM+MIX	7	38,6*	2,7	34,5	42,1	

(*FM grubuna göre anlamlı)



Şekil 3.2. Acve hurmasının serotonin seviyesi üzerindeki etkisi

(***p<0,001).

3.2. TARTIŞMA

Kronik yaygın ağrı olarak da bilinen FM, yorgunluk, uyku, bilişsel işlev bozukluğu ve duygudurum bozuklukları ile karakterize komorbid bir hastalıktır [51]. FM' de artmış ağrıdan çok, ağrıya hassasiyet gelişmiştir [122]. FM' ye sebep olan faktörler, bozulmuş serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonudur [5]. 5-HT ağrı hissi, inflamasyon, anksiyete ve depresyon gibi birçok olayı modüle etmektedir [115]. Bilimsel çalışmalar, FM' de serotonin düzeyinin düştüğünü göstermiştir [106, 107]. FM için en etkili ilaçlar arasında serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) bulunmaktadır. FM tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu, semptomlarda sadece kısmi iyileşme sağlamaktadır. FM tedavisinde kullanılan ilaçların etkileri ile ilgili mekanizmalar çok iyi bilinmemektedir [108]. Acve hurmasının içeriğinde, Mezafati hurması, İran hurması, Rabbi hurması, Shareefa hurması ve Busra hurmasında olduğu gibi, tanen bulunmaktadır [28]. Tanen ayrıca, baklagiller, muz, sorgum, üzüm, ıspanak, kırmızı şarap, çay, kahve, çikolata, *Tanacetum parthenium*, *Rhus chinensis*, *Schinopsis lorentzii*, *Schinopsis balansae*, *Acacia catechu*, *A. mollissima*, *Terminalia chebula*, *Caesalpinia spinosa*, *Rhizophora apiculata*, *Rhizophora mangle*, tarçın, kekik, karayılan otu, köri ağacı, mazı meşesi ve okaliptüs bitkisinde de bulunmaktadır [184, 185]. Tanen, birincil hemostaz sürecinde önemli rol oynayan 5-HT' nin salgılanmasını sağlar [111]. Dolayısıyla çalışmamızda, FM' nin anahtar faktörlerinden biri olan serotoninin kandaki düzeylerine baktık.

Yapılan bir çalışmada, acve hurması çekirdeği ekstraktının serbest radikalleri, kararsız demir aktivitelerini ve DNA/protein hasarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durum, acve hurmasının oksidatif hasara ve demir katalizli ferroptoz nedeniyle programlanmış hücre ölümüne karşı koruma potansiyelini göstermektedir [168]. Yapılan bir başka çalışmada ise, acve yedirilen grupta glutasyon seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Bu durum acve hurmasının anti-ferroptotik etkisini gösteren bir başka unsurdur [41].

Yapılan birçok çalışma sonucunda FM' nin, kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (kadınlarda yaklaşık %3,98; erkeklerde %2,40) [109]. Ruschak ve ark. tarafından yapılan bir araştırma sonucunda, öznel ağrı algısının kadınlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [112]. Wolfe' un kadın ve erkeklerle yaptığı çalışmada her iki cinsiyette de düşük ağrı görsel analog ölçeği (PVAS) değerleri görülmüş ve anlamlı bir fark bulunmamıştır [113].

Biz FM deneysel modelini oluşturmak için reserpin modelini kullandık. Bu modelde hayvanlarda hiperaljeziyle birlikte yorgunluk, yayılımcı ağrı, depresyon, aşırı duyarlılık benzeri semptomlar görülmektedir [8, 9, 14]. Yaptığımız bu çalışmada sıçanlarda, bu semptomlara ek olarak gözleri kısma, su/yem tüketiminde azalma ve daha az hareketlilik gibi davranışlar gözlemledik. Biz çalışmamızda reserpin vererek FM oluşturduk ve serotonin düzeyine baktık. Ayrıca, hot plate kullanarak ağrı eşiğine baktık. Hot plate' te elde edilen veriler, reserpin uygulanan FM grubunun tepki süresinin Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha kısa olduğunu göstermiştir. Tepki süresindeki bu kısalma, sıçanlarda FM benzeri ağrı oluştuğunu göstermektedir. Çalışmamızın sonunda, acve hurmasının serotoninini anlamlı olarak arttırdığını (FM + M, FM + ÇT ve FM + MIX gruplarının serotonin seviyelerinin, FM grubunun serotonin seviyelerine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu; FM grubunun serotonin seviyelerinin, Kontrol grubunun serotonin seviyelerine kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğunu) ve dolayısıyla FM' deki ağrıyı azalttığını gözlemledik.

Hurmaların baş ağrısının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Gözlenen iyileştirici etki için hurmalardaki flavonoidlerin, fenollerin (ferulik asit), sterollerin ve askorbik asidin varlığı dikkate alınmıştır [183]. Yapılan bir çalışmada, 60 günlük Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda hot tail flick testi ile ağrı indüklenmiş ve ağrıyı inhibe etmek için sulandırılmış *Phoenix Dactylifera L.* ekstraktı gavaj yoluyla verilmiştir. Çalışma sonucunda, sulandırılmış *Phoenix Dactylifera L.* ekstraktının parasetamolden daha etkili bir şekilde ağrıyı inhibe ettiği tespit edilmiştir [186]. Al-Kuran ve ark. yaptığı bir çalışmada, doğumdan dört hafta önce *Phoenix Dactylifera* tüketen gebe kadınların doğum ağrısının azaldığını göstermiştir [187]. Shabani ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada, *Phoenix Dactylifera* ekstraktı tüketen diyabetik sıçanlarda termal hiperaljezinin ve diyabetik nöropatiden kaynaklanan ağrının azaldığı bulunmuştur [188]. Acve hurmasının içeriğinde bulunan ve bir flavonoid olan kuersetinin, süperoksit dismutaz, glutatyon ve serotonin seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir [189]. Acve hurmasının içeriğinde bulunan rutin ve apigenin flavonoidlerinin de serotoninini arttırdığı ve böylece antidepresan benzeri etkileri olduğu tespit edilmiştir [190]. Biz bu çalışmamızda, acve hurmasının ağrı üzerindeki etkisini inceledik; acve hurmasının tanenler ve flavonoidler üzerinden serotoninini arttırarak FM' deki ağrıyı azalttığını düşünmekteyiz. Bunun olası mekanizması acve hurmasının içerisinde bulunan serotonin ve flavonoidler ile dokuda serotonin salınımını arttıran tanenlerden

kaynaklanması olabilir. Ayrıca, acvenin içeriğindeki triptofanın serotonin üretiminin ilk adımı olarak kabul edilmesi ve B6 vitamininin serotonin sentezi için kritik bir kofaktör olması da acvenin serotoninini artırma mekanizmalarından biri olabilir [116, 117].

Çalışmamızda acve hurması verilen, reserpinle indüklenmiş FM hayvan modelinde serotonin miktarının arttığını ve FM' deki ağrının azaldığını gösterdik. Bu durum serotonin ve ağrı arasındaki ilişkiye bakılan önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Bu çalışmada, acve hurmasının FM' deki ağrıyı azalttığını ve FM' de kullanılabilecek doğal bir besin maddesi olduğu sonucuna vardık. Genel ağrıya ilgili süreçlerde acve hurmasının etkisinin olduğunu göstermek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda, reserpin ile indüklenen deneysel FM sıçan modelinde, acve meyvesi (FM + M), acve çekirdek tozu (FM + ÇT) ve acve meyvesi + çekirdek tozu karışımı (FM + MIX) yedirilen gruplardaki sıçanların kan değerlerinde FM grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek serotonin seviyeleri; FM grubundaki sıçanların kan değerlerinde ise Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük serotonin seviyeleri tespit edilmiştir. Böylelikle bu çalışmayla birlikte, acve hurmasının kandaki serotonin seviyelerinin artmasını sağlayarak FM' yi iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Acve hurmasının kandaki serotonin düzeyine etkisi üzerine yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Acve hurmasının, kandaki serotonin seviyelerini nasıl ve hangi yollarla arttırdığının; bu durumun sıçanlarda olduğu gibi insanlarda da FM açısından aynı etkiye sahip olup olmadığının daha net anlaşılabilmesi açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Acve hurmasının anti-ferroptotik etkileri üzerine yapılan çalışmaların da kısıtlı olması sebebiyle, acvenin bu etkisinin de daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok çalışma yapılmalıdır.

5. KAYNAKLAR

- [1] M. J. Bair, & E. E. Krebs, "Fibromyalgia," *Annals of Internal Medicine*, c. 172, sayı 5, ss. 33-48, 2020.
- [2] T. A. M. Mohammad, & R. A. Alsakeni, "Serum levels of serotonin as a biomarker of newly diagnosed fibromyalgia in women: Its relation to the platelet indices," *Journal of Research in Medical Sciences*, c. 23, sayı 1, ss. 71, 2018.
- [3] J. M. Mountz, L. A. Bradley, J. G. Modell, R. W. Alexander, M. Triana-Alexander, L. A. Aaron...& J. D. Mountz, "Fibromyalgia in women," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, c. 38, sayı 7, ss. 926-938, 1995.
- [4] K. Thieme, D. C. Turk, & H. Flor, "Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables," *Psychosomatic Medicine*, c. 66, sayı 6, ss. 837-844, 2004.
- [5] K. Sałat, & A. Furgała-Wojas, "Serotonergic Neurotransmission System Modulator, Vortioxetine, and Dopaminergic D2/D3 Receptor Agonist, Ropinirole, Attenuate Fibromyalgia-Like Symptoms in Mice," *Molecules*, c. 26, sayı 8, ss. 2398, 2021.
- [6] B. Walitt, G. Urrútia, M. B. Nishishinya, S. E. Cantrell, & W. Häuser, "Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, c. 133, sayı 5, ss. CD011735, 2015.
- [7] S. Tanei, M. Miwa, M. Yoshida, R. Miura, & Y. Nagakura, "The method simulating spontaneous pain in patients with nociplastic pain using rats with fibromyalgia-like condition," *MethodsX*, c. 7, ss. 100826, 2020.
- [8] N. Sharma, A. Sharma, & V. K. Sharma, "Effect of Passiflora Edulis Sims on Reserpine Induced Fibromyalgia," *Biomedical and Pharmacology Journal*, c. 12, sayı 4, ss. 2157-2165, 2019.
- [9] C. Frange, C. Hirotsu, H. Hachul, P. Araujo, S. Tufik, & M. L. Andersen, "Fibromyalgia and sleep in animal models: a current overview and future directions," *Current Pain and Headache Reports*, c. 18, sayı 8, ss. 1-10, 2014.
- [10] B. Çelebioğlu, "Rezerpinin Memelide Nöromusküler İletime Etkisi," Uzmanlık tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 1989.
- [11] K. Shrinivas, & R. K. Robert, "Reversal by serotonergic agents of reserpine-induced hyperalgesia in rats," *European Journal of Pharmacology*, c. 83, sayı 3-4, ss. 325-328, 1982.
- [12] M. P. Garcia Mendes, D. Carvalho dos Santos, M. J. S. Rezende, L. C. Assis Ferreira, F. K. Rigo, C. José de Castro Junior, & M. V. Gomez, "Effects of intravenous administration of recombinant Ph α 1 β toxin in a mouse model of fibromyalgia," *Toxicon*, c. 195, ss. 104-110, 2021.

- [13] A. R. Zamuner, F. Barbic, F. Dipaola, M. Bulgheroni, A. Diana, F. Atzeni... & R. Furlan, "Relationship between sympathetic activity and pain intensity in fibromyalgia," *Clinical and Experimental Rheumatology*, c. 33, sayı 88, ss. 53-57, 2015.
- [14] J. M. DeSantana, K. M. da Cruz, & K. A. Sluka, "Animal models of fibromyalgia," *Arthritis Research & Therapy*, c. 15, sayı 6, ss. 1-13, 2013.
- [15] N. S. Elkholy, H. S. Mohammed, & M. W. Shafaa, "Assessment of the therapeutic potential of lutein and beta-carotene nanodispersions in a rat model of fibromyalgia," *Scientific Reports*, c. 13, sayı 1, ss. 19712, 2023.
- [16] A. T. Hindle, "Recent developments in the physiology and pharmacology of 5-hydroxytryptamine," *British Journal of Anaesthesia*, c. 73, sayı 3, ss. 395-407, 1994.
- [17] T. C. Birdsall, "5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor," *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*, c. 3, sayı 4, ss. 271-280, 1998.
- [18] I. J. Russell, "Neurohormonal: Abnormal laboratory findings related to pain and fatigue in fibromyalgia," *Journal of Musculoskeletal Pain*, c. 3, sayı 2, ss. 59-65, 1995.
- [19] D. L. McNeill, K. N. Westlund, & R. E. Coggeshall, "Peptide immunoreactivity of unmyelinated primary afferent axons in rat lumbar dorsal roots," *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, c. 37, sayı 7, ss. 1047-1052, 1989.
- [20] M. B. Yunus, "Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation," *Journal of Rheumatology*, c. 19, sayı 6, ss. 846-850, 1992.
- [21] C. Tsigos, L. T. Diemel, A. White, D. R. Tomlinson, & R. J. Young, "Cerebrospinal fluid levels of substance P and calcitonin-gene-related peptide: correlation with sural nerve levels and neuropathic signs in sensory diabetic polyneuropathy," *Clinical Science*, c. 84, sayı 3, ss. 305-311, 1993.
- [22] J. H. Juhl, "Fibromyalgia and the serotonin pathway," *Alternative Medicine Review*, c. 3, sayı 5, ss. 367-375, 1998.
- [23] I. J. Russell, G. A. Vipraio, & I. Acworth, "Abnormalities In The Central-Nervous-System (CNS) Metabolism Of Tryptophan (TRY) to 3-Hydroxy Kynurenine (OHKY) In Fibromyalgia Syndrome (FS)," *Arthritis & Rheumatism*, c. 36, sayı 9, ss. 222, 1993.
- [24] D. Calderón-Guzmán, J. L. Hernández-Islas, I. Espitia-Vázquez, G. Barragán-Mejía, E. Hernández-García, D. Santamaría-del Ángel, & H. Juárez-Olguín, "Pyridoxine, regardless of serotonin levels, increases production of 5-hydroxytryptophan in rat brain," *Archives of Medical Research*, c. 35, sayı 4, ss. 271-274, 2004.
- [25] H. Weissbach, D. F. Boodanski, B. G. Redfield, & S. Udenfriend, "Studies on the effect of vitamin B6 on 5-hydroxytryptamine (serotonin) formation," *Journal of Biological Chemistry*, c. 227, ss. 617-624, 1957.
- [26] H. N. Koser, H. M. Jaffer, & S. Basharat, "Importance of Phoenix dactylefera against cardiovascular diseases," *MARKHOR (The Journal of Zoology)*, c. 2,

sayı 1, ss. 2, 2021.

- [27] R. Parvez, A. Gautam, & J. David, "Study on antioxidant activity and health benefits of Ajwa dates," *The Pharma Innovation Journal*, c. 10, sayı 9, ss. 10-13, 2021.
- [28] S. G. Bhatti, & A. G. Bhatti, "Characterization of Nutritional and Bioactive Compounds in Ajwa in Comparison to other Five Varieties of Palm Dates," *Journal of Agricultural Science and Food Research*, c. 10, sayı 1, ss. 253, 2019.
- [29] A. Ahmed, M. U. Arshad, F. Saeed, R. S. Ahmed, & S. A. S. Chatha, "Nutritional probing and HPLC profiling of roasted date pit powder," *Pakistan Journal of Nutrition*, c. 15, sayı 3, ss. 229-237, 2016.
- [30] M. M. Alqarni, M. A. Osman, D. S. Al-Tamimi, M. A. Gasseem, A. S. Al-Khalifa, F. Al-Juhaimi, & I. A. Mohamed Ahmed, "Antioxidant and antihyperlipidemic effects of Ajwa date (*Phoenix dactylifera L.*) extracts in rats fed a cholesterol-rich diet," *Journal of Food Biochemistry*, c. 43, sayı 8, ss. e12933, 2019.
- [31] H. Hussain, J. Farooq, & N. Ahmed, "Functional Food with Nanoparticles for Cardiovascular Health," *EC Cardiology*, c. 7, sayı 3, ss. 1-2, 2020.
- [32] H. Ahmed, M. I. ur Raheem, W. Khalid, M. Z. Khalid, & F. S. Saleem, "Health benefits, male fertility, nutritional aspects of dates and date palm pollens: An overview," *Journal of Pure and Applied Agriculture*, c. 7, sayı 4, ss. 58-72, 2022.
- [33] A. Al-Snafi, & M. Thuwaini, "*Phoenix dactylifera*: Traditional uses, chemical constituents, nutritional benefit and therapeutic effects," *Traditional Medicine Research*, c. 8, sayı 4, ss. 20, 2023.
- [34] F. A. Rahnemaie, Z. A. Kashani, M. Jandaghian-Bidgoli, F. Rahimi, F. Zaheri, & F. Abdi, "The Impact of the Fruit and Seed of Date on Childbirth Stages and Pregnancy Complications," *Sultan Qaboos University Medical Journal*, c. 1, sayı 1, ss. 1-20, 2023.
- [35] S. Mustakim, N. Andi Mappaware, A. I. Arfah, H. Said, & Z. Zulfamidah, "Literature Review: Pengaruh Buah Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) Terhadap Kadar Hormon Progesteron," *Innovative: Journal Of Social Science Research*, c. 4, sayı 1, ss. 4862-4871, 2024.
- [36] H. Bibi, S. Tabassum, & N. Ahmed, "Momentum of Ajwa Dates towards Cardiovascular Diseases," *Pakistan BioMedical Journal*, c. 2, sayı 2, ss. 2, 2019.
- [37] A. Younas, S. A. Naqvi, M. R. Khan, M. A. Shabbir, M. A. Jatoi, F. Anwar...& R. M. Aadil, "Functional food and nutra-pharmaceutical perspectives of date (*Phoenix dactylifera L.*) fruit," *Journal of Food Biochemistry*, c. 44, sayı 9, ss. e13332, 2020.
- [38] S. Al-Jaouni, S. Abdul-Hady, H. El-Bassossy, N. Salah, & M. Hagra, "Ajwa nanopreparation prevents doxorubicin-associated cardiac dysfunction: Effect on cardiac ischemia and antioxidant capacity," *Integrative Cancer Therapies*, c. 18, ss. 1534735419862351, 2019.
- [39] S. Khalid, N. Khalid, R. S. Khan, H. Ahmed, & A. Ahmad, "A review on

- chemistry and pharmacology of Ajwa date fruit and pit,” *Trends in Food Science & Technology*, c. 63, ss. 60-69, 2017.
- [40] F. Khan, T. J. Khan, G. Kalamegam, P. N. Pushparaj, A. Chaudhary, A. Abuzenadah...& M. Al-Qahtani, “Anti-cancer effects of Ajwa dates (*Phoenix dactylifera L.*) in diethylnitrosamine induced hepatocellular carcinoma in Wistar rats,” *BMC complementary and alternative medicine*, c. 17, ss. 418, 2017.
- [41] S. M. Jwad, W. K. Noor, & B. A. ALzubaidi, “The ethanolic extract of Ajwa fruits inhibits nephrotoxicity and deterioration of some blood biochemical properties induced by Gentamicin in male rats,” *Indian Journal of Public Health Research & Development*, c. 10, sayı 9, ss. 302-307, 2019.
- [42] A. Ahmed, M. U. Arshad, F. Saeed, R. S. Ahmed, & S. A. S. Chatha, “Nutritional probing and HPLC profiling of roasted date pit powder,” *Pakistan Journal of Nutrition*, c. 15, sayı 3, ss. 229-237, 2016.
- [43] N. Ahmed, J. Farooq, S. A. Meo, & F. Pasha, “Role of *Phoenix dactylifera* (Ajwa) on lipid profile; a randomized controlled trial,” *Journal of King Saud University-Science*, c. 34, sayı 4, ss. 101959, 2022.
- [44] Z. Mushtaq, S. Kausar, N. Kousar, & S. Chiragh, “Effect of Ajwa Date Seed on Lipid Profile of Diet Induced Hyperlipidemic Rabbits,” *Khyber Medical University Journal*, c. 9, sayı 3, ss. 135-139, 2017.
- [45] W. Häuser, J. Ablin, M. A. Fitzcharles, G. Littlejohn, J. V. Luciano, C. Usui, & B. Walitt, “Fibromyalgia,” *Nature Reviews Disease Primers*, c. 1, sayı 1, ss. 1-16, 2015.
- [46] F. F. Inanici, & M. B. Yunus, “History of fibromyalgia: past to present,” *Current Pain and Headache Reports*, c. 8, ss. 369-378, 2004.
- [47] J. O. S. Passos, M. V. dos Santos Alves, C. L. Morais, F. L. Martin, A. F. Cavalcante, T. M. A. M. Lemos...& R. Pegado, “Spectrochemical analysis in blood plasma combined with subsequent chemometrics for fibromyalgia detection,” *Scientific Reports*, c. 10, sayı 1, ss. 11769, 2020.
- [48] K. Ş. Yıldırım, “Fibromiyaljinin En Ayırt Edici Özellikleri, Teşhis ve Tedavi Unsurları Üzerine Akademik Değerlendirme,” *İstanbul Medisosal Eğitim ve Araştırma Sağlık Bilimleri Dergisi*, c. 2, sayı 2, ss. 7-15, 2023.
- [49] B. Dernek, “Fibromiyalji sendromunda tanı, tedavi ve rehabilitasyon,” *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, c. 8, sayı 1, ss. 6-10, 2016.
- [50] Centers for Disease Control and Prevention. (2024, 25 Ocak). *Fibromyalgia*. [Online]. Erişim: <https://www.cdc.gov/arthritis/fibromyalgia>
- [51] P. Sarzi-Puttini, V. Giorgi, D. Marotto, & F. Atzeni, “Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment,” *Nature Reviews Rheumatology*, c. 16, sayı 11, ss. 645-660, 2020.
- [52] D. L. Goldenberg, L. A. Bradley, L. M. Arnold, J. M. Glass, & D. J. Clauw, “Understanding fibromyalgia and its related disorders,” *The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, c. 10, sayı 2, ss. 133-144, 2008.
- [53] S. D. Yelamanchi, S. Jayaram, J. K. Thomas, S. Gundimeda, A. A. Khan, A.

- Singhal...& H. Gowda, "A pathway map of glutamate metabolism," *Journal of Cell Communication and Signaling*, c. 10, ss. 69-75, 2016.
- [54] K. Holton, "The role of diet in the treatment of fibromyalgia," *Pain Management*, c. 6, sayı 4, ss. 317-320, 2016.
- [55] T. L. Pyke, P. G. Osmotherly, & S. Baines, "Measuring glutamate levels in the brains of fibromyalgia patients and a potential role for glutamate in the pathophysiology of fibromyalgia symptoms," *The Clinical Journal of Pain*, c. 33, sayı 10, ss. 944-954, 2017.
- [56] E. Beiner, V. Lucas, J. Reichert, D. V. Buhai, M. Jesinghaus, S. Vock...& J. Tesarz, "Stress biomarkers in individuals with fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis," *Pain*, c. 164, sayı 7, ss. 1416-1417, 2023.
- [57] E. Saboory, M. Ghasemi, & N. Mehranfard, "Norepinephrine, neurodevelopment and behavior," *Neurochemistry International*, c. 135, ss. 104706, 2020.
- [58] C. Iannuccelli, M. P. Guzzo, F. Atzeni, F. Mannocci, C. Alessandri, M. C. Gerardi...& M. Di Franco, "Pain modulation in patients with fibromyalgia undergoing acupuncture treatment is associated with fluctuations in serum neuropeptide Y levels," *Clinical and Experimental Rheumatology*, c. 35, sayı 105, ss. 81-85, 2017.
- [59] S. Karatay, S. C. Okur, H. Uzkeser, K. Yildirim, & F. Akcay, "Effects of acupuncture treatment on fibromyalgia symptoms, serotonin, and substance P levels: a randomized sham and placebo-controlled clinical trial," *Pain Medicine*, s. 19, sayı 3, ss. 615-628, 2018.
- [60] D. S. Albrecht, P. J. MacKie, D. A. Kareken, G. D. Hutchins, E. J. Chumin, B. T. Christian, & K. K. Yoder, "Differential dopamine function in fibromyalgia," *Brain Imaging and Behavior*, c. 10, sayı 3, ss. 829-839, 2016.
- [61] M. Katar, H. Deveci, & K. Deveci, "Evaluation of clinical relationship of serum niacin and dopamine levels in patients with fibromyalgia syndrome," *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, c. 68, sayı 1, ss. 84-90, 2022.
- [62] L. A. Jones, E. W. Sun, A. M. Martin, & D. J. Keating, "The ever-changing roles of serotonin," *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, c. 125, ss. 105776, 2020.
- [63] L. F. Mohammad-Zadeh, L. Moses, & S. M. Gwaltney-Brant, "Serotonin: a review," *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, c. 31, sayı 3, ss. 187-199, 2008.
- [64] C. Sommer, Serotonin in pain and pain control, C. P. Müller and B. L. Jacobs (Editörler), *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*. Germany: Academic Press, 2010, ss. 457-471.
- [65] M. S. Al-Nimer, T. A. M. Mohammad, & R. A. Alsakeni, "Serum levels of serotonin as a biomarker of newly diagnosed fibromyalgia in women: Its relation to the platelet indices," *Journal of Research in Medical Sciences*, c. 23, sayı 1, ss. 71, 2018.
- [66] National Center for Biotechnology Information. (2004, 16 Eylül). *Serotonin*.

[Online]. Erişim: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin>

- [67] R. Staud, "Brain imaging in fibromyalgia syndrome," *Clinical and Experimental Rheumatology*, c. 29, sayı 69, ss. 109-117, 2011.
- [68] A. Kuchinad, P. Schweinhardt, D. A. Seminowicz, P. B. Wood, B. A. Chizh, & M. C. Bushnell, "Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?," *Journal of Neuroscience*, c. 27, sayı 15, ss. 4004-4007, 2007.
- [69] K. E. Barret, S. M. Barman, S. Boitano, & H. L. Brooks, Merkezi ve Periferik Nörofizyoloji., Prof. Dr. Ü. İşoğlu Alkaç ve Prof. Dr. M. N. Ermutlu. (Editörler). *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. Yirmi Beşinci Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2018, ss. 165-167.
- [70] S. Paredes, S. Cantillo, K. D. Candido, & N. N. Knezevic, "An association of serotonin with pain disorders and its modulation by estrogens," *International Journal of Molecular Sciences*, c. 20, sayı 22, ss. 5729, 2019.
- [71] N. Koopman, D. Katsavelis, A. S. Ten Hove, S. Brul, W. J. de Jonge, & J. Seppen, "The multifaceted role of serotonin in intestinal homeostasis," *International Journal of Molecular Sciences*, c. 22, sayı 17, ss. 9487, 2021.
- [72] J. D. Crane, R. Palanivel, E. P. Mottillo, A. L. Bujak, H. Wang, R. J. Ford...& G. R. Steinberg, "Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis," *Nature Medicine*, c. 21, sayı 2, ss. 166-172, 2015.
- [73] H. Kim, Y. Toyofuku, F. C. Lynn, E. Chak, T. Uchida, H. Mizukami...& M. S. German, "Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy," *Nature medicine*, c. 16, sayı 7, ss. 804-808, 2010.
- [74] B. Lavoie, J. B. Lian, & G. M. Mawe, Regulation of bone metabolism by serotonin, L.R. McCabe and N. Parameswaran (Editörler), *Understanding the Gut-Bone Signaling Axis: Mechanisms and Therapeutic Implications*. USA: Springer International Publishing, 2017, ss. 35-46.
- [75] M. de las Casas-Engel, A. Domínguez-Soto, E. Sierra-Filardi, R. Bragado, C. Nieto, A. Puig-Kroger...& A. L. Corbí, "Serotonin skews human macrophage polarization through HTR2B and HTR7," *The Journal of Immunology*, c. 190, sayı 5, ss. 2301-2310, 2013.
- [76] R. Mössner, & K. P. Lesch, "Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions," *Brain, Behavior and Immunity*, c. 12, sayı 4, ss. 249-271, 1998.
- [77] N. M. Kushnir-Sukhov, J. M. Brown, Y. Wu, A. Kirshenbaum, & D. D. Metcalfe, "Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 119, sayı 2, ss. 498-499, 2007.
- [78] L. M. E. Finocchiaro, E. S. Arzt, S. Fernández-Castelo, M. Criscuolo, S. Finkielman, & V. E. Nahmod, "Serotonin and melatonin synthesis in peripheral blood mononuclear cells: stimulation by interferon-7 as part of an immunomodulatory pathway," *Journal of Interferon Research*, c. 8, sayı 6, ss. 705-716, 1988.
- [79] P. J. O'Connell, X. Wang, M. Leon-Ponte, C. Griffiths, S. C. Pingle, & G. P. Ahern, "A novel form of immune signaling revealed by transmission of the

- inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells,” *Blood*, c. 107, sayı 3, ss. 1010-1017, 2006.
- [80] E. J. Meredith, M. J. Holder, A. Chamba, A. Challa, A. D. Lee, C. M. Bunce...& J. Gordon, “The serotonin transporter (SLC6A4) is present in B-cell clones of diverse malignant origin: probing a potential antitumor target for psychotropics,” *The FASEB journal*, c. 19, sayı 9, ss. 1187-1189, 2005.
- [81] B. A. Faraj, Z. L. Olkowski, & R. T. Jackson, “Expression of a high-affinity serotonin transporter in human lymphocytes,” *International Journal of Immunopharmacology*, c. 16, sayı 7, ss. 561-567, 1994.
- [82] M. Slim, E. P. Calandre, & F. Rico-Villademoros, “An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms,” *Rheumatology International*, c. 35, sayı 3, ss. 433-444, 2015.
- [83] International Foundation for Gastrointestinal Disorders. *Fibromyalgia and IBS–Worthwhile Facts that Can Help*. [Online]. Erişim: <https://aboutibs.org/what-is-ibs/ibs-and-other-disorders/ibs-and-non-gi-functional-disorders/fibromyalgia-and-ibs/>
- [84] E. S. Brum, G. Becker, M. F. P. Fialho, & S. M. Oliveira, “Animal models of fibromyalgia: What is the best choice?,” *Pharmacology & Therapeutics*, c. 230, ss. 107959, 2022.
- [85] Y. T. Liu, Y. W. Shao, C. T. Yen, & F. Z. Shaw, “Acid-induced hyperalgesia and anxio-depressive comorbidity in rats,” *Physiology & Behavior*, c. 131, ss. 105-110, 2014.
- [86] S. G. Khasar, P. G. Green, & J. D. Levine, “Repeated sound stress enhances inflammatory pain in the rat,” *Pain*, c. 116, sayı 1-2, ss. 79-86, 2005.
- [87] M. Hascoet, & M. Bourin, The forced swimming test in mice: a suitable model to study antidepressants, T. D. Gould (Editör), *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice: Characterization Using Behavioral Tests*. NJ: Totowa, Humana Press, 2009, ss. 85-118.
- [88] M. Kremer, L. J. Becker, M. Barrot, & I. Yalcin, “How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain,” *European Journal of Neuroscience*, c. 53, sayı 1, ss. 236-270, 2021.
- [89] F. Zhang, L. Wang, J. J. Wang, P. F. Luo, X. T. Wang, & Z. F. Xia, “The caspase-1 inhibitor AC-YVAD-CMK attenuates acute gastric injury in mice: involvement of silencing NLRP3 inflammasome activities,” *Scientific Reports*, c. 6, sayı 1, ss. 24166, 2016.
- [90] M. Cheung, & M. Parmar, “Reserpine,” *StatPearls Publishing*, 2020.
- [91] R. Fusco, R. Siracusa, R. D’Amico, A. F. Peritore, M. Cordaro, E. Gugliandolo...& R. Di Paola, “Melatonin plus folic acid treatment ameliorates reserpine-induced fibromyalgia: An evaluation of pain, oxidative stress, and inflammation,” *Antioxidants*, c. 8, sayı 12, ss. 628, 2019.
- [92] L. A. Burnes, S. J. Kolker, J. F. Danielson, R. Y. Walder, & K. A. Sluka, “Enhanced muscle fatigue occurs in male but not female ASIC3^{-/-} mice,” *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, c. 294, sayı 4, ss. 1347-1355, 2008.

- [93] T. Koca, B. Koçyiğit, M. Seyithanoğlu, & E. Berk, “The importance of G-protein coupled estrogen receptor in patients with fibromyalgia,” *Archives of Rheumatology*, c. 34, sayı 4, ss. 419-425, 2019.
- [94] F. Khan, F. Ahmed, P. N. Pushparaj, A. Abuzenadah, T. Kumosani, E. Barbour...& K. Gauthaman, “Ajwa date (*Phoenix dactylifera L.*) extract inhibits human breast adenocarcinoma (MCF7) cells in vitro by inducing apoptosis and cell cycle arrest,” *Plos One*, c. 11, sayı 7, ss. e0158963, 2016.
- [95] A. Hernandez-Leon, A. Fernández-Guasti, A. Martínez, F. Pellicer, & M. E. González-Trujano, “Sleep architecture is altered in the reserpine-induced fibromyalgia model in ovariectomized rats,” *Behavioural Brain Research*, c. 364, ss. 383-392, 2019.
- [96] S. Khalid, A. Ahmad, & M. Kaleem, “Antioxidant activity and phenolic contents of Ajwa date and their effect on lipo-protein profile,” *Functional Foods in Health and Disease*, c. 7, sayı 6, ss. 396-410, 2017.
- [97] H. A. Al-Shwyeh, “Date palm (*Phoenix dactylifera L.*) fruit as potential antioxidant and antimicrobial agents,” *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, c. 11, sayı 1, ss. 1-11, 2019.
- [98] H. Busman, W. T. Utama, R. Hanriko, J. M. Amper, & I. Indriyani, “Effect of Ajwa Date (*Phoenix dactylifera L.*) extract in aspirin induced peptic ulcer model,” *Health Biotechnology and Biopharma*, c. 6, sayı 3, ss. 23-32, 2022.
- [99] I. Royani, S. As’ad, N. A. Mappaware, M. Hatta, & Rabia, “Effect of Ajwa Dates Consumption to Inhibit the Progression of Preeclampsia Threats on Mean Arterial Pressure and Roll-Over Test,” *BioMed Research International*, c. 2019, sayı 1, ss. 2917895, 2019.
- [100] M. Al-Yahya, M. Raish, M. S. AlSaid, A. Ahmad, R. A. Mothana, M. Al-Sohaibani...& S. Rafatullah, “‘Ajwa’ dates (*Phoenix dactylifera L.*) extract ameliorates isoproterenol-induced cardiomyopathy through downregulation of oxidative, inflammatory and apoptotic molecules in rodent model,” *Phytomedicine*, c. 23, sayı 11, ss. 1240-1248, 2016.
- [101] H. Ismail, “Antidepressant Effect of *Phoenix Dactylifera* via Involvement of Dopamine and Serotonin System,” *International Journal of Drug Development and Research*, c. 12, ss. 44, 2020.
- [102] H. Ismail, D. Khalid, S. B. Ayub, M. U. Ijaz, S. Akram, M. Z. Bhatti...& M. D. Waard, “Effects of *Phoenix dactylifera* against Streptozotocin-Aluminium Chloride Induced Alzheimer’s Rats and Their In Silico Study,” *BioMed Research International*, c. 2023, ss. 1725638, 2023.
- [103] S. K. Al-Jaouni, S. Al Sayed Abdul-Hady, H. M. E. El-Bassossy, N. A. Salah, & M. M. Hagra, “Method of Treating Ischemic Heart Disease.” U.S. Patent 9 861 675, 9 Ocak, 2018.
- [104] K. P. Grichnik, & F. M. Ferrante, “The difference between acute and chronic pain,” *The Mount Sinai Journal of Medicine*, c. 58, sayı 3, ss. 217–220, 1991.
- [105] Cleveland Clinic. (2020, 12 Ağustos). *Acute vs. Chronic Pain*. [Online]. Erişim: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/12051-acute-vs-chronic-pain#:~:text=Acute%20vs.,or%20illness%20has%20been%20treated>.
- [106] H. A. G. Gomez, M. O. M. Marques, C. V. Borges, I. O. Minatel, G. C.

- Monteiro, P. S. Ritschel...& G. P. P. Lima, "Biogenic amines and the antioxidant capacity of juice and wine from brazilian hybrid grapevines," *Plant Foods for Human Nutrition*, c. 75, sayı 2, ss. 258-264, 2020.
- [107] K. Pattichis, L. L. Louca, J. Jarman, M. Sandler, & V. Glover, "5-Hydroxytryptamine release from platelets by different red wines: implications for migraine," *European Journal of Pharmacology: Environmental Toxicology and Pharmacology*, c. 292, sayı 2, ss. 173-177, 1995.
- [108] A. J. Krupa, A. A. Chrobak, Z. Sołtys, M. Korkosz, J. Nowakowski, D. Dudek, & M. Siwek, "Psychological variables associated with resistance to treatment with serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in fibromyalgia," *Journal of Psychosomatic Research*, c. 74, ss. 111493, 2023.
- [109] F. Heidari, M. Afshari, & M. Moosazadeh, "Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis," *Rheumatology International*, c. 37, sayı 9, ss. 1527-1539, 2017.
- [110] C. E. Steeds, "The anatomy and physiology of pain," *Surgery (Oxford)*, c. 27, sayı 12, ss. 507-511, 2009.
- [111] S. Ali, "PENGARUH PEMBERIAN BUAH KURMA (*Phoenix dactylifera L.*) VARIETAS AJWA TERHADAP PENINGKATAN KADAR HAEMOGLOBIN PADA REMAJA PUTRI", Master thesis, Program Studi Ilmu Kebidanan, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar, Indonesia, 2019.
- [112] I. Ruschak, P. Montesó-Curto, L. Rosselló, C. Aguilar Martín, L. Sánchez-Montesó, & L. Toussaint, "Fibromyalgia syndrome pain in men and women: a scoping review," *Healthcare (Basel)*, c. 11, sayı 2, ss. 223, 2023.
- [113] F. Wolfe, B. Walitt, S. Perrot, J. J. Rasker, & W. Häuser, "Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias," *Plos One*, c. 13, sayı 9, ss. e0203755, 2018.
- [114] I. M. Mader, "Recovery from (treatment-resistant) depression after lifestyle changes and micronutrient precision supplementation: a preliminary field study in patients," *BMC psychology*, c. 11, sayı 1, ss. 229, 2023.
- [115] B. W. Okaty, K. G. Commons, & S. M. Dymecki, "Embracing diversity in the 5-HT neuronal system," *Nature Reviews Neuroscience*, c. 20, sayı 7, ss. 397-424, 2019.
- [116] L. Tamam, & T. Zeren, "Depresyonda serotonerjik düzenekler," *Turkish Journal of Clinical Psychiatry*, c. 5, sayı 4, ss. 11-18, 2020.
- [117] A. M. Fields, K. Welle, E. S. Ho, C. Mesaros, & M. Susiarjo, "Vitamin B6 deficiency disrupts serotonin signaling in pancreatic islets and induces gestational diabetes in mice," *Communications Biology*, c. 4, sayı 1, ss. 421, 2021.
- [118] S. M. Stahl, "Fibromyalgia—pathways and neurotransmitters," *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental*, c. 24, sayı 1, ss. 11-17, 2009.
- [119] Y. Marino, A. Arangia, M. Cordaro, R. Siracusa, R. D'Amico, D. Impellizzeri...& R. Di Paola, "Analysis of the Influence of IL-6 and the Activation of the Jak/Stat3 Pathway in Fibromyalgia," *Biomedicines*, c. 11, sayı 3, ss. 792, 2023.

- [120] E. A. Ostrom, K. A. Mostert, S. Khakhkhar, D. P. McKee, P. Yang, & Y. F. Her, "A Comprehensive review of the genetic and epigenetic contributions to the development of fibromyalgia," *Biomedicines*, c. 11, sayı 4, ss. 1119, 2023.
- [121] M. F. Yam, Y. C. Loh, C. S. Tan, S. Khadijah Adam, N., Abdul Manan & R. Basir, "General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation," *International Journal of Molecular Sciences*, c. 19, sayı 8, ss. 2164, 2018.
- [122] D. J. Clauw, L. M. Arnold, & B. H. McCarberg, "The science of fibromyalgia," *Mayo Clinic Proceedings*, c. 86, sayı 9, ss. 907–911, 2011.
- [123] J. E. Hall, Somatik duyular II: Ağrı, baş ağrısı ve termal duyular., İ. Alican, Z. Solakoğlu ve B. Çağlayan Yeğen. (Editörler). *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. On Üçüncü Baskı. Mississippi. Elsevier, 2016, ss. 621-770.
- [124] O. N. Aydın, "Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış," *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, c. 3, sayı 2, ss. 37-48, 2002.
- [125] C. Sommer, "Peripheral pathology in fibromyalgia," *Annals of the Rheumatic Diseases*, c. 76, ss. 6, 2017.
- [126] E. Kosek, "Central Pathologies in Fibromyalgia," *Annals of the Rheumatic Diseases*, c. 76, ss. 6, 2017.
- [127] Ü. Yağcı, & M. Saygın, "Ağrı Fizyopatolojisi," *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, c. 26, sayı 2, ss. 209-220, 2019.
- [128] S. Gürsoy, E. Erdal, M. Sezgin, İ. Ö. Barlas, A. Aydeniz, B. Alaşehirli, & G. Şahin, "Which genotype of MAO gene that the patients have are likely to be most susceptible to the symptoms of fibromyalgia?," *Rheumatology international*, c. 28, sayı 4, ss. 307-311, 2008.
- [129] S. M. Aryati, Y. P. Dachlan, & I. D. Saputro, "Anti-inflammatory and antibacterial potential of Ajwa date (*Phoenix dactylifera L.*) extract in burn infection," *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, c. 14, sayı 3, ss. 161–165, 2023.
- [130] S. Ataoglu, H. Ankarali, R. Samanci, M. Ozsahin, & O. Admis, "The relationship between serum leptin level and disease activity and inflammatory markers in fibromyalgia patients," *Northern Clinics of Istanbul*, c. 5, sayı 2, ss. 102-108, 2018.
- [131] Q. L. K., Lam & L. Lu, "Role of leptin in immunity," *Cellular & Molecular Immunology*, c. 4, sayı 1, ss. 1-13, 2007.
- [132] D. Homann, F. M. Louzada, S. M. Góes, S. Roizenblatt, A. L. Lopes, A. R. de Oliveira, & N. Leite, "Acyated ghrelin: a potential marker for fibromyalgia?," *European Journal of Pain*, c. 17, sayı 8, ss. 1216–1224, 2013.
- [133] B. Tander, A. Atmaca, Y. Aliyazicioglu, & F. Canturk, "Serum ghrelin levels but not GH, IGF-1 and IGF-1R levels are altered in patients with fibromyalgia syndrome," *Joint Bone Spine*, c. 74, sayı 5, ss. 477-481, 2007.
- [134] J. Xu, E. Casserly, Y. Yin, & J. Cheng, "A systematic review of growth hormone in pain medicine: from rodents to humans," *Pain Medicine*, c. 21, sayı 1, ss. 21-31, 2020.
- [135] R. Samanci, S. Ataoglu, M. Ozsahin, H. Ankarali, & O. Admis, "An

- investigation of serum irisin levels and inflammatory markers in fibromyalgia syndrome,” *Northern Clinics of Istanbul*, c. 6, sayı 4, ss. 341–347, 2019.
- [136] K. L. McIver, C. Evans, R. M. Kraus, L. Ispas, V. M. Sciotti, & R. C. Hickner, “NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia,” *Pain*, c. 120, sayı 1-2, ss. 161-169, 2006.
- [137] M. H. Alosami, “The Role of Resistin in Patients with Primary Fibromyalgia,” *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*, c. 53, sayı 2, ss. 152-155, 2011.
- [138] M. A. Pappolla, L. Manchikanti, C. R. Andersen, N. H. Greig, F. Ahmed, X. Fang...& A. M. Trescot, “Is insulin resistance the cause of fibromyalgia? A preliminary report,” *Plos One*, c. 14, sayı 5, ss. e0216079, 2019.
- [139] A. Lichtenstein, S. Tiosano, D. Comaneshter, H. Amital, A. D. Cohen, & D. Amital, “Cross-sectional analysis of the associations between fibromyalgia and diabetes mellitus,” *Reumatologia*, c. 56, sayı 5, ss. 275-278, 2018.
- [140] B. Bicer, “Fibromiyalji Sendromununda Bütüncül Regülatif Tedavi Yaklaşımının Etkinliği ve Konvansiyonel Tedavi Yöntemleriyle Karşılaştırılması,” *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, c. 14, sayı 3, ss. 54-58, 2020.
- [141] S. A. McLean, D. A. Williams, R. E. Harris, W. J. Kop, K. H. Groner, K. Ambrose...& D. J. Clauw, “Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia,” *Arthritis & Rheumatism*, c. 52, sayı 11, ss. 3660-3669, 2005.
- [142] E. Úbeda-D’Ocasar, V. Jiménez Díaz-Benito, G. M. Gallego-Sendarrubias, J. A. Valera-Calero, Á. Vicario-Merino, & J. P. Hervás-Pérez, “Pain and cortisol in patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis,” *Diagnostics*, c. 10, sayı 11, ss. 922, 2020.
- [143] M. Schertzinger, K. Wesson-Sides, L. Parkitny, & J. Younger, “Daily fluctuations of progesterone and testosterone are associated with fibromyalgia pain severity,” *The Journal of Pain*, c. 19, sayı 4, ss. 410-417, 2018.
- [144] S. Park, J. S. Kwon, Y. B. Park, & J. W. Park, “Is thyroid autoimmunity a predisposing factor for fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis,” *Clinical and Experimental Rheumatology*, c. 40, sayı 6, ss. 1210-1220, 2022.
- [145] P. Qu, J. X. Yu, & G. H. Chen, “Neuroendocrine modulation of cognitive performance in the patients with fibromyalgia,” *European Neurology*, c. 84, sayı 4, ss. 254-264, 2021.
- [146] Y. Keskin, T. Aydın, B. Ürkmez, Ö. Taşpınar, A. A. Çamlı, H. Ş. Kızıltan...& A. S. Mutluer, “The effect of fibromyalgia on bone mineral density in patients with hypothyroidism,” *Haydarpaşa Numune Medical Journal*, c. 61, sayı 2, ss. 172-176, 2021.
- [147] J. M. Costa, A. Ranzolin, C. A. da Costa Neto, C. D. Marques, & A. L. Duarte, “High frequency of asymptomatic hyperparathyroidism in patients with fibromyalgia: random association or misdiagnosis?,” *Revista Brasileira de Reumatologia*, c. 56, sayı 5, ss. 391–397, 2016.
- [148] H. K. Park, M. K. Kwak, H. J. Kim, & R. S. Ahima, “Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases,” *The Korean Journal of Internal Medicine*, c. 32, sayı 2, ss. 239–247, 2017.

- [149] J. H. Song, S. K. Won, G. H. Eom, D. S. Lee, B. J. Park, J. S. Lee...& J. Y. Park, "Improvement effects of myelophil on symptoms of chronic fatigue syndrome in a reserpine-induced mouse model," *International Journal of Molecular Sciences*, c. 22, sayı 19, ss. 10199, 2021.
- [150] C. Pedron, F. T. T. Antunes, I. N. Rebelo, M. M. Campos, Á. P. Correa, C. P. Klein...& A. H. de Souza, "Phoneutria nigriventer Tx3-3 peptide toxin reduces fibromyalgia symptoms in mice," *Neuropeptides*, c. 85, ss. 102094, 2021.
- [151] F. E. Hassan, H. I. Sakr, P. M. Mohie, H. S. Suliman, A. S. Mohamed, M. H. Attia, & D. M. Eid, "Pioglitazone improves skeletal muscle functions in reserpine-induced fibromyalgia rat model," *Annals of Medicine*, c. 53, sayı 1, ss. 1033-1041, 2021.
- [152] Z. Ding, X. Liang, J. Wang, Z. Song, Q. Guo, M. K. E. Schäfer, & C. Huang, "Inhibition of spinal ferroptosis-like cell death alleviates hyperalgesia and spontaneous pain in a mouse model of bone cancer pain," *Redox Biology*, c. 62, ss. 102700, 2023.
- [153] S. Okan, A. Cagliyan Turk, H. Sivgin, F. Ozsoy, & F. Okan, "Association of ferritin levels with depression, anxiety, sleep quality, and physical functioning in patients with fibromyalgia syndrome: a cross-sectional study," *Croatian Medical Journal*, c. 60, sayı 6, ss. 515–520, 2019.
- [154] I. Naureen, A. Saleem, N. J. Rana, M. Ghafoor, F. M. Ali, & N. Murad, "Potential health benefit of dates based on human intervention studies: A brief overview," *Haya: The Saudi Journal of Life Sciences*, c. 7, sayı 3, ss. 101-111, 2022.
- [155] S. Sarajari, & M. M. Oblinger, "Estrogen effects on pain sensitivity and neuropeptide expression in rat sensory neurons," *Experimental Neurology*, c. 224, sayı 1, ss. 163-169, 2010.
- [156] I. Tsilioni, I. J. Russell, J. M. Stewart, R. M. Gleason, & T. C. Theoharides, "Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF Are Increased in Serum of Patients with Fibromyalgia Syndrome, Implicating Mast Cells," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, c. 356, sayı 3, ss. 664–672, 2016.
- [157] O. A. Adegoke, S. O. Idowu, & A. A. Olaniyi, "Improved colorimetric determination of reserpine in tablets using 4-carboxyl-2, 6-dinitrobenzene diazonium ion (CDNBD)," *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, c. 6, sayı 2, ss. 695-703, 2007.
- [158] N. Ikeda, M. Kawasaki, K. Baba, H. Nishimura, T. Fujitani, H. Suzuki...& A. Sakai, "Chemogenetic Activation of Oxytocin Neurons Improves Pain in a Reserpine-induced Fibromyalgia Rat Model," *Neuroscience*, c. 528, ss. 37-53, 2023.
- [159] T. Hussain Mallhi, M. I. Qadir, M. Ali, B. Ahmad, & Y. H. Khan, "Ajwa date (*Phoenix dactylifera*): an emerging plant in pharmacological research," *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, c. 27, sayı 3, ss. 607-616, 2014.
- [160] S. A Ahmad, Fathimah, & H. Nabawiyah, "Ajwa Date (*Phoenix dactylifera L.*) juice for reduction of gastric damage on wistar rats," *Indonesian Journal of Nutrition and Food*, c. 16, sayı 1, ss. 21-28, 2021.

- [161] Z. Iqbal, R. Shamim, N. Ara, F. Siraj, A. Zaheer, & R. Jabeen, "Ajwa Date Fruit Extract Ameliorates the Effects of Alcohol on Weight of Liver in Male Albino Rats," *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, c. 15, sayı 7, ss. 1810-1812, 2021.
- [162] F. B. Pomares, S. Roy, T. Funck, N. A. Feier, A. Thiel, M. A. Fitzcharles, & P. Schweinhardt, "Upregulation of cortical GABAA receptor concentration in fibromyalgia," *Pain*, c. 161, sayı 1, ss. 74–82, 2020.
- [163] M. Özgen, A. M. Aydoğan, A. Uygur, O. Armağan, F. Berkan, & F. Mutlu, "Fibromiyalji sendromunda D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi," *Osmangazi Tıp Dergisi*, c. 41, sayı 2, ss. 161-165, 2018.
- [164] S. Pekarovics, A. Beres, C. Kelly, S. K. Billes, & A. L. Heaton, "Stress-associated weight gain, fibromyalgia symptoms, cardiometabolic markers, and human growth hormone suppression respond to an amino acid supplement blend: Results of a prospective, cohort study," *Frontiers in Endocrinology*, c. 14, ss. 1053692, 2023.
- [165] F. Mappanyompa, M. A. Arsyad, D. K. Sari, S. Natsir, M. H. Cangara, & Y. Y. Djabir, "The Effect of Ajwa Date Fruit Extract (*Phoenix Dactylifera L.*) Against Liver Damage in White Rats (*Rattus Norvegicus*) Induced by Meloxicam," *Journal of The Indonesian Veterinary Research*, c. 7, sayı 1, ss. 18-24, 2023.
- [166] S. M. A. Hassan, M. S. Aboonq, E. A. Albadawi, Y. Aljehani, H. M. Abdel-Latif, R. A. Mariah...& Y. M. Elbastawisy, "The preventive and therapeutic effects of Ajwa date fruit extract against acute diclofenac toxicity-induced colopathy: an Experimental Study," *Drug Design, Development and Therapy*, c. 16, ss. 2601-2616, 2022.
- [167] M. B. Mirza, F. Q. Syed, F. Khan, A. I. Elkady, A. M. Al-Attar, & K. R. Hakeem, Ajwa dates: a highly nutritive fruit with the impending therapeutic application., M. Ozturk and K. R. Hakeem. (Editörler). *Plant and Human Health, Volume 3: Pharmacology and Therapeutic Uses*. Springer International Publishing, 2019, ss. 209-230.
- [168] H. M. Habib, E. M. El-Fakharany, U. D. Souka, F. M. Elsebaee, M. G. El-Ziney, & W. H. Ibrahim, "Polyphenol-rich date palm fruit seed (*Phoenix dactylifera L.*) extract inhibits labile iron, enzyme, and cancer cell activities, and DNA and protein damage," *Nutrients*, c. 14, sayı 17, ss. 3536, 2022.
- [169] F. Viguier, B. Michot, M. Hamon, & S. Bourgoin, "Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms—implications of 5-HT7 and other 5-HT receptor types," *European Journal of Pharmacology*, c. 716, sayı 1-3, ss. 8-16, 2013.
- [170] C. Sommer, "Serotonin in pain and analgesia," *Molecular Neurobiology*, c. 30, sayı 2, ss. 117-125, 2004.
- [171] M. N. Alnigenis, & P. Barland, "Fibromyalgia syndrome and serotonin," *Clin Exp Rheumatol*, c. 19, sayı 2, ss. 205-210, 2001.
- [172] C. Assavarittirong, W. Samborski, & B. Grygiel-Górniak, "Oxidative Stress in Fibromyalgia: From Pathology to Treatment," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, c. 2022, ss. 1582432, 2022.
- [173] C. Piras, S. Conte, M. Pibiri, G. Rao, S. Muntoni, V. P. Leoni...& L. Atzori,

- “Metabolomics and psychological features in fibromyalgia and electromagnetic sensitivity,” *Scientific Reports*, c. 10, sayı 1, ss. 20418, 2020.
- [174] M. Wan, L. Ding, D. Wang, J. Han, & P. Gao, “Serotonin: a potent immune cell modulator in autoimmune diseases,” *Frontiers in Immunology*, c. 11, ss. 186, 2020.
- [175] N. Mokhtar, S. Doly, & C. Courteix, “Diabetic Neuropathic Pain and Serotonin: What Is New in the Last 15 Years?,” *Biomedicines*, c. 11, sayı 7, ss. 1924, 2023.
- [176] tupa670. (2014, Kasım). *Depression Drugs* [Online]. Erişim: <https://quizlet.com/60176053/depression-drugs-flash-cards/>
- [177] P. A. Barker, P. Mantyh, L. Arendt-Nielsen, L. Viktrup, & L. Tive, “Nerve growth factor signaling and its contribution to pain,” *Journal of Pain Research*, c. 13, ss. 1223-1241, 2020.
- [178] F. F. Hefti, A. Rosenthal, P. A. Walicke, S. Wyatt, G. Vergara, D. L., Shelton & A. M. Davies, “Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF,” *Trends in Pharmacological Sciences*, c. 27, sayı 2, ss. 85-91, 2006.
- [179] J. J. Yego, G. O. Oyoo, & S. O. McLigeyo, “The Burden of Fibromyalgia in End-Stage Kidney Disease Patients Undergoing Maintenance Haemodialysis—A Multicentre Study,” *Journal of Kenya Association of Physicians*, c. 5, sayı 1, ss. 10-17, 2022.
- [180] S. Ali, & G. Alam, “Ajwa date fruit (*Phoenix dactylifera L.*) in increasing hemoglobin (Hb) level to teenage girl,” *Enfermería Clínica*, c. 30, sayı 2, ss. 77-79, 2020.
- [181] N. Azizah, R. P. I. Abdullah, & E. A. Wello, “The Effect of Consumption Ajwa Dates (*Phoenix Dactylifera L.*) on the Duration of the First Stage of Labor,” *Green Medical Journal*, c. 4, sayı 1, ss. 9-15, 2022.
- [182] D. A. Zieba, W. Biernat, & J. Barć, “Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance,” *Domestic Animal Endocrinology*, c. 73, ss. 106472, 2020.
- [183] B. Y. Sheikh, S. N. K. Zihad, N. Sifat, S. J. Uddin, J. A. Shilpi, O. A. Hamdi...& I. A. Jahan, “Comparative study of neuropharmacological, analgesic properties and phenolic profile of Ajwah, Safawy and Sukkari cultivars of date palm (*Phoenix dactylifera*),” *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, c. 16, ss. 175-183, 2016.
- [184] M. A. Ojo, “Tannins in Foods: Nutritional Implications and Processing Effects of Hydrothermal Techniques on Underutilized Hard-to-Cook Legume Seeds-A Review,” *Preventive Nutrition and Food Science*, c. 27, sayı 1, ss. 14–19, 2022.
- [185] D. Ghosh, “Tannins from foods to combat diseases,” *International Journal of Pharma Research & Review*, c. 4, sayı 5, ss. 40-44, 2015.
- [186] U. I. Maryam, N. Simbak, A. Umar, I. H. Sani, A. A. Baig, T. Zin, & G. K. M. Swethadri, “Anti-inflammatory and analgesic activities of aqueous extract date palm (*Phoenix dactylifera L.*) fruit in rats,” *International Journal of Novel Research in Healthcare and Nursing*, c. 2, sayı 3, ss. 166-172, 2015.

- [187] O. Al-Kuran, L. Al-Mehaisen, H. Bawadi, S. Beitawi, & Z. Amarin, "The effect of late pregnancy consumption of date fruit on labour and delivery," *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, c. 31, sayı 1, ss. 29–31, 2011.
- [188] M. Shabani, N. Zangiabadi, & M. Asadi-Shekaari, "Evidence for positive effects of date extract that attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic rat model of neuropathic pain," *Neuroscience & Medicine*, c. 4, sayı 1, ss. 16-22, 2013.
- [189] K. Khan, A. K. Najmi, & M. Akhtar, "A natural phenolic compound quercetin showed the usefulness by targeting inflammatory, oxidative stress markers and augment 5-HT levels in one of the animal models of depression in mice," *Drug Research*, c. 69, sayı 7, ss. 392-400, 2019.
- [190] L. J. German-Ponciano, G. U. Rosas-Sánchez, J. Cueto-Escobedo, R. Fernández-Demeneghi, G. Guillén-Ruiz, C. Soria-Fregozo...& J. F. Rodríguez-Landa, "Participation of the serotonergic system and brain-derived neurotrophic factor in the antidepressant-like effect of flavonoids," *International Journal of Molecular Sciences*, c. 23, sayı 18, ss. 10896, 2022.

6. EKLER

6.1. EK-1: ETİK KURUL ONAY ÖRNEĞİ

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ / DÜZCE UNIVERSITY

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
LOCAL ETHICS COMMITTEE PRESIDENCY ON ANIMAL TESTINGS

ETİK KURUL BAŞVURU KARARI / ETHICS COMMITTEE'S DECISION ON APPLICATION

Prof. Dr. Şerif DEMİR tarafından kurulumuza sunulan "Deneysel Fibromiyalji Sıçan Modelinde Acve Hurmasının Serotonin Düzeylerine Etkisi" isimli araştırma başvuru projesi etik yönden değerlendirilmiş olup; yönergemiz ilkelerine göre proje etiği açısından "UYGUN OLDUĞUNA" oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

The research project entitled "The Effect of Ajwa date on Serotonin Levels in an Experimental Rat Model of Fibromyalgia", submitted to our committee by Prof. Dr. Şerif DEMİR has been evaluated. According to the principles stated in our directive and the related ethical standards and codes, it has been decided unanimously / by majority vote that the research project is appropriate to be conducted.

Toplantı Tarihi / Meeting Date: 19.10.2022
Karar No / Decisions No: 2022/10/02

Unvan / Title, Adı / Name, Soyadı / Surname, Görevi / Position	Karar / Decision	İmza / Signature
Assoc.Prof.Dr. Merve ALPAY Başkan / Chairman	Uygundur / Appropriate	
Prof.Dr. Şerif DEMİR Başkan Vekili / Deputy Chairman	Araştırmacıdır / Researcher	-----
Ali GÖK Veteriner Hekim / Veterinary Physician	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Murat KABAKLIOĞLU Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Akif KETEN Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Emel ÇALIŞKAN Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Meral KEKEÇOĞLU Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Prof.Dr. Şengül CANGÜR Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Assoc.Prof.Dr. Pınar GÖÇ RASGELE Üye / Member	Uygundur / Appropriate	
Dr. Recep ERGÜL Sivil Üye / Civil Member	Uygundur / Appropriate	
Aykut EKİNCİ STK Üyesi / CSO Member	Uygundur / Appropriate	

Düzce Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Yerel Etik Kurulu / Düzce University Experimental Animals Local Ethics Committee

Düzce Üniversitesi, Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi/Düzce University, Experimental Animals Application and Research Center,
Konuralp Yerleşkesi, Merkez, 81620, Düzce, Turkey
0850 800 81 81 – Dahili/Extension:3060 Faks: 0380 5421302

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mehlika SARI

Yabancı Dili : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi	2021-Halen
Lisans	Biyoloji	Sakarya Üniversitesi	2018-2021
Lise	Sayısal	Sakarya Üniversitesi Vakfı Özel Anadolu Lisesi	2016-2017
Lise	Sayısal	Özel Gökyüzü Koleji	2014-2016

YAYINLAR