

**RİSPERİDON'UN ANTİNOSİSEPTİF VE ANTIİNFLAMATUVAR
ETKİNLİĞİNİN *IN VIVO* YÖNTEMLER İLE ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Beyza AYDIN ÜSTÜNDAĞ

Eskişehir 2021

**RİSPERİDON'UN ANTİNOSİSEPTİF VE ANTİİNFLAMATUVAR
ETKİNLİĞİNİN *IN VIVO* YÖNTEMLER İLE ARAŞTIRILMASI**

Beyza AYDIN ÜSTÜNDAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2021

ÖZET

RİSPERİDON'UN ANTİNOSİSEPTİF VE ANTIİNFLAMATUVAR ETKİNLİĞİNİN İN VİVO YÖNTEMLER İLE ARAŞTIRILMASI

Beyza AYDIN ÜSTÜNDAĞ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2021

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Risperidon D₂ dopaminerjik ve 5-HT₂ serotonerjik reseptörleri güçlü şekilde bloke eden atipik bir antipsikotiktir. Dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin ağrının transmisyonundaki ve modülasyondaki rollerinden ve risperidonun ağrı ve inflamasyon üzerine etkinlik potansiyeline işaret eden önceki çalışmalardan hareketle, bu tez çalışmasında risperidon'un antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Risperidon'un (0.05, 0.1 ve 0.2 mg.kg⁻¹) termal nosiseptif uyarana karşı antinosiseptif etkinliği sıcak plaka ve kuyruk daldırma; mekanik nosiseptif uyarana karşı antinosiseptif etkinliği ise kuyruk sıkıştırma testleri ile değerlendirilmiştir. Risperidon söz konusu testlerin hiçbirinde anlamlı bir antinosiseptif etkinlik göstermemiştir. Bu bulgular bu ilacın termal ya da mekanik nosiseptif uyarana ile indüklenen ağrıya karşı santral mekanizmalar aracılıklı bir antinosiseptif etkiye sahip olmadığını ortaya koymuştur. Diğer yandan, risperidon her üç dozda da asetik asit ile indüklenen kıvranma testinde farelerin kıvranma davranışlarının sayılarını anlamlı ölçüde azaltarak kimyasal nosiseptif uyarana taşıyan nöronal yollar üzerinde antinosiseptif etkinlik göstermiştir. Yapılan mekanistik çalışmalar, glutamaterjik sistemin ve sGMP/ATP'ye duyarlı K⁺ kanalı yolağının risperidon'un söz konusu antinosiseptif etkinliğinde rol oynadığına işaret etmiştir. Risperidon aynı dozlarda sıçanlarda karragenin ile indüklenen pençe ödemi de anlamlı ölçüde azaltarak antiinflamatuvar etkinlik göstermiştir. Risperidon'un bu çalışmada ilk kez sunulan antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkilerinin mekanizmasının tam olarak aydınlatılabilmesi için, bu ilacın ağrı ve inflamasyon ile ilişkili endojen mediyatörler, enzimler ve reseptörler üzerine olası etkilerinin *in vivo* ve *in vitro* yöntemler ile araştırılacağı daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ağrı, İnflamasyon, Nosisepsiyon, Risperidon.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTINOCICEPTIVE AND ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF RISPERIDONE BY IN VIVO METHODS

Beyza AYDIN ÜSTÜNDAĞ

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, 2021

Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Risperidone is an atypical antipsychotic that potently blocks D₂ dopaminergic and 5-HT₂ serotonergic receptors. Based on the roles of dopaminergic and serotonergic systems in the transmission and modulation of pain and previous studies pointing out the potential efficacy of risperidone on pain and inflammation, it was aimed to investigate antinociceptive and anti-inflammatory effect of risperidone, in this thesis study. The antinociceptive efficacy of risperidone (0.05, 0.1 and 0.2 mg.kg⁻¹) on thermal nociceptive stimuli was evaluated by hot-plate and tail immersion whereas antinociceptive efficacy of this drug on mechanical nociceptive stimuli was examined by tail-clip tests. Risperidone did not show significant antinociceptive activity in any of these tests. These findings revealed that this drug does not have a central mechanism-mediated antinociceptive effect against pain induced by thermal or mechanical nociceptive stimuli. On the other hand, in the acetic acid-induced writhing test, at all three doses, risperidone showed antinociceptive activity on neuronal pathways carrying chemical nociceptive stimuli by significantly reducing the number of writhing behaviors. The mechanistic studies indicated that antinociceptive activity of risperidone is related to the glutamatergic system and sGMP/ATP-sensitive K⁺ channels. Risperidone, at the same doses, also showed anti-inflammatory activity by significantly reducing carrageenan-induced paw edema in rats. More comprehensive studies, in which the possible effects of this drug on pain- and inflammation-related endogenous mediators, enzymes and receptors examined by in vivo and in vitro methods, are needed in order to elucidate precise mechanism of the risperidone-induced antinociceptive and anti-inflammatory effects, which were presented for the first time in this study.

Keywords: Pain, Inflammation, Nociception, Risperidone.

TEŞEKKÜR

Lisans dönemimden itibaren bilgileri ve deneyimleriyle beni yönlendiren, özellikle anlayışı ile her daim destek olan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a ve kıymetli hocam Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımnda tecrübeleriyle yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL'e, Uzm. Ecz. Ümmühan KANDEMİR'e ve Ecz. Betül Beste TOPKARA'ya teşekkür ederim.

Tez dönemi boyunca yardımlarını esirgemeyerek her zaman yanımda olan kıymetli dostum Öğr. Gör. Uzm. Ecz. Asaf Evrim EVREN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca olduğu gibi tez dönemi boyunca da maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım aileme, varlığıyla her zaman huzur veren sevgili eşime ve en sıkıntılı zamanlarımda bile yüzümü güldüren canım oğlum Ömer Selim'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrının Tanımı.....	3
2.2. Ağrı Terminolojisi.....	3
2.3. Ağrının Sınıflandırılması	4
2.3.1. Nörofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırma.....	5
2.3.1.1. <i>Nosiseptif ağrı</i>	5
2.3.1.2. <i>Nöropatik ağrı</i>	6
2.3.1.3. <i>Deafferantasyon ağrısı</i>	6
2.3.1.4. <i>Reaktif ağrı</i>	7
2.3.1.5. <i>Psikojenik ağrı</i>	7
2.3.2. Kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırma.....	7
2.3.2.1. <i>Somatik ağrı</i>	7
2.3.2.2. <i>Viseral ağrı</i>	7
2.3.2.3. <i>Sempatik ağrı</i>	8

2.3.2.4. <i>Periferel ağrı</i>	8
2.3.3. Başlama süresine göre sınıflandırma	8
2.3.3.1. <i>Akut ağrı</i>	8
2.3.3.2. <i>Kronik ağrı</i>	8
2.4. Ağrı Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	9
2.4.1. Ağrının inhibisyonu.....	15
2.5. Ağrının Farmakolojik Tedavisi	16
2.5.1. Opioid analjezikler	16
2.5.2. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar	18
2.5.3. Analjezik adjuvan ilaçlar	20
2.6. İnflamasyon	20
2.6.1. Akut ve kronik inflamasyon.....	23
2.7. Risperidon	23
2.7.1. Risperidonun kimyasal ve fiziksel özellikleri	24
2.7.2. Risperidonun farmakolojik özellikleri.....	25
2.7.2.1. <i>Farmakokinetik</i>	25
2.7.2.2. <i>Farmakodinami</i>	26
2.7.2.3. <i>Dozlam</i>	26
2.7.2.4. <i>Advers etkiler</i>	27
2.7.3. Özel kullanım durumları	30
2.7.3.1. <i>Pediyatrik hasta grubu</i>	30
2.7.3.2. <i>Geriatrik hasta grubu</i>	30
2.7.3.3. <i>Gebelik ve laktasyon</i>	30
2.7.3.4. <i>Renal ve hepatik yetmezlik durumları</i>	30
2.7.3.5. <i>Diğer durumlar</i>	30
2.7.4. Risperidon'un ilaç etkileşimleri	31
3. GEREÇLER	32

3.1. Deney Hayvanları.....	32
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	32
3.3. Kullanılan Cihazlar.....	33
4. YÖNTEMLER.....	34
4.1. İlaç Uygulamaları.....	34
4.2. Motor Koordinasyon Testleri	34
4.2.1. Rota-rod testi.....	34
4.3. Nosisepsiyon Testleri.....	34
4.3.1. Sıcak plaka testi.....	34
4.3.2. Kuyruk daldırma testi.....	35
4.3.3. Kuyruk sıkıştırma testi	35
4.3.4. Asetik asit ile indüklenen kıvranma testi.....	36
4.3.5. Glutamat ile indüklenen pençe yalama testi.....	36
4.4. Antiinflamatuvar Etkinin Ölçüldüğü Testler	36
4.4.1. Karragenin ile indüklenen pençe ödem testi	36
4.5. İstatiksel Analiz.....	37
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR.....	38
5.1. Motor Koordinasyon Testlerine İlişkin Bulgular	38
5.1.1. Rota-rod testi.....	38
5.2. Nosisepsiyon Testlerine İlişkin Bulgular	39
5.2.1. Sıcak plaka testlerinden elde edilen bulgular	39
5.2.2. Kuyruk daldırma testlerinden elde edilen bulgular.....	40
5.2.3. Kuyruk sıkıştırma testlerinden elde edilen bulgular	40
5.2.4. Asetik asit ile indüklenen kıvranma testlerinden elde edilen bulgular	42
5.2.5. Glutamat ile indüklenen pençe yalama testlerinden elde edilen bulgular	44

5.2.6. Metilen mavisi ile yapılan mekanistik çalışmalardan elde edilen bulgular	45
5.2.7. Glibenklamid ile yapılan mekanistik çalışmalardan elde edilen bulgular	46
5.3. İnflamasyon Testlerine İlişkin Bulgular.....	48
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	53
KAYNAKÇA	55
EKLER	
ÖZGEÇMİŐ	0

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Ağrı terminolojisi	4
Çizelge 2.2. Opioid analjeziklerin sınıflandırılması	17
Çizelge 2.3. NSAİ ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	19
Çizelge 2.5. Siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinin sınıflandırılması	19
Çizelge 2.6. İnflamasyonda rol alan başlıca sitokinler	22
Çizelge 2.7. Risperidon ile indüklenen advers etkiler.....	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'ne göre ağrı sınıflaması.....	4
Şekil 2.2. Raj'a göre ağrı sınıflaması	5
Şekil 2.3. Ağrının algılanması	10
Şekil 2.4. Ağrının beyine iletimi.....	12
Şekil 2.5. Risperidonun kimyasal şekli	25
Şekil 5.1. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05, 0.1 ve 0.2 mg.kg ⁻¹) ve Diazepam (2.5 mg.kg ⁻¹) uygulamalarının farelerin Rota-rod testlerindeki düşme süreleri üzerine etkileri.	38
Şekil 5.2. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg ⁻¹ , 0.1 mg.kg ⁻¹ ve 0.2 mg.kg ⁻¹) ve Morfin (10 mg.kg ⁻¹) uygulamalarının farelerin sıcak plaka testindeki %MOE değerleri üzerine etkileri.	39
Şekil 5.3. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg ⁻¹ , 0.1 mg.kg ⁻¹ ve 0.2 mg.kg ⁻¹) ve Morfin (10 mg.kg ⁻¹) uygulamalarının farelerin kuyruk daldırma testindeki %MOE değerleri üzerine etkileri.	40
Şekil 5.4. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg ⁻¹ , 0.1 mg.kg ⁻¹ ve 0.2 mg.kg ⁻¹) ve Morfin (10 mg.kg ⁻¹) uygulamalarının farelerin kuyruk sıkıştırma testindeki %MOE değerleri üzerine etkileri.	41
Şekil 5.5. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg ⁻¹ , 0.1 mg.kg ⁻¹ ve 0.2 mg.kg ⁻¹) ve Diklofenak (25 mg.kg ⁻¹) uygulamalarının farelerin kıvranma sayıları üzerine etkileri.....	43
Şekil 5.6. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg ⁻¹ , 0.1 mg.kg ⁻¹ ve 0.2 mg.kg ⁻¹) ve Diklofenak (25 mg.kg ⁻¹) uygulamalarının glutamat ile indüklenen pençe yalama süreleri üzerine etkileri..	44
Şekil 5.7. Asetik asit ile indüklenen kıvranma testinde metilen mavisi ön- uygulamalarının Risperidon (0.1 mg.kg ⁻¹) ile indüklenen antinosisepsiyon üzerine etkisi.	46
Şekil 5.8. Asetik asit ile indüklenen kıvranma testinde Glibenklamid ön- uygulamalarının Risperidon (0.1 mg.kg ⁻¹) ile indüklenen antinosisepsiyon üzerine etkisi.	47

- Şekil 5.9.** Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg^{-1} , 0.1 mg.kg^{-1} ve 0.2 mg.kg^{-1}) ve Diklofenak (25 mg.kg^{-1}) uygulamalarının sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra ölçülen % pençe şişme değerleri üzerine etkileri.49
- Şekil 5.10.** Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg^{-1} , 0.1 mg.kg^{-1} ve 0.2 mg.kg^{-1}) ve Diklofenak (25 mg.kg^{-1}) uygulamalarının sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra ölçülen % pençe şişme değerleri üzerine etkileri.49
- Şekil 5.11.** Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg^{-1} , 0.1 mg.kg^{-1} ve 0.2 mg.kg^{-1}) ve Diklofenak (25 mg.kg^{-1}) uygulamalarının sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra ölçülen % pençe şişme değerleri üzerine etkileri.50
- Şekil 5.12.** Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg^{-1} , 0.1 mg.kg^{-1} ve 0.2 mg.kg^{-1}) ve Diklofenak (25 mg.kg^{-1}) uygulamalarının sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 4 saat sonra ölçülen % pençe şişme değerleri üzerine etkileri.51

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit
ANOVA	: Varyans analizi
Adh	: Antidiüretik hormon
ATP	: Adenozin trifosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CGRP	: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
COX	: Siklooksijenaz
CYP	: Sitokrom P450
DRG	: Dorsal kök gangliyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
F	: Fisher testi değeri
FDA	: (U.S. Food and Drug Administration) Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	: Gama-amino bütirik asit
HIV	: (Human Immunodeficiency Virus) İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
IL	: İnterlökin
<i>i.p</i>	: İntraperitoneal
IUPAC	: (International Union of Pure and Applied Chemistry) Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
MOE	: Maksimum olası etki
n	: Denek sayısı
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NS	: Nosiseptif spesifik
NSAI	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

p	: Olasılık değeri
PAG	: Periakuaduktal gri madde
PG	: Prostaglandin
P-gp	: P-glikoprotein
Ph. Eur.	: Avrupa farmakopesi
<i>p.o.</i>	: Peroral
QT	: Q dalgası ile T dalgası arası mesafe
rpm	: (Revolutions per minute) Dakikadaki devir sayısı
s	: Saniye
<i>s.c.</i>	: Subkutan
sGMP	: Siklik guanozin monofosfat
TNF- α	: Tümör nekroz faktör
USP	: Amerikan farmakopesi
WDR	: (Wide Dynamic Range) Geniş Dinamik Alan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Risperidon, benzizoksazol türevi atipik bir antipsikotiktir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından şizofreninin akut tedavisi için 1993'te onaylanmıştır. Risperidon'un terapötik dozda uzun süreli kullanımının şizofreni hastalarında nöksleri önlediğinin gösterilmesi üzerine, bu ilaç Mart 2002'de uzun dönem tedavide kullanım için de onay almıştır. Risperidon mani ya da refrakter bipolar bozukluk olgularında da kullanılan bir ilaçtır. Aralık 2003'te bipolar bozukluğun akut tedavisi için tek başına ya da lityum veya valproat ile kullanılmak üzere onaylanmıştır. Risperidon'un önemli özelliklerinden biri de pediatrik kullanıma sahip bir antipsikotik olmasıdır. FDA, Ağustos 2007'de, 10-17 yaş arası çocuklarda bipolar bozukluklara bağlı akut manik ya da karma epizodlarda ve 13-17 yaş arası adolesanlarda şizofreni tedavisinde kullanımına onay verilmiştir. İlaç otizm spektrum bozukluklarına bağlı huzursuzluğu ve agresyonu tedavi etmek için 5 yaşın üzerindeki hastalarda da endikedir (Chopko ve Lindsley, 2018; Ersöz Alan ve Çengel Kültür, 2014; RxMediaPharma®, 2021).

Şizofreni hastalarında risperidon'u haloperidol ve klozapin ile karşılaştıran bazı çalışmalarda risperidon'un psikotik semptomları azaltmakta en az haloperidol ve klozapin kadar etkili olduğu, ancak hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (Grant ve Fitton, 1994; Lindström vd., 1995; Marder ve Meibach, 1994). Risperidon'un terapötik dozlarda şizofreninin negatif semptomlarını önemli ölçüde azaltması, çok fazla ekstrapiramidal yan etkiye neden olmaması ve klozapin gibi ilaçlardan farklı olarak agranülositoz yapmaması bu ilacın geleneksel antipsikotiklere göre klinik olarak avantajlı olduğu yönleridir (Chouinard vd., 1993; Guyton ve Hall, 2013).

Risperidon antipsikotik etkisini 5-HT₂ serotonerjik ve D₂ dopaminerjik reseptörleri güçlü şekilde bloke ederek gösterir. Risperidon'un dopaminerjik reseptörler üzerindeki antagonist etkinliğinin haloperidol ile yaklaşık aynı seviyede olduğu ancak, serotonerjik reseptörleri 200 kat daha güçlü biçimde antagonize ettiği gösterilmiştir (Cohen, 1994; Lindström vd., 1995). Risperidon'un α_1 - ve α_2 -adrenerjik ve H₁-histaminerjik reseptörlere karşı da afinitesi olduğu ileri sürülmüşse de α_2 -adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere olan afinitesi görece zayıftır (Ereshefsky ve Lacombe, 1993; Guyton ve Hall, 2013)

Dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin ve bu sistemlere ait reseptörlerinin ağrının transmisyonunda ve modülasyonda son derece önemli rol oynadıkları bilinmektedir (Bardin, 2011; Li vd., 2019; Sommer, 2010). Bu bağlamda risperidon'un ağrının

taşınımını sağlayan nosiseptif yollar üzerine farmakolojik etki gösterme potansiyeline sahip olduğu düşünülebilir. Diğer yandan, literatürde risperidon'un antinosiseptif etkinliğine ilişkin oldukça sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Schreiber ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada risperidon'un akut termal nosiseptif uyarana karşı etkinliği kuyruk-çekme testi ile araştırılmış ve bu ilacın potent bir antinosiseptif etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak risperidon'un antinosiseptif etkinliğine başlıca μ_1 -, μ_2 -, κ - ve sınırlı olarak da δ -opioid reseptörlerin aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Schreiber vd., 1997). Konuya ilişkin diğer bir çalışmada ise, risperidon'un nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAI) akut viseral tonik ağrı üzerine olan antinosiseptif etkinliklerini potansiyelize ettiği gösterilmiştir (Vargas vd., 2019). Literatürde risperidon'un antiinflamatuvar etkinlik potansiyeline işaret eden bazı *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalara rastlamak da mümkündür (Ajami vd., 2014; Al-Amin vd., 2013; MacDowell vd., 2013; Obuchowicz vd., 2017).

Bu bilgilerden yola çıkılarak gerçekleştirilen bu tez çalışmasında, risperidon'un mekanik, termal ve kimyasal akut nosiseptif uyaranlara karşı olası bir antinosiseptif etkinliğinin araştırılması ve etkiye neden olan farmakolojik mekanizmaların aydınlatılması amaçlanmıştır. Ayrıca, risperidon'un nöroinflamasyona karşı etkinlik potansiyelini ortaya koyan literatür bilgilerinden hareketle, olası antiinflamatuvar etkinliği de bu çalışma kapsamında araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı; Latince “poena” kelimesinden gelen bir sözcüktür. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği ağrıyı "gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili olan veya böyle bir hasar ile ilişkili şekilde tarif edilen, hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim" olarak tanımlar. Bu tanım Taksonomi Alt Komitesi tarafından önerilmiş ve 1979 yılında Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği Konseyi tarafından kabul edilmiş olan tanımdır. Bu tanım, ağrı alanındaki sağlık uzmanları ve araştırmacılar tarafından geniş çapta kabul görmüş ve Dünya Sağlık Örgütü de dâhil olmak üzere birçok profesyonel, resmi ve sivil toplum kuruluşu tarafından benimsenmiştir. Ancak ağrı ile ilgili bilimsel verilerin artışı, tanımın yeniden değerlendirilmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği 2018'de, mevcut tanımı değerlendirmek üzere ağrıyla ilgili klinik ve temel bilimlerde uzmanlığa sahip bireylerden oluşan 14 üyeli, çok uluslu bir Başkanlık Görev Gücü oluşturmuştur. Görev gücü, ağrı tanımının revize edilmesini ve aşağıdaki notların, etimolojiyi de içeren maddeler halinde güncellenmesini tavsiye etmiştir (Raja vd., 2020).

- Ağrı biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerden farklı derecelerde etkilenen kişisel bir deneyimdir.
- Ağrı ve nosisepsiyon farklı fenomenlerdir. Ağrı, yalnızca duyuşsal nöronlardaki aktiviteden çıkarsanamaz.
- Bireyler ağrı kavramını yaşam deneyimleriyle öğrenirler.
- Bir kişinin deneyimini ağrı olarak ifade etmesine saygı duyulmalıdır.
- Ağrı genellikle adaptif bir rol oynasa da işlevsellik, sosyal ve psikolojik refah üzerinde olumsuz etkileri olabilir.
- Sözlü betimleme, ağrıyı ifade eden birkaç davranıştan yalnızca biridir; iletişim kuramama, bir insanın veya bir hayvanın ağrı çekmesi olasılığını ortadan kaldırmaz.

Revize edilen ağrı tanımı ve yukarıda sözü edilen notlar 2020 yılının başlarında Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği Konseyi tarafından oybirliğiyle kabul edilmiştir (Raja vd., 2020).

2.2. Ağrı Terminolojisi

Ağrı ile ilgili olarak sık kullanılan bazı terimler **Çizelge 2.1.**'de sunulmuştur.

Çizelge 2.1. Ağrı terminolojisi (Aydın, 2002; Dworkin, 2002; Kayhan, 2004; Morgan vd., 2008)

Terim	Anlamı
Ağrı eşiği	Kişide ağrıya neden olan en küçük uyaran şiddeti
Ağrı tolerans düzeyi	Kişinin tolere edebileceği, ağrıya neden olan en büyük uyaran
Allodini	Genellikle ağrılı olmayan bir stimülusun neden olduğu ağrı
Analjezi	Normalde ağrılı olan bir uyarana karşı ağrı duygusunun olmaması
Anestezi	Ağrı da dahil bütün hislerin kaybolması durumu
Anestezi Dolorosa	Duyu kaybı olan bölgede ağrı
Disestezi	Uyarı ile veya uyarısız olarak oluşan nahoş ve anormal duyu
Hiperaleji	Ağrılı stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın artması
Hiperestezi	Ağrılı uyarılara artmış reaksiyon, sensoryal liflerin aşırı duyarlılığı
Hiperpati	Hiperaleji, allodini, hiperestezi ve aşırı tepki ile karakterize olup uyaran olmamasına rağmen duyunun devam ettiği ağrılı sendrom
Hipoaleji	Ağrılı uyarana duyarlılığın ve cevabın düşmesi
Hipoestezi	Hafif dokunma, bası ve ısıya karşı azalmış cilt duyarlılığı
Kozalji	Periferik sinirde ortaya çıkan bir lezyondan sonra devam eden yanıcı ağrı
Nosiseptör	Ağrılı ya da uzamaya meyilli ağrılı uyarana karşı duyarlı özel reseptör
Nosiseptif ağrı	Dokularda oluşan travmanın sinirler aracılığıyla santral sinir sistemine ulaşması ile oluşan ağrı
Nöralji	Bir spinal veya kranial sinirin dağılım alanında görülen, tekrarlayıcı, şiddetli ve genellikle ilgili cildin uyarılması ile başlayan ağrı
Parestezi	Belirli bir bölgede uyaran olmadan, iğnelenme, karıncalanma ya da uyuşma hissedilmesi
Radikülopati	Bir veya birden fazla sinir kökünün anormal fonksiyonu

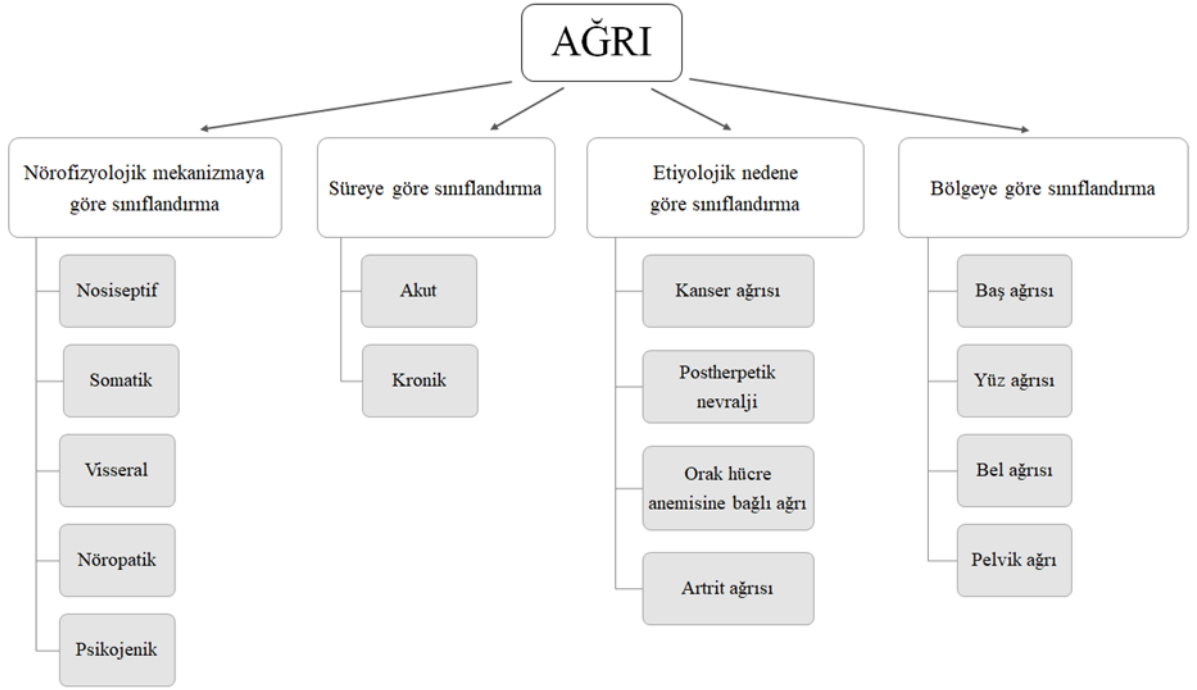
2.3. Ağrının Sınıflandırılması

Şekil 2.1. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği tarafından yapılan beş eksenli taksonomi şeklindeki sınıflandırmayı göstermektedir (Aydın, 2002).



Şekil 2.1. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'ne göre ağrı sınıflaması (Aydın, 2002; Raja vd., 2020)

Raj'a göre (Raj, 2000) ağrı sınıflaması ise Şekil 2.2.'de sunulmuştur.



Şekil 2.2. Raj'a göre ağrı sınıflaması (Raj, 2000)

Bu tez çalışmasında “ağrı” ile ilgili bilgiler, altta yatan nörofizyolojik mekanizmaya, kaynaklandığı bölgeye ve başlama süresine göre 3 ana başlık altında sınıflandırılarak (Aydın, 2002; Türkoğlu, 1993) sunulmuştur.

2.3.1. Nörofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırma

Ağrı, altta yatan nörofizyolojik mekanizmaya göre beş başlık altında açıklanabilir.

2.3.1.1. Nosiseptif ağrı

Vücutta özellikle deri, kemik, kas, tendon, kan damarları ve iç organlarda yaygın olarak bulunan özelleşmiş sinir uçları nosiseptör olarak adlandırılır. Nosisepsiyon, doku hasarı sırasında oluşan uyarıların nosiseptörler aracılığıyla santral sinir sistemine ulaştırılması ve ağrının algılanması şeklinde gelişen olaylar zincirinin tamamıdır. Gelen uyarılar santral sinir sisteminde entegre edilerek uyarana karşı fizyopatolojik cevapların oluşması sağlanır. Nosiseptörlerin uyarılması ile oluşan bu ağrı nosiseptif ağrı olarak tanımlanır. Nosiseptörler aracılığıyla ulaşan tüm uyarılar ağrı oluşturur fakat hissedilen tüm ağrılar nosisepsiyon kaynaklı oluşmaz. Nosiseptif ağrılara termal, mekanik ve

kimyasal uyarılar ile indüklenen ağrılar örnek verilebilir (Aydın, 2002; Uyar ve Köken, 2017).

2.3.1.2. Nöropatik ağrı

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği nöropatik ağrının tanımını sinir sisteminde oluşan lezyon veya disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı şeklinde yapmıştır. Nosisseptif ağrıdan farklı olarak nöropatik ağrıda devamlı bir nosisseptif uyarı yoktur. Ağrı zaman içerisinde şiddeti artış gösterebilir (Campbell ve Meyer, 2006; Geber vd., 2009; Woolf ve Mannion, 1999). Duyusal sinyallerin normal olmayan şekilde algılanması ile birçok semptom ortaya çıkar. Nöropatik ağrının semptom ve bulguları, negatif ve pozitif olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Negatif duyusal bulgular dokunma, titreme, ağrı ve sıcaklık hissinde azalma ya da tamamen yok olma şeklindedir. Pozitif duyusal bulgular ise spontan ya da uyarılmış özellikte olabilir. Spontan bulgular sürekli ya da ara sıra olabilmektedir. Uyarılmış pozitif duyusal bulguların en bilinenleri allodini ve hiperaljezidir. Bu bulgularla beraber nöropatik ağrıda terleme ve salgı üretiminde artma, ortostatik hipotansiyon, mesane ve barsak çalışma bozukluğu ve erektil disfonksiyon gibi otonomik bulgular da görülebilir (Baron, 2006). En çok bilinen nöropatik ağrılar arasında diyabetik nöropatiye, kanserlere, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonuna, postravmatik ya da cerrahi müdahale sonucu sinirlerdeki hasara bağlı olarak gelişen kronik ağrılar ve postherpetik nevralji sayılabilir. Nosisseptif ağrıda etkili olan ilaçlar nöropatik ağrıda aynı etkiyi gösteremeyebilir. Örneğin, NSAI'ler nosisseptif ağrıya yeterli düzeyde analjezik etki gösterirken nöropatik ağrıdaki etkileri çok güçlü değildir. Nöropatik ağrı opioid ilaçlara da nosisseptif ağrıya oranla daha düşük düzeyde yanıt verir (Tan, 2007).

2.3.1.3. Deafferantasyon ağrısı

Santral ve periferik sinir sistemi hasarları, nöropatiler veya tümör oluşumu gibi zedelenmeler sonucu somatosensoryal uyarılar santral sinir sistemine ulaşamaz. Bu şekilde iletinin yarıda kalması sonucu ortaya çıkan ağrı, *deafferantasyon ağrısı* olarak tanımlanır (Aydın, 2002). Nöroleptik ağrı olarak da isimlendirilen bu ağrı, sinirin elektriksel deşarjı sırasındaki kısa devreler sonucu oluşan yeni bir odağa bağlı olarak meydana gelir ve yanıcı özelliindedir. Fark edildikten sonra kısa bir süre içerisinde tedavi edilmezse çok uzun süren dirençli bir ağrı haline gelebilir. Bu tür ağrılara talamik ağrılar, kol ya da bacak gibi kesilen bir uzuvda hissedilen fantom ağrıları ve zona sonrasında

görülen ağrılar örnek verilebilir (Aydın, 2002; Kayaalp, 2012; Yüzbaşıoğlu Bektaş, 2005).

2.3.1.4. Reaktif ağrı

Motor veya sempatik afferentlerde refleks aktivasyon ile nosiseptörlerin uyarılması sonucunda oluşan ağrı türüdür. Reaktif ağrıya sürekli, künt, derin ve sızlayıcı özellikteki miyofasiyal ağrı ve refleks sempatik distrofiler örnek olarak verilebilir (Aydın, 2002; Erdine, 1999).

2.3.1.5. Psikojenik ağrı

Psikiyatrik sorunları olan hastaların, yaşadıkları gerginlik, korku ve huzursuzluğa bağlı olarak vücutlarında gerçek bir doku hasarı varmış gibi hissettikleri ağrı türüdür (Aydın, 2002; Yüzbaşıoğlu Bektaş, 2005). Ağrı kaynağının psikolojik olması hastanın psikiyatrik tedaviye ihtiyaç duyduğuna işaret eder (Raj, 2007).

2.3.2. Kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırma

Ağrı, kaynaklandığı bölgeye göre dört sınıfa ayrılır.

2.3.2.1. Somatik ağrı

Derinin, kas ve kemiklerin yaralanmalarından veya hastalıklarından kaynaklanan, aniden ve şiddetli başlayan ve iyi lokalize olan ağrılardır (Şentürk, 2018). Sinirlerin yayılım bölgesinde batma, sızlama, zonklama şeklinde ortaya çıkarlar. Travma, kırık, çıkık gibi durumlarda görülen ağrılar bu tip ağrılara örnek olarak verilebilir (Mirchandani vd., 2011).

2.3.2.2. Viseral ağrı

İç organlar ve onların kılıflarında meydana gelen hastalık ya da disfonksiyon sonucu uyarılan afferent nöronlar aracılığıyla taşınan ağrı tipidir. Kolon, rektum ve mesaneden oluşan uyarılar sakral parasempatik sinirlerle taşınırken; farens, trakea ve ösefagusun üst kısmında oluşan uyarılar glossofaringeus ve vagus sinirleri aracılığıyla taşınır. Diğer organlarda oluşan uyarılar ise sempatik sinirlerle medula spinalise taşınırlar (Aydın, 2002). Kimyasal uyarıcılar, organlardaki ani spazmlar ve kan akımının azalması viseral ağrılara sebep olan bazı etkenlerdir. Genelde künt tarzda, yaygın bir ağrıdır. Başka bölgelere yansıyan tipte olabilir ve kolay lokalize edilemez. Miyokard ağrısının sol kola vurması ve apandisit ağrısının göbeğe vurması bu duruma örnek olarak verilebilir (Aşık, 2012; Mirchandani vd., 2011; Morgan vd., 2008; Raj, 2007).

2.3.2.3. Sempatik ağrı

Vasküler kökenli olup sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucu ortaya çıkan ağrılardır. Genellikle yanma şeklinde hissedilirler (Araç, 2010; Raj, 2007). Primer hastalık geçtikten bir süre sonra (haftalar ya da aylar olabilir) ortaya çıkan ve şiddeti giderek artan ağrılardır (Erdine, 1999). Hastaların derileri çok hassastır; ağrının olduğu bölgelerde solukluk ve üşüme hissediler ve ağrı soğuk ortamlarda şiddetlenir. Ağrının yanı sıra ekstremitelerde trofik bozukluklar da görülür. Sempatik ağrılara örnek olarak kompleks rejyonal ağrı sendromu ve kozaljiler verilebilir (Aydın, 2002).

2.3.2.4. Periferik ağrı

Kaslar, tendonlar ya da direkt periferik sinirlerden köken alan ağrılardır (Aydın, 2002).

2.3.3. Başlama süresine göre sınıflandırma

Ağrı, başlama süresine göre 2 başlık altında açıklanabilir.

2.3.3.1. Akut ağrı

Vücutta genellikle travma, enfeksiyon, doku hasarı, cerrahi girişim ve inflamasyon sonucu oluşan kimyasal veya mekanotermal stimuluslar ile ortaya çıkan ağrı türüdür. Aniden ve şiddetli bir şekilde başlar (Aydın, 2002; Erdine, 1999). Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişki vardır; dolayısıyla rahatlıkla lokalize edilebilir. Akut ağrıya hastaların verdiği cevaplar değişkenlik gösterir. Hatta aynı hastada farklı zaman dilimlerindeki cevaplarda bile değişkenlik görülebilmektedir (Guyton ve Hall, 2013; Mirchandani vd., 2011).

Akut ağrılar 'beklenen' ve 'beklenmeyen' olarak iki gruba ayrılmaktadır. Beklenen akut ağrılar öncesinde tahmin edilerek koruyucu tedbirler alınabilen cerrahi operasyon, doğum ve diş çekimi sonrası ağrıları gibi ağrılardır. Beklenmeyen akut ağrılar ise aniden ortaya çıkan kırık, yanık ve travmalara bağlı ağrılardır (Aşık, 2012; Frischenschlager ve Pucher, 2002). Akut ağrılar nosiseptif özellikte olduğundan uyaran ortadan kalkınca birkaç gün ya da hafta içerisinde sona erer. Ancak eğer akut ağrı yeterince tedavi edilemezse ve üstünden 3 - 6 ay arası ya da daha uzun bir süre geçerse kronik ağrı özelliklerini göstermeye başlar (Aydın, 2002).

2.3.3.2. Kronik ağrı

Üç aydan uzun süredir var olan, genellikle nosiseptif özellikte olup uyarıcı işlevi geçtikten sonra hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan; duyuşsal, duygusal ve

bilişsel faktörlerden etkilenen kompleks bir tablodur (Erdine, 1999; Gonzales vd., 2000). En yaygın nedenleri dejeneratif, otoimmün ve neoplastik hastalıklar olsa da psikojenik etkenler de ağrıyı tetiklemede önem taşır. Nosiseptif uyarının şiddetinin artması ya da tamamen ortadan kalkması bir şey ifade etmez. Ağrı, tekrarlanan bir travma alevlenmesi şeklinde kendini göstermeye devam edebilir (Erdine, 1999; Merskey, 1995).

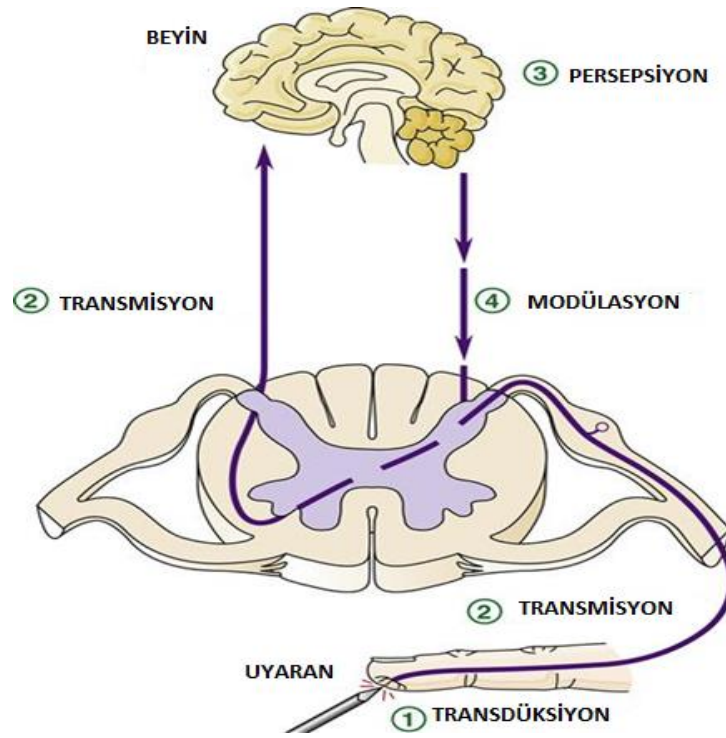
Kronik ağrıda, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıt yoktur ama sempatik tonustaki ve nöroendokrin fonksiyondaki artış belirgindir (Aydın, 2002; Morgan vd., 2008). Hasta zamanla ağrının varlığına alışır ve akut ağrıdaki gibi net bir davranış ortaya koymaz (Mirchandani vd., 2011; Uyar ve Köken, 2017). Akut ağrıya kıyasla belirlenemeyen bir prognoza sahip olduğu için tedavisi oldukça güç olup, genellikle zor kaybolan inatçı ağrılardır (Calvino ve Grilo, 2006; Wise ve Rundell, 1997). Kronik kanser ağrısı, kronik post-travmatik ağrı örnek olarak verilebilir (Treede vd., 2015)

2.4. Ağrı Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Ağrı sinyalinin sensöriyel afferent nöronlar aracılığıyla medulla spinalis'e ve beyine ulaştırılması işlemi **Şekil 2.3.**'de gösterilmiştir Oluşan sinirsel uyarının periferdeki liflerden serebral kortekse iletimi transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olmak üzere dört aşamada gerçekleşir. Transdüksiyon, iletimdeki ilk aşama olup, nosiseptörlerdeki uyarının elektrik sinyaline dönüştürülmesi işlemidir. Transmisyon uyarıların sensoryal sinir sistemi boyunca yayıldığı aşamadır. İşlenen uyarılar asendan ileti sistemi ile medulla spinalis'den beyin sapı ve talamusa iletilir. Talamusa gelen uyarılar talamokortikal yol ile somatosensöriyel kortekse ulaşır (Aydın, 2002). Somatosensöriyel korteks ağrının şiddetini ve lokalizasyonunu belirlerken, beynin limbik yapıları ağrının affektif ve kognitif komponentlerinin oluşumuna ve ayrıca otonomik değişikliklerin ortaya çıkmasına aracılık ederler (Uyar ve Köken, 2017). Modülasyon aşamasında, medulla spinalis reseptörlerden gelen iletileri bir entegrasyon merkezi gibi değerlendirerek uyarıların şiddetini modüle eder. Omuriliğe gelen uyarının beyin üst merkezlerine iletilmesi ve ağrının algılanması ise persepsiyon aşamasında olur. Persepsiyon, kişinin psikolojik durumu ve sübjektif duygusal deneyimleri sonucu gelişen son basamaktır (Aydın, 2002; Uyar ve Köken, 2017).

Ağrı, cilt, kas, vissera, kemik gibi birçok yerde bulunan “nosiseptör” adı verilen reseptörler tarafından algılanır. Ağrı reseptörleri, serbest sinir sonlanmalarıdır (Uyar ve Köken, 2017). Nosiseptörlerden gelen tüm uyarılar ağrı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz. Reseptörler kendilerine özgü enerji şekilleri ile

uyarılırlar ve bu özgün stimulus tipine “reseptörün modalitesi” adı verilir (Yağcı ve Saygın, 2019). Doku zedelenmesine neden olarak ağrı oluşturabilen uyaranlar mekanik, kimyasal ve termal kaynaklı olabilir. Mekanik ve termal uyaranlar genellikle hızlı ağrıya neden olurken yavaş ağrı her üç tip stimulus ile de indüklenebilir (Guyton ve Hall, 2013). Söz konusu uyaranlar için nosiseptörlerin eşik değerleri yüksektir. Ancak reseptöre gelen uyarılar yeterli şiddete ulaşırsa aksiyon potansiyeli oluşur ve bu potansiyel tüm akson boyunca yayılır. Böylece ağrı duyusu iletilir (Yağcı ve Saygın, 2019).



Şekil 2.3. Ağrının algılanması (http-1)

Doku zedelenmesinin olduğu yerde histamin, serotonin gibi nörotransmitterler, bradikinin gibi peptitler, asitler, potasyum iyonları, proteolitik enzimler ve asetilkolin gibi kimyasal maddeler salgılanır (Apkarian vd., 2005). Prostaglandinler ve P maddesi ağrı sinirlerini doğrudan uyarırsalar da nosiseptörlerin duyarlılığını artırarak ağrının taşınımına destek olurlar (Dinakar ve Stillman, 2016; Guyton ve Hall, 2013).

Nosiseptörlerce algılanan nosiseptif uyarının medulla spinalis'e iletiminde miyelinsiz C ve ince miyelinli Aδ lifleri rol alır. Bu afferentlerin etrafı küçük kan damarları ve mast hücreleri ile çevrelenmiştir. C lifleri ince olup uyarıları $0.5-2 \text{ m.sn}^{-1}$ lik hızla iletirler. Çevreden gelen kimyasal uyaranlar ve şiddetli/ısrarcı mekanik ve termal (aşırı sıcak ve soğuk) uyaranlar ile aktive olurlar (Guyton ve Hall, 2013). Neredeyse tüm

ağrılı uyaran tiplerini taşıdıkları için “polimodal nosiseptörler” olarak da adlandırılırlar. Yanıcı, gecikmiş, inatçı özellikteki yavaş ve kronik ağrının taşınımından sorumludurlar (Uyar ve Köken, 2017; Yağcı ve Saygın, 2019). C lifleri peptiderjik ve non-peptiderjik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Peptiderjik lifler kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) ve P maddesi gibi peptidleri taşırlar. Bu liflerin uyarılması ile salıverilen peptidler mast hücrelerinden lokal inflamasyon semptomlarını ortaya çıkaran vazoaktif bir peptid olan histamin’in üretimini tetiklerler. Non-peptiderjik C lifleri ise adından da anlaşılacağı üzere peptid taşımazlar. Bu lifler lamina II’de bulunan internöronlarla yaptıkları sinapslar ile ağrının modülasyonunda görev alırlar. C liflerinin %10–20’si ise sessiz lifler olup yalnızca doku hasarı ya da inflamasyon durumunda aktifleşerek hiperaljezi oluşumuna katkıda bulunabilirler (Uyar ve Köken, 2017; Yağcı ve Saygın, 2019).

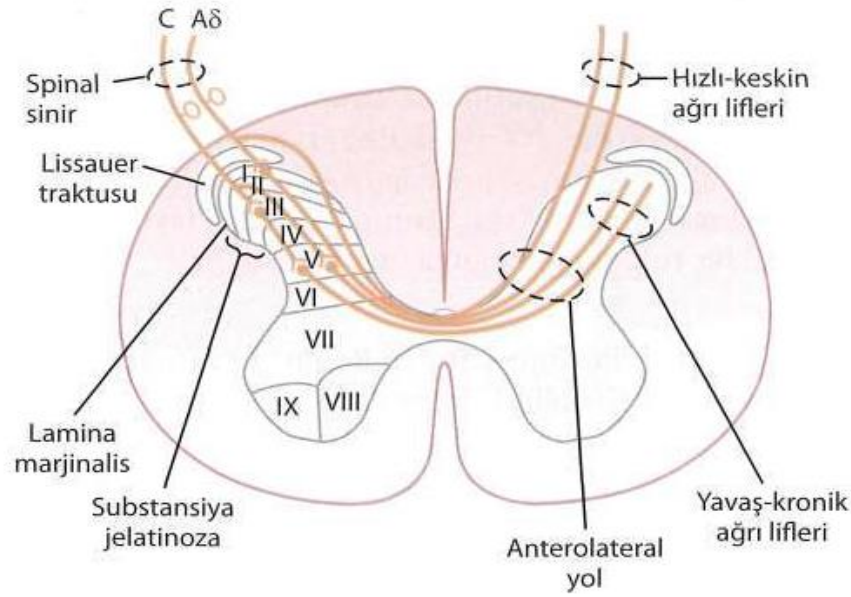
Periferik sinirlerde bulunan miyelinli Aδ lifleri ise mekanik ve termal uyaranlar ile aktive olan ve uyarıları 6-30 m.sn⁻¹ hızla ileten liflerdir. Bu liflerle taşınan ağrı keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen niteliktedir (Guyton ve Hall, 2013; Yağcı ve Saygın, 2019). Aδ liflerinin önemli bir kısmı lamina V’te Wide Dynamic Range (WDR, Geniş Dinamik Alan) nöronlarında sonlanır (Uyar ve Köken, 2017). Aδ liflerinde de peptiderjik C liflerine benzer şekilde CGRP ve P maddesi gibi nöropeptidler bulunur (Khalid ve Tubbs, 2017).

Doku hasarı söz konusu olduğunda Aδ lifleriyle oluşan hızlı ve keskin ağrıyı, C lifleri ile oluşan yavaş ve kronik ağrı takip eder. Ağrı algılanmasındaki bu sistemler sayesinde vücutta "ikili" bir ağrı hissi oluşur. Hızlı ağrı, vücudu zarar veren uyarana karşı harekete geçirir ve uyarının uzaklaştırılmasını sağlar. Yavaş ağrı ise zamanla artarak dayanılmaz bir ağrı haline dönüşebilir (Guyton ve Hall, 2013).

Primer afferent nöronların gövdeleri dorsal kök gangliyonda (DRG) yer alır. Bu nöronların santral uçları arka kök yolu ile spinal korda girer ve arka boynuzlardaki iletim nöronlarında son bulur. Bunların büyük kısmı dorsal boynuza hemen aynı segmentte girerken; bir kısmı da Y şeklinde kısa ve uzun dallara ayrılır ve dorsal boynuza birkaç segment boyunca Lissauer’s traktusta yol aldıktan sonra girer. Dorsal boynuza girmeden önce Aδ lifleri 3-6; C-lifleri ise 2-3 kranial ve kaudal segment yol alırlar (Aydınlı, 2005; Terman ve Bonica, 2001).

Nosiseptörlerin santral terminallerin büyük kısmı **Şekil 2.4.**’de gösterildiği gibi dorsal boynuz gri cevherin marjinal zonu (lamina I)’nda ve subsantia gelatinosa (lamina II)’da bulunan nöronlarla sinaps yaparlar. Aδ afferent nöronlar lamina I, lamina II ve

lamina V'de; C afferent nöronlar lamina I ve lamina II'de ve non-nosiseptif A β nöronlar ise lamina III ve lamina IV'de sonlanırlar (Aydınlı, 2005).



Şekil 2.4. Ağrının beyine iletimi (Guyton ve Hall, 2013)

Spinal kordun dorsal boynuzunda yer alan nöronlar üç çeşit olup bunlardan ilki projeksiyon nöronlarıdır. Bunlar projeksiyon nöronları, eksitatuvar nöronlar ve inhibitör nöronlardır. Projeksiyon nöronları nosiseptif impulslar geldiği zaman depolarize olurlar ve gelen uyarıları anterolateral afferent sistemle üst merkezlere iletirler. Bu sayede supraspinal bir yanıt oluştururlar. Nosiseptif spesifik (NS) ve WDR nöronlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Lamina I' de yoğun olarak bulunan NS nöronlar sadece A δ ve C lifleri ile aktive edilirler. NS hücreler lamina V'de de bulunurlar. NS hücreler yüksek eşikli, noksiyus uyarılara selektif yanıt verirler. Bazı NS hücreler spesifik olarak mekanik ya da termal uyarılara yanıcı tarzda yanıt veririrken; diğer bazı NS hücreler kimyasal uyarılara karşı güçlü cevaplarının yanı sıra diğer uyarılara da yanıt verebilirler (Aydın, 2002).

WDR nöronları lamina I ve lamina V'de bulunurlar. Nosiseptif nöronların yanı sıra yüzeyel dokunma duyusunu da taşıyan A β lifleri de WDR nöronlarında sonlanmaktadır. Dolayısıyla hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alırlar (Aydınlı, 2005; Beaulieu ve Rice, 2003; Heavner ve Willis, 2000). WDR nöronları, afferent A ve C lifleri ile nosiseptif ve non-nosiseptif her tür somatosensoriyal uyarımı direkt veya internöronlar aracılığı ile alarak üst merkezlere iletirler. Bu durum, afferent trafiğin WDR nöronları tarafından entegre edilmesine ve uyarı yoğunluğunun

modaliteden bağımsız olarak düzenlenebilmesine olanak tanır (Aydın, 2002; Uyar ve Köken, 2017). WDR nöronları tekrarlayan ağırlı uyarılara karşı kısa süreli yanıt artışı gösterir (Windup fenomeni) (Yağcı ve Saygın, 2019). Lamina X'de bulunan WDR nöronları yüksek oranda viseral uyarıları taşır (Aydın, 2002).

Eksitatuvar nöronlar projeksiyon nöronlarını uyararak nosiseptif uyarıların iletimini sağlarlar. Spinal kord eksitatuvar internöronları, gelen nosiseptif uyarılar ile ön boynuzdaki motor çekirdekleri ve preganglioner sempatik nöronları da uyarırlar. Böylece motor refleks cevap ve sempatik refleks cevap gibi spinal refleks cevaplar oluşturulur. İnhibitör nöronlar ise genellikle A δ ve C lifleriyle uyarılan ve projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olan ara nöronlardır. Dolayısıyla nosisepsiyonun kontrolünde rol alırlar (Aydınlı, 2005; Heavner ve Willis, 2000; Yağcı ve Saygın, 2019).

Dorsal boynuzda ağırlı uyarıların üst merkezlere iletiminde önemli rol oynayan endojen moleküllerden biri olan glutamat A δ liflerinden ve motor nöronlara sinaps yapan afferentlerden salınır. Dorsal boynuz projeksiyon nöronlarında çok uzun ya da çok kısa süreli depolarizasyonlara neden olabilen bu eksitator aminoasit, kısa süreli etkisini ligand kapılı Na⁺/K⁺ kanalları üzerinden; uzun süreli etkisini ise N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. NMDA reseptörlerinin uyarılması nitrik oksit sentaz enziminin aktivasyonuna ve nitrik oksit (NO) üretimine aracılık eder (Aydınlı, 2005; Yağcı ve Saygın, 2019).

P maddesi, nörokinin A, kolesistokinin ve CGRP dorsal boynuzda ağrı iletiminde önemli rolü olan nöropeptitlerdir. C liflerinin uyarımı sonucu salınırlar ve projeksiyon nöronlarında yavaş ve uzun süren depolarizasyona sebep olurlar (Aydınlı, 2005; Guyton ve Hall, 2013; Yağcı ve Saygın, 2019).

Nosiseptif uyarı santral sinir sisteminin üst merkezlerine taşıyan çıkıcı yollardaki nöronların çoğu WDR nöronlardır. Ağrı uyarıları üst merkezlere başta spinotalamik yolak olmak üzere spinoretiküler yolak, spinomezenterik yolak, postspinal dorsal kolon yolak ve propriospinal multisinaptik asendan sistem ile taşınır (Aydınlı, 2005; Beaulieu ve Rice, 2003).

Projeksiyon nöronlarının önemli bir kısmı spinotalamik yolak içinde seyredir. Bu yollardaki nöronların aksonları medulla spinalis'i çaprazlayarak karşıya geçerler ve anterolateral fasikül içinde talamusa kadar projekte olurlar. Spinotalamik yolak nöronları lateral seyreden neospinotalamik yolak ve medial seyreden paleospinotalamik yolak olmak üzere iki ana demet oluştururlar (Aydınlı, 2005; Terman ve Bonica, 2001).

Neospinotalamik yolağı Aδ lifleri gibi hücre gövdeleri yüzeyel dorsal boynuzda bulunan kalın lifli nöronlar oluşturur. Lateral talamusa hiç kesintisiz olarak gelen bu yolak ventral posterior lateral nukleus'ta, ventral posterior inferior nukleus'ta ve ventromedial nukleusun posterior bölümünde sonlanır (Aydınlı, 2005; Guyton ve Hall, 2013).

Paleospinotalamik yolağı ise hücre gövdeleri derin laminalarda bulunan C lifleri gibi ince lifli nöronlar oluşturur. Ancak bazı sinyaller Aδ lifleri ile de taşınabilir. Başta formasyo retikularis olmak üzere periaquaduktal gri madde ve hipotalamusa projekte olarak talamus'a ilerleyen bu yolak medial talamus'da medial dorsal nukleus'un ventrokaudal ve posterior bölümlerinde ve sentrolateral nukleus'ta sonlanır (Aydınlı, 2005).

Spinotalamik yolakların medial nöronları, ulaştıkları lokalizasyonlar sebebiyle kardiovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem yanıtları ve metabolik cevap, dikkat kaybı, uykusuzluk, midriazis gibi nosiseptif supraspinal refleks cevaplardan sorumlu tutulurlar. Talamusun lateral ve medial bölgelerinde son bulan spinotalamik yolağın nöronları, nosiseptif uyarını somatosensoryal kortekse taşıyacak olan III. grup nöronlar ile sinaptik bağlantı yaparlar (Aydınlı, 2005; Treede, 1999)

Diğer yandan, spinoretiküler ve spinomezenterik yolakların inisi inhibör sistemin aktivasyonunda görev aldıkları; postspinal dorsal kolumn yolağının ve propriospinal multisinaptik assendan sistemin de visseral ağrı için önemli olduğu düşünölmektedir (Aydınlı, 2005).

Kortekste nosiseptif sinyallerin aktive ettiği alanlar primer-sekonder korteks (S1, S2; somatosensoryal korteks), anterior singulat korteks ve prefrontal kortekstir. Lateral talamus'tan kalkan nöronlar somatosensoryal kortekste sonlanırlar. Neospinotalamik yolak nöronları ile birlikte, onların somatosensoryal kortekste sinaps yaptıkları III. sıra nöronların tümüne birden lateral sistem denir. Nosiseptif stimulusun yeri, şiddeti ve kalitesi ile ilgili ağrının diskrimitatif yönünü taşımada lateral neospinotalamik yolağın etkili olduğu düşünölmektedir (Aydın, 2002; Aydın, 2005). Medial talamusdan kalkan nöronlar ise limbik sistemden geçerek anterior singulat korteks ve prefrontal kortekste sonlanırlar. Paleospinotalamik yolak nöronları ile birlikte, onların bu bölgelerde sinaps yaptıkları III. sıra nöronların tümüne birden media sistem denir (Aydın, 2002; Aydın, 2005). Ağrının hoş olmayan yönü ile ilgili affektif komponentinin medial

paleospinotalamik yolak ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Aydın, 2002; Aydın, 2005; Guyton ve Hall, 2013).

2.4.1. Ağrının inhibisyonu

Vücut nosiseptif impulsu ileten bir sisteme sahip olduğu gibi, ağrılı impulsları inhibe eden bir mekanizmaya da sahiptir. Afferent nöronlar uyarıldıklarında, eksitasyona paralel olarak inhibisyon süreci de harekete geçer. İnhibisyon önce spinal ve supraspinal seviyede başlamakla beraber, afferent impuls endojen analjezi sistemi ile biraz gecikmeli de olsa periferde de inhibe edilmektedir. Yani sinir sistemine gelen ağrı sinyalleri endojen analjezi sistemi ile kontrol altına alınır. Dolayısıyla spinal kord nöronlarının eksitasyon derecesini, afferent uyarı ile inhibisyon arasındaki etkileşimin belirlediği söylenemek yanlış olmaz (Aydın, 2005; Beaulieu ve Rice, 2003).

Ağrının spinal düzeyde inhibisyonu dorsal boynuzunda presinaptik lokalizasyon gösteren inhibitör internöronlar ile gerçekleştirilir. Bu inhibitör internöronlar, primer afferent nöron uyarıldığında aktive olurlar. Gama-amino bütirik asit (GABA), opioid peptidler ve glisin adlı endojen nöromedyatörler aracılığı ile primer nosiseptif nöronun santral ucundan eksitatör nörotansmitterlerin salıverilmesini azaltırlar ve sekonder nosiseptif nöronu eksitasyonunu zayıflatırlar (Aydın, 2005; Beaulieu ve Rice, 2003).

Ağrının supraspinal düzeyde inhibisyonuna aracılık eden yollardan ilki, mezonsefalonda yer alan Sylvius kanalının etrafındaki nöronlardan oluşan PAG'dan başlar ve bulbusta yer alan retiküler formasyona ulaşır. Burada nükleus rafe magnus ve nükleus retikularis gigantosellularis'teki serotonerjik nöronlar ile sinaps yaparak onları aktive ederler. Bu şekilde diensefalik endorfin ve mezonsefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonerjik nöronları uyarmış olur. Buradan kalkan uyarılar da medulla spinalis'in dorsal boynuzu ve trigeminal sinir'in sensoriyal çekirdeğine gider. Aktive olan nöronlardan salıverilen serotonin, lokal omurilik nöronlarından enkefalin salınmasını sağlar. Enkefalin ise C tipi ve A δ tipi liflerin dorsal boynuzlarda sinaps yaptıkları bölgede pre-sinaptik ve post-sinaptik inhibisyon oluşturarak ağrının baskılanmasını sağlar (Aydın, 2002). PAG'a ya da rafe magnus çekirdeği'ne elektrik verilerek, dorsal spinal köklerden gelen ağrı sinyallerinin beyine iletilmesi bloke edilebilir (Guyton ve Hall, 2013).

Supraspinal analjezi sisteminin diğer bir yolağı ise retiküler formasyondaki çekirdeklerden başlayan ve medulla spinalis'in dorsal boynuzunda biten yolaktır. Bu yolağın ana nörotransmitteri locus coeruleus'den çıkan aksonların saldığı noradrenalin'dir. Noradrenalin'in bu yolaktaki sorumluluğu, α_2 -adrenerjik reseptörleri

uyarmak ve medulla spinalis'in dorsal boynuzundaki ağrı iletimini modüle etmektir. Bu yolağın başında yer alan opioidler reseptörlerin aktive edilmesi, supraspinal bölgede analjezi oluşmasını sağlar (Aydın, 2002; Guyton ve Hall, 2013).

Ağrının periferik inhibisyonu ise immun sistem-sensoryal nöron etkileşimi ile gerçekleşir. İnflamatuvar yanıtın erken döneminde proinflamatuvar sitokinleri indükleyen immun hücreler, geç dönemde ürettikleri analjezik mediatörler ile bu kez de analjeziye katkıda bulunurlar. Periferik inhibisyonun mediatörleri interleukin (IL)-10, IL-4 ve IL-3 gibi antiinflamatuvar sitokinler, opioid peptidler ve somatostatin olarak sıralanabilir. Antiinflamatuvar sitokinler inflamasyonu sınırlar ve periferik analjezi oluşumuna katkıda bulunurlar. Periferde inflamatuvar dokudaki immun hücrelerde sentezlenen ve kortikotropin salıverici hormon ve IL-1'in tetiklemesi ile açığa çıkan opioid peptidler ise primer nosiseptif nöron üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak periferik analjezi oluştururlar (Aydınlı, 2005; Machelska ve Stein, 2002).

Ağrının inhibisyonunda opioidler (endorfin, enkefalin, dinorfin), GABA ve glisin gibi inhibitör amino asitler, noradrenalin ve serotonin gibi monoaminler başta olmak üzere galanin ve nöropeptid Y gibi inhibitör nöropeptidler ve adenosin görev alır (Aydın, 2002; Aydınlı, 2005; Guyton ve Hall, 2013).

2.5. Ağrının Farmakolojik Tedavisi

Ağrının farmakolojik tedavisinde kullanılan analjezikler opioid analjezikler, NSAİ'ler ve analjezik adjuvan ilaçlar olarak sınıflandırılabilir. Analjezik ilaçlar ağrının şiddetine göre tek başlarına veya kombine şekilde kullanılabilirler. Bu ilaçlar hastaların özelliklerine ve ağrının tipine göre oral, rektal, parenteral veya transdermal yollardan uygulanabilirler.

2.5.1. Opioid analjezikler

Gelincikgiller ailesindeki *Papaver somniferum* adlı bitki fitokimyasal içeriğinde morfin, kodein, tebain, papaverin, narkotin gibi doğal opioidleri bulundurur (Kılıç, 2017). Bu doğal opioidlere benzeyen ilaçlara "narkotik analjezikler" adı verilir. Yüksek dozlarda verdiklerinde yaygın depresan etki göstererek narkoz hali oluşturdukları için bu şekilde adlandırılırlar. Narkotik analjezikler analjezik etkiye sahiptirler ancak antipiretik ya da antiinflamatuvar etkileri yoktur. Opioid analjeziklerin hepsi az veya çok bağımlılık yapma potansiyeline sahiptir (Kılıç, 2017).

Sinir sisteminin birçok yerinde bulunan endojen opioidler proopiomelanokortin, proenkefalin ve prodinorfin adlı proteinlerin metabolitleridir. Bunların arasında β -

endorfin, met-enkefalin, leu-enkefalin ve dinorfin en önemlileridir. Met-enkefalin ve leu-enkefalin omurilik ve beyin sapında, β -endorfin hipotalamus ve hipofiz bezinde bulunur. Dinorfin ise omurilik ve beyin sapında eser miktarda bulunur. β -endorfin μ -; met-enkefalin ve leu-enkefalin δ - ve μ_1 - ve dinorfin ise κ -opioiderjik reseptörlere yüksek afinite gösterir (Guyton ve Hall, 2013; Kayaalp, 2012)

Opioid analjezikler de endojen opioidler gibi farmakolojik etkilerini santral ve periferik sinir sisteminde bulunan μ -, δ - ve κ -opioiderjik reseptörler aracılığıyla gösterirler (Eser, 2016). Morfin hem μ - hem de δ - opioid reseptör agonisti olduğu için ağrı yollarına spinal ve supraspinal seviyelerde etki eder. Az miktarda morfin'in, periventriküler çekirdeğe ya da beyin sapında bulunan PAG'a enjekte edilmesi sonucu analjezik etki oluşturduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar opioid analjeziklerin nosiseptif sistemin birçok seviyesinde analjezik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Guyton ve Hall, 2013)

Çizelge 2.2. klinikte kullanılan opioid analjeziklerin kaynaklarına ve reseptör düzeyindeki etkilerine göre sınıflandırmasını göstermektedir.

Çizelge 2.2. *Opioid analjeziklerin sınıflandırılması* (Kayaalp, 2012)

Opioid Analjezikler
1. Doğal ve yarı sentetik opioid analjezikler Morfin, Kodein, Hidromorfon, Oksimorfon, Heroin
2. Sentetik agonist opioid analjezikler Meperidin, Fentanil, Alfentanil, Remifentanil, Sufentanil, Metadon, Tramadol
3. Agonist antagonist karma etkili opioid analjezikler Buprenorfin, Butorfenol, Nalbufin, Nalorfin, Pentazosin,
4. Opioid antagonistler Nalokson, Naltrekson

Opioid analjeziklerden kodein, dekstropropoksifen ve tramadol zayıf etkiye sahip opioid analjezikler olup hafif ağrılar için kullanılırken; morfin, fentanil, hidromorfon ve oksikodon güçlü etkiye sahip opioid analjezikler olup şiddetli ağrılar için tercih edilirler (Reisli, 2017).

Opioid analjezikler solunum depresyonu, sedasyon, bulantı ve kusma, kognitif disfonksiyon, kaşıntı, idrar retansiyonu, mide boşalmasında gecikme, oddi sfinkterinde tonus artışı, kabızlık, venöz dönüşte azalma, bradikardi gibi yan etkilere neden olabilen ilaçlardır. Bu ilaçların solunum depresanı, sedatif, bulantı/kusma yapıcı ve analjezik

etkilerine karşı hızla tolerans gelişirken, bu ilaçlarla indüklenen miyozise ve kabızlığa karşı çok az tolerans gelişir (Eser, 2016).

Opioid analjeziklere yanıtındaki bireysel farklılıkların kısmen genetik polimorfizm ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle bireylerin μ -opioid reseptörlere özgü ligandlara yanıtındaki bireysel değişkenliğinin bu reseptörlerin etki mekanizmalarındaki ve hücre içi dağılımlarındaki farklılık ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (Eser, 2016).

2.5.2. Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar

Analjezik etkileri opioid analjezikler kadar kuvvetli olmayan ilaçlardır. Çoğu organik asitlerdir. Antipiretik ve antiinflamatuar etkilere sahiptirler. Antiinflamatuar etkileri steroid yapıdaki glukokortikoid ilaçlara göre zayıftır. Uzun süre kullanıldıklarında bağımlılık, uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı gibi yan etkilere neden olmazlar. Bu özellikleri sayesinde osteoartrit gibi kronik inflamatuvar rahatsızlıkları olan hastalarda tercih edilirler (Eser, 2016; Kawai vd., 2005).

Kimyasal yapılarına göre asidik yapıdaki türevler, asidik olmayan yapıdaki türevler ve koksibler olmak üzere üç gruba ayrılırlar (**Çizelge 2.3.**). Yarılanma ömürlerine göre ise kısa süreli ve uzun süreli türevler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Kısa süreli NSAİ'ler akut inflamatuvar durumlarda tercih edilirken, uzun süreli NSAİ'ler daha çok romatoid artrit gibi kronikleşmiş ağrıların olduğu rahatsızlıklarda tercih edilirler (Kawai vd., 2005).

Gastrointestinal sistemde en çok oluşan yan etkiler bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, abdominal ağrı, gastrik mukozal irritasyon, peptik ülserin alevlenmesi, perforasyon ve kanama olarak sıralanabilir (Eser, 2016).

Dokularda zedelenme olduğunda hücre zarında bulunan fosfolipitlerden, fosfolipaz A₂ enzimi ile araşidonik asit sentezlenir. Oluşan bu araşidonik asitten ise siklooksijenaz (COX) enzimi ile prostaglandinler (PG) üretilir. Oluşan PG'ler, nosiseptörlerin histamin ve bradikinin gibi maddelere karşı hassasiyetini artırır bu da ağrının şiddetini artırmaya yardımcı olur. NSAİ'ler analjezik etkilerini PG sentezini inhibe ederek gösterirler.

COX enziminin üç izotipi mevcuttur. Bunlardan COX-1 ve COX-2 enzimleri birbirlerine çok benzer yapılara sahiptir. COX-1 enzimi vücuttaki homeostaz açısından oldukça önemlidir. COX-2 enzimi ise doku hasarı oluştuğunda aktive olur ve proinflamatuvar sitokinlerin artışına aracılık eder (Eser, 2016; Reisl vd., 2021).

Çizelge 2.3. NSAI ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması (Kawai vd., 2005)

NSAI İlaçlar
1. Asidik Yapıdaki Türevler
Karboksilik asit türevleri
<ul style="list-style-type: none">• Salisilik asit ve esterleri Aspirin, Diflunisal, Kolin salisilat, Metil salisilat, Magnezyum salisilat, Salisil salisilat (salsalat)• Fenamik asitler Flufenamik asit, Metafenamik asit, Meklofenamik asit, Niflumik asit• Propronik asitler Ibuprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Fenbufen, Benaksopropen, Fenoprofen, Ketoprofen, İndıprofen, Tiaprofenik asit, Soprofen, Karprofen, Oksaprozin• Asetik asitler Diklofenak, İndometazin, Etodolak, Sulindak, Tolmetin
Enolik asit türevleri
<ul style="list-style-type: none">• Pirazolonlar Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Azopropazon• Oksikamlar Lornoksikam, Piroksikam, Sudoksikam, Tenoksikam
2. Asidik Olmayan Yapıdaki Türevler
<ul style="list-style-type: none">• Nabumeton
3. Koksibler
<ul style="list-style-type: none">• Lumirakoksib, Rofekoksib, Selekoksisib, Valdekoksisib, Parekoksisib, Etorikoksib

Çizelge 2.4.'de NSAI'ler COX izoenzimleri üzerindeki etkilerine göre sınıflandırılmıştır (Solomon, 2008)

Çizelge 2.5. Siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinin sınıflandırılması (Martel-Pelletier vd., 2003; Solomon, 2008)

Siklooksijenaz (COX) İnhibitörleri
COX-1 selektif ajanlar
<ul style="list-style-type: none">• Asetilsalisilik asit, indometasin, sulindak, piroksikam vb.
Non-spesifik ajanlar
<ul style="list-style-type: none">• Naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, diklofenak, nabumeton vb.
COX-2 selektif ajanlar
<ul style="list-style-type: none">• Meloksikam, etodolak, nimesulid vb.
COX-2 spesifik ajanlar
<ul style="list-style-type: none">• Selekoksisib, rofekoksib, etorikoksib vb.

Gastrointestinal sistemdeki yan etkiler COX-1 inhibitörlerinde yüksek, COX-2 inhibitörlerinde daha düşüktür. Yan etkilerin az olması COX-2 inhibitörlerinin daha güvenilir olduğunu düşündürmüştür. Fakat COX-2 inhibitörlerini uzun süre kullanan hastalarda miyokard infarktüsü ve serebrovasküler inme olaylarında artış gözlenmiştir. Bu yüzden COX-2 inhibitörlerinin kullanımı pek çok ülkede yasaklanmıştır.

NSAI'lerin çoğu karaciğerde inaktif metabolitlerine çevrilir ve böbreklerden atılırlar. NSAI'lerin akut böbrek yetmezliğine neden olabilmeleri de diğer önemli yan etkilerindedir. Bu yan etkiye böbreklerdeki renal kan akışının düzenlenmesinde görevli olan prostaglandin E₂ ve prostasiklin üretiminin bloke edilmesi sebep olur. Bu sebeple böbrek ya da karaciğer rahatsızlığı olan hastalar iyi analiz edilmeli ve NSAI ilaç kullanılabilirliği yarar zarar oranına göre belirlenmelidir (Reisli vd., 2021).

2.5.3. Analjezik adjuvan ilaçlar

Günümüzde ağrı tedavisi için birçok ilaç ve yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan adjuvan ilaçlar, kullanımları ağrı tedavisi dışında olmasına rağmen, bazı durumlarda analjezik etki gösteren ilaçlardır (Önal, 2006). Özellikle diğer ağrı kesicilerin yeterli olmadığı ya da çok fazla yan etkilerinin olduğu durumlarda tercih edilirler. Kullanım amaçları ile ilişkili olarak adjuvan ilaçlar aynı zamanda sekonder analjezikler, yardımcı analjezikler ya da ko-analjezikler olarak da isimlendirilirler. Nöropatik ağrı gibi kronik kanser-dışı ağrı sendromlarında birinci tercih ilaçlar olarak kullanılırlar. Tedavide kullanılan başlıca adjuvan ilaçlara; antidepresanlar, lokal anestezipler, antikonvülzanlar, nöroleptikler, antiaritmikler, antihistaminikler, kortikosteroidler, α_2 adrenerjik agonistler, kas gevşeticiler, NMDA reseptör antagonistleri, bifosfonatlar ve radyofarmasötikler örnek verilebilir (Eser, 2016; Moulin vd., 2007; Önal, 2006).

Adjuvan analjezik ilaçlar Dünya Sağlık Örgütü'nün onayladığı analjezik tedavi algoritmalarında yer alırlar. Hastanın hissettiği ağrının tipine, sebebine ve belirtilerine göre tedavide kullanılacak adjuvan analjezik ilaca karar verilir (Eyigör ve Köken, 2017).

2.6. İnflamasyon

Mikroorganizmalar, toksik ve kimyasal maddeler ve fiziksel faktörler gibi herhangi bir zarar verici etkenle dokularda oluşan hasarın yayılımını engellemek, sınırlandırmak ve onarımını sağlamak için vücut tarafından verilen fizyolojik yanıt *inflamasyon* olarak adlandırılır. İnflamasyon kısaca tehlikeli ve zarar verici iç ve dış uyarılara karşı gelişen doku yanıtı olarak tanımlanabilir (Nair vd., 2021).

İnflamasyonda üç ana olay gelişir. Bunlardan ilki, küçük çaplı kan damarlarında vazodilatasyon ile kan akımı artışıdır. İnflamasyon bölgesinde kan akımının artışı inflamasyonun kardinal bulgularından olan ısı artışı ve kızarıklığın nedenidir (Abbas ve Aster, 2015; Guyton ve Hall, 2013). Damar çapının genişlemesi ve kan akımının yavaşlaması (staz) sonucunda nötrofiller başta olmak üzere lökositler endotel üzerinde birikir. İkinci olay permeabilite artışıdır. Vazodilatasyon ve kan akımı artışı intravasküler hidrostatik basıncı artırır, böylece kapillerden sıvı filtrasyonunu artırır. Söz konusu sıvı önceleri transuda iken, damar duvar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak proteince zengin bir sıvı olan eksuda'ya dönüşür. Damar içi ozmotik basıncın azalması ve intersiyel ozmotik basıncın artması intersiyel ödeme neden olur; inflamasyonun tumor belirtisi ortaya çıkar. İnflamasyonun üçüncü olayı ise hüreseldir. Lökositler zedelenme olan bölgeye göç eder ve inflamasyonu tetikleyen etkeni yok etmek için aktive olurlar.

Lökosit olayları “marjinasyon ve yuvarlanma”, “adezyon”, “emigrasyon”, “fagositoz ve intravasküler yıkım” ve “lökosit ürünlerinin ekstrasellüler salınımı” olarak sıralanabilir (Abbas ve Aster, 2015; Guyton ve Hall, 2013; Kuralay ve Çavdar, 2006). Lökositler damar duvarına yanaşır, yuvarlanır ve endotele tutunurlar. İnterendoteriyal bölgeden damar dışına çıkıp kemotaksisle inflamatuvar odağa ulaşırlar ve orada birikmeye başlarlar. Selektinler ve integrinler nötrofillerin endotele yapışmasına ve damar dışına çıkmasına yardımcı olan moleküllerdir. Hem lökositlerin hemde endotellerin yüzeyinde bulunurlar. Lökositlerin damar dışına göçü esnasında aktive olurlar. İnflamatuvar odakta aktive olan lökositlerde tetiklenen sinyal yolları, sitozolik Ca^{2+} artışına neden olur ve protein kinaz C ve fosfolipaz A_2 gibi enzimleri aktifleştirir. Fagosite edilmiş mikropların ve zararlı etkenlerin, fagolizozom içindeki NO ve serbest oksijen radikalleri ile öldürülmesi sağlanır (Abbas ve Aster, 2015; Kuralay ve Çavdar, 2006).

Bakteriyel, viral, fungal, paraziter enfeksiyonlar çeşitli mediatörlerin salınımını indükleyerek inflamatuvar yanıtı başlatabilirler. İskemi, travma, fiziksel ve kimyasal zedelenme ve çeşitli immun reaksiyonlar da inflamasyonu tetikleyebilmektedir. İmmun reaksiyonlar normalde kişiyi korumaya yönelik süreçler olmakla birlikte bazen kişinin kendi dokularına da zarar verebilirler. İmmun sistem hücrelerinden kaynaklanan sitokinler aracılığı ile indüklenen inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklara immun-aracılı inflamatuvar hastalıklar adı verilir (Şentürk, 2013)

İnflamasyonun yönetilmesinde mediyatörler önemli rol oynarlar. Başlıca mediyatörler; vazoaktif aminler (histamin, serotonin), plazma proteazları (kininler, kompleman sistemi, koagülasyon-fibrinolitik sistem), araşidonik asid metabolitleri (prostaglandinler, tromboksanlar, endoperoksitler, lökotrienler, hidroperoksieikozatetraenoik asid, hidroksieikozatetraenoik asid), lökosit ürünleri (lizozomal proteazlar, serbest oksijen radikalleri), trombosit aktive eden faktör, sitokinler, büyüme faktörleri ve NO, P maddesi, kalpainler, hem oksijenaz-1, yüksek göçlü grup 1-protein gibi diğer medyatörler olarak sıralanabilir (Kuralay ve Çavdar, 2006).

Mediyatörlerin bir kısmı hücreyel kökenlidir, bir kısmı da plazmada hazır olarak bulunurlar (Abbas ve Aster, 2015). Serotonin ve histamin akut inflamasyonun başlangıcında artmış permeabiliteden sorumlu olan medyatörlerdir. Kompleman sistem hem immünite hem de inflamasyonda rol oynar. C3 aktivasyonu diğer kompleman birimleriyle etkileşimdedir ve en kritik olaydır. Kompleman sistemin etkileri vasküler etki, kemotaksis, fagositoz ve lizis olarak sıralanabilir (Kuralay ve Çavdar, 2006)

Sitokinler inflamatuvar sürece katılan lenfosit ve makrofaj gibi hücreler tarafından üretilen endojenler olup proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkilere sahiptirler (**Çizelge 2.5.**). Örneğin; tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve IL-1 β inflamasyonu amplifiye ederken, IL-4 ve IL-10 inflamasyonun inhibisyonunda rol alır (Abbas ve Aster, 2015).

Çizelge 2.6. *İnflamasyonda rol alan başlıca sitokinler* (Abbas ve Aster, 2015)

Sitokin	Kaynak	İnflamasyondaki işlev
TNF- α	Makrofajlar, Nötrofiller, T Lenfositler	Pro-inflamasyon, endotel adezyon moleküllerinin uyarılması, vazodilatasyon
IL-1 β	Makrofajlar, Dendritik hücreler	Pro-inflamasyon
IL-4	Yardımcı T Lenfositler	Anti-inflamasyon
IL-10	Monositler, T Lenfositler, B Lenfositler	Anti-inflamasyon, sitokin sentez inhibisyonu
IL-6	Makrofajlar	Akut faz etkileri
IL-17	T Lenfositler	Nötrofillerin ve Monositlerin birikmesi

İnflamasyon reaksiyonları doku hasarının şiddetine göre değişkenlik gösterir. Buna vücudun streptokoklara ve stafilokoklara karşı verdiği farklı inflamatuvar yanıtlar örnek olarak verilebilir. Stafilokoklar dokulara hızlı dağılım gösterirler ve dokularda hasar oluşturabilecek ölümcül toksik madde üretirler. Stafilokok enfeksiyonu olduğunda vücut tehlikenin farkındadır ve hızla o bölgede bariyer oluşturur. Bariyer oluşum hızı stafilokokların çoğalma hızından fazla olduğu için enfeksiyonun vücuda dağılması

engellenmiş olur. Streptokoklar ise stafilokoklara kıyasla daha az doku hasarı oluştururlar. Bu yüzden bariyer daha yavaş oluşturulur. Streptokokların çoğalma hızı bariyer oluşma hızından fazla olduğu için enfeksiyon vücuda yayılır. Dolayısıyla streptokok kaynaklı enfeksiyonlarda ölüm oranı stafilokok kaynaklı enfeksiyonlardaki ölüm oranına kıyasla daha fazladır (Guyton ve Hall, 2013).

2.6.1. Akut ve kronik inflamasyon

İnflamasyon uyarının özelliği, ilk uyarını ortadan kaldırma konusunda ortaya çıkan cevabın yeterliliği ve oluşan doku hasarı gibi etkenler ile ilişkili olarak akut ya da kronik nitelikte olabilir (Şentürk, 2013).

İnflamasyonun akut fazı zedelenmeye karşı ani ve erken yanıttır. Hızlı başlar ve kısa sürer. Bu fazda vasküler değişiklikler ve plazma sıvısının ve proteinlerinin eksüdasyonu ön plandadır. Akut faz başta nötrofiller olmak üzere, lökositlerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Akut inflamasyonun beş ana belirtisi rubor (kızarıklık), calor (yerel ısı artışı), tumor (şişlik), dolor (ağrı) ve fonksiyon kaybıdır. İnflamasyonu tetikleyen uyarının tipi, şiddeti, etkilenen dokunun niteliği ve bireyin verdiği cevaba bağlı olarak akut inflamasyon tamamen gerileyebilir; bağ dokusu rejenerasyonu ile iyileşebilir ya da kronik inflamasyona ilerleyebilir (Adams vd., 2012; Mezouar vd., 2019; Şentürk, 2013).

Kronik inflamasyonda ise doku hasarı ve onarım sürecinin iç içedir. Uzun bir süreç olan kronik inflamasyon akut inflamasyonu izleyerek oluşabileceği gibi; akut inflamasyon bulguları olmaksızın sinsi de başlayabilir. Kronik inflamasyona mikobakteriler, bazı virüsler ve parazitler tarafından oluşturulan persistan enfeksiyonlar, silika gibi potansiyel toksik ajanlara kronik maruziyet ve immün aracılı inflamatuvar hastalıklar neden olabilir. Kronik fazda lenfosit ve makrofaj birikimi ön plandadır. Makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin mononükleer hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon belirgindir. Ayrıca doku yıkımı ve bunun bağ dokusu rejenerasyonu ile onarımı söz konusudur (Şentürk, 2013).

İskemik inme, kanser, kronik böbrek rahatsızlığı, diyabet ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalığın kronik inflamasyon zemini üzerinde geliştiği bilinmektedir (İnkaya, 2021).

2.7. Risperidon

Risperidon şizofreninin akut tedavisinde kullanılmak üzere ilk olarak Aralık 1993'te; idame tedavisinde kullanılmak üzere de Mart 2002'de FDA tarafından

onaylanmış olan antipsikotik bir ilaçtır. Daha sonra hızlı çözünen tabletleri ve uzun etkili injektabl depo preparatı (Risperdal Consta) 2003'te onay almıştır. Aynı yılın Aralık ayında bipolar I bozukluğun kısa süreli tedavi için tek başına veya kombine (lityum ya da valproat ile) kullanımına onay verilmiştir. FDA, Risperdal Consta'nın bipolar I bozukluğun idame tedavisi için monoterapi olarak veya lityum ya da valproat ile birlikte kullanımını 15 Mayıs 2009'da onaylamıştır.

Risperidon FDA'nın 18 yaş altı hastalarda kullanımına izin verdiği ilk antipsikotik ilaç olma özelliğini taşımaktadır. FDA bu ilacı önce 5 yaşın üzerindeki çocuk ve ergenlerde otizm spektrum bozukluklarına bağlı huzursuzluğun ve agresyonun tedavisi için onaylamıştır (Ersöz Alan ve Çengel Kültür, 2014). Risperidon 2007'de 13-17 yaş arası adolesanlarda şizofreninin ve 10-17 yaş arası çocuklarda bipolar afektif bozukluk ile ilişkili akut manik veya karma epizotların tedavisi için de onay almayı başarmıştır (Chopko ve Lindsley, 2018; RxMediaPharma®, 2021).

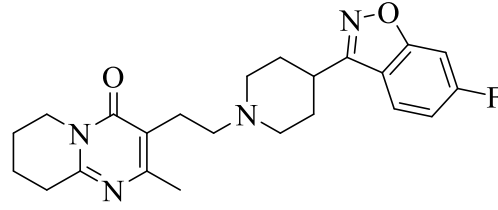
Risperidon ülkemizde de çocuk ve ergenlerde kullanımı Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış olan ilk atipik antipsikotiktir. Bu ilacın Türkiye'de en sık reçete edilen atipik antipsikotiklerden olduğu bildirilmiştir (Karaman vd., 2012; Özbek ve Gencer Bozabali, 2003).

Şizofreni, bipolar hastalık, mani ve otistik bozukluk risperidon'un onaylı endikasyonları olmakla birlikte bu ilaç ajitasyon, karşıt olma-karşı gelme bozukluğu ve Tourett sendromu'nun tedavisi için de onaysız endikasyona (off-label) sahiptir (MacDowell vd., 2013; Mauri vd., 2014; RxMediaPharma®, 2021).

2.7.1. Risperidonun kimyasal ve fiziksel özellikleri

Risperidon Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) tarafından 3-(2-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoksazol-3-il)piperidino]etil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido [1,2-a] pirimidin-4-on şeklinde isimlendirilmiştir. Molekül ağırlığı 410.5 g.mol⁻¹'dür (Dollery, 1999).

Avrupa Farmakopesi'nde (Ph. Eur. 8) ve Amerikan Farmakopesi'nde (USP 36) de belirtilene göre risperidon beyaz ya da beyaza yakın renkte bir tozdur. Polimorfizm gösterir. Alkol içerisinde az miktarda çözünürken suda pratik olarak çözünemez. Diklorometan ve seyreltik asit çözeltileri içinde çözünür. Işıktta bozulabilen bir yapıya sahip olduğundan karanlık ortamlarda saklanmalıdır (RxMediaPharma®, 2021).



Şekil 2.5. Risperidonun kimyasal şekli

2.7.2. Risperidonun farmakolojik özellikleri

2.7.2.1. Farmakokinetik

Risperidon oral yolla uygulandığında absorpsiyonu gıdalardan etkilenmez, dolayısıyla yemeklerden önce ya da sonra verilebilir. Risperidon oral alımını takiben yaklaşık 1-2 saat, intramüsküler enjeksiyondan sonra da 8-30 dakika içerisinde plazma doruk konsantrasyona ulaşmaktadır (Dollery, 1999). Aktif metaboliti 9-hidroksirisperidon ise tepe plazma konsantrasyonuna 3-17 saat içinde erişir (Ersöz Alan ve Çengel Kültür, 2014). Hem risperidon'un hem de onun ana metabolitinin plazmadaki konsantrasyonları alınan doz ile doğru orantılı şekilde artar.

Risperidon hızla dağılır. Dağılım hacmi yaklaşık 1-2 L.kg⁻¹'dir. Risperidon plazmada albümin ve α -asit glikoproteine %90 oranında bağlanır. Ana metaboliti olan 9-hidroksirisperidon için bu oran %70 kadardır. Gerek risperidon gerekse ana metaboliti vücutta ilk olarak beyin frontal korteks ve striatum bölgelerine dağılır (Schatzberg ve Nemeroff, 2013). Preklinik araştırmalar, risperidon'un plasentayı bir miktar aşabildiğine ve anne sütüne hızlıca geçtiğine işaret etmiştir (RxMediaPharma®, 2021).

Risperidon CYP2D6 enzimi ile metabolize edilir. Ayrıca risperidonun 9-hidroksilasyonunda CYP3A4 enziminin katalizörlüğü de etkilidir (Furukori ve ark., 2001). İlacın az bir kısmı da 7-hidroksilasyonla metabolize olur. N-dealkilasyon da risperidon için önemli bir biyotransformasyon yolağıdır (Dollery, 1999).

Ağızdan alınan risperidonun takriben %90'ı, ortalama 3 saat süren eliminasyon yarılanma ömrü ile vücuttan atılır. Risperidon'un yarılanma ömrü hızlı ve yavaş metabolize edicilerde farklılık gösterir (3-20 saat). Ana metaboliti olan 9-hidroksirisperidonun ise yarılanma ömrü 21-30 saattir (Ersöz Alan ve Çengel Kültür, 2014). Gerek risperidon'un gerekse ana metabolitinin beyin frontal korteks ve striatum'daki yarılanma ömürleri plazmadaki yarılanma ömürlerine göre daha uzundur.

Risperidon böbreklerden elimine edilir, feçesle de az miktarda atılır (Schatzberg ve Nemeroff, 2013). Eser miktarda risperidon, değişime uğramadan dışkı yolu ile atılır. Karaciğer hastalığı serbest risperidon düzeyinin artmasına neden olurken böbrek hastalığı

ilacın total klirensini düşürür. Hepatik ya da renal hastalığı olanlarda dozun ayarlanması gerekir (Livingston, 1994; RxMediaPharma®, 2021; Yüksel, 2007).

2.7.2.2. Farmakodinami

Risperidon antipsikotik etkisini 5-HT₂ serotonerjik ve D₂-dopaminerjik reseptörleri bloke ederek gösteren bir ilaçtır (Ersöz Alan ve Çengel Kültür, 2014). Bu ilacın ayrıca α_1 - ve α_2 -adrenerjik reseptörler ile H₁ histaminerjik reseptörlere de bağlandığı bilinmektedir. H₁-histaminerjik ve α_2 -adrenerjik reseptörlere afinitesi zayıf olsa da, risperidon α_1 -adrenerjik reseptörler üzerindeki etkisi nedeniyle hipotansiyona neden olabilir (Grant ve Fitton, 1994).

Risperidon limbik sistemde bulunan dopaminerjik reseptörleri antagonize ederken, mezokortikal yolakta selektif serotonerjik reseptör blokajı yaparak dopaminerjik aşırımı kuvvetlendirir. İlaç serotonerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerindeki bu kombine antagonist etkisi nedeniyle şizofreninin hem pozitif hem de negatif semptomları üzerine etkilidir. Risperidon terapötik dozlarda nigrostriatal yolakta bulunan dopaminerjik reseptörleri çok fazla etkilemez, dolayısıyla ekstrapiramidal yan etkileri ılımlıdır (Chouinard vd., 1993; Owens, 1994; RxMediaPharma®, 2021). Diğer yandan risperidon tubero-infundibular yolaktaki dopaminerjik reseptörleri bloke ederek hiperprolaktinemiye neden olur. Hiperprolaktinemi kilo artışı ve menstrüel düzensizlik gibi yan etkilere ve çok yüksek dozlarda prolaktin aracılı karsinoma insidansında artışa neden olabilir. Prolaktin düzeyinde risperidon ile indüklenen artışlar doza bağımlı ve reversibldir (RxMediaPharma®, 2021).

Kronik şizofreni hastalarda 5-10 mg.gün⁻¹ dozda risperidon tedavisinin uyku verimliliğini de belirgin şekilde artırdığı bildirilmiştir (Grant ve Fitton, 1994).

2.7.2.3. Dozlam

Yetişkinlerde şizofreni endikasyonunda günde 2 mg ile başlanır. Doz, ikinci gün 4 mg'a yükseltilebilir. Üçüncü günden sonra doz sabitlenebilir veya hastaya göre ayarlanabilir. Çoğu hasta için optimal doz aralığı 4 - 6 mg.gün⁻¹ arasındadır. Bazı hastalarda daha düşük başlangıç ve idame dozları uygun olabilir. 10 mg.gün⁻¹ dozun üzerinde ekstrapiramidal belirtiler görülebilir. Dozun 16 mg.gün⁻¹'ü aşmaması gerekir. Ekstra sedatif etki gerekiyorsa ilaveten benzodiazepin verilebilir. Yetişkinlerde bipolar mani endikasyonunda günde tek doz 2 ya da 3 mg ile başlanır. Doz düzenlemeleri 24 saatten daha kısa sürede gerçekleştirilmemelidir ve doz artırımları 1 mg.gün⁻¹ olmalıdır. Doz aralığı esnek olup 1-6 mg arasındadır. Yaşlılardaki şizofreni ve bipolar mani

tedavisinde günde 2 defa 0.5 mg ile başlanır. Doz artırımını çok yavaş ve dikkatle yapılmalıdır (Ersöz Alan ve Çengel Kültür, 2014; RxMediaPharma®, 2021).

Çocuklarda doz ayarlaması vücut ağırlığı göz önünde bulundurularak yapılır. 50 kg veya üzerindeki hastalarda başlangıç dozu günde bir kez 0.5 mg olarak önerilir. Gerekli durumlarda, en fazla gün aşırı olmak şartıyla 0.5 mg'lık dozlarla artış yapılabilir. Çoğu hasta için optimum doz 1 mg.gün⁻¹'dür. 50 kg'ın altındaki hastalarda başlangıç dozu günde bir kez 0.25 mg olarak önerilir. Gerekli durumlarda, en fazla gün aşırı olmak şartıyla 0.25 mg'lık dozlarla artış yapılabilir. Çoğu hasta için optimum doz 0.5 mg.gün⁻¹'dür (Ersöz Alan ve Çengel Kültür, 2014; RxMediaPharma®, 2021).

Otizimli çocuk ve ergenlerde risperidon dozu hastanın ihtiyaç ve cevabına (ilacı tolere etmesine) göre kişiselleştirilmelidir. 20 kg'ın altındaki çocuklar için 0.25 mg/gün, 20 kg ve üstündeki çocuklar için 0.5 mg.gün⁻¹ ile başlanır. Tedaviye başladıktan 4 gün sonra aynı miktarlarda doz artışı yapılabilir. Tedavinin 14. gününde yeterli yanıt vermeyen hastalarda doz artışı düşünülebilir. Doz artışı yapılmaya karar verilirse 2 hafta ve daha uzun aralıklarla aynı oranlarda artış yapılabilir. Günlük maksimum dozun 20 kg ve altı çocuklar için 1.5 mg, 20 kg ve üstü çocuklar için 2.5 mg ve 45 kg üstündeki çocuklar için 3.5 mg'ı aşmaması gerekir (Ersöz Alan ve Çengel Kültür, 2014; RxMediaPharma®, 2021).

5 yaşından küçük çocuklarda etkinliği ve güvenilirliği belirlenmediği için risperidon'un bu yaş grubunda kullanımı uygun değildir. Yenidoğanlarda ve bebeklerde endike değildir. Risperidon kesilmek istendiğinde aniden değil kademeli şekilde kesilmelidir (RxMediaPharma®, 2021).

2.7.2.4. Advers etkiler

Risperidon'a ait advers etkiler **Çizelge 2.7.**'da ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

Çizelge 2.7. Risperidon ile indüklenen advers etkiler (RxMediaPharma®, 2021)

Böbrek ve idrar hastalıkları		
<ul style="list-style-type: none">• Dizüri• İdrara çıkış sayısında artma• Noktüri	<ul style="list-style-type: none">• Polidipsi• Poliüri	<ul style="list-style-type: none">• Üriner inkontinens• Üriner retansiyon
Deri ve derialtı doku hastalıkları		
<ul style="list-style-type: none">• Akne• Alopesi (saç dökülmesi)• Anjiyoödem• Atopik dermatit	<ul style="list-style-type: none">• Ciltte hiperpigmentasyon• Ciltte renklenme• Eritem• Cilt kaşıntısı	<ul style="list-style-type: none">• Fotosensitivite• Hiperkeratoz• Kserozis•

Çizelge 2.7. (Devam) *Risperidon ile indüklenen advers etkiler*

<ul style="list-style-type: none">• Cilt döküntüsü (tanımlanmamış)• Sebore	<ul style="list-style-type: none">• Cilt ülseri	<ul style="list-style-type: none">• Makülopapüler döküntü
Endokrin bozuklukları		
<ul style="list-style-type: none">• Diyabet (diabetes mellitus)• Diyabetik ketoasidoz	<ul style="list-style-type: none">• Hiperprolaktinemi•	<ul style="list-style-type: none">• Uygunsuz antidiüretik hormon (Adh) salgılanması sendromu
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
<ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyon• Farenjit	<ul style="list-style-type: none">• Kilitis (dudak iltihabı)• İnfluenza	<ul style="list-style-type: none">• Pnömoni• Sistit
Gastrointestinal bozukluklar		
<ul style="list-style-type: none">• Abdominal ağrı• Bulantı• Dışkı tutamama• Disfaji• Dispepsi	<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal tıkanma• Hipersalivasyon• Diş ağrısı• Diyare• Gastrit	<ul style="list-style-type: none">• İleus• Konstipasyon• Kserostomi• Kusma• Pankreatit
Genel bozukluklar ve uygulama yeri reaksiyonları		
<ul style="list-style-type: none">• Asteni• Ateş• Bitkinlik• Doku nekrozu	<ul style="list-style-type: none">• Hipotermi• Letarji• Enjeksiyon yeri reaksiyonu• Hipertermi	<ul style="list-style-type: none">• Malez• Ödem• Periferik ödem
Göz bozuklukları		
<ul style="list-style-type: none">• Bulanık görme• Fotofobi• Görme zafiyeti	<ul style="list-style-type: none">• Kseroftalmi• Konjonktiva hiperemisi• Konjonktivit	<ul style="list-style-type: none">• Lakrimasyon• Oküler akıntı• Oküler hipertansiyon
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları		
<ul style="list-style-type: none">• Agranülositoz• Anemi• Eozinofili	<ul style="list-style-type: none">• Hematom• Lökopeni• Nötropeni	<ul style="list-style-type: none">• Trombositopeni• Trombotik trombositopenik purpura
Kardiyak bozukluklar		
<ul style="list-style-type: none">• Atriyal fibrilasyon• Atriyoventriküler blok• Bradikardi	<ul style="list-style-type: none">• Hüzme-dal bloku• Kalp durması• Qt mesafesinin uzaması	<ul style="list-style-type: none">• Sinüs taşikardisi• Torsade de pointes
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları		
<ul style="list-style-type: none">• Artralji• Miyalji	<ul style="list-style-type: none">• Miyasteni• Rabdomiyoliz	<ul style="list-style-type: none">• Sırt ağrısı

Çizelge 2.7. (Devam) *Risperidon ile indüklenen advers etkiler*

Kulak ve iç kulak bozuklukları		
<ul style="list-style-type: none">• Disfoni• Otalji	<ul style="list-style-type: none">• Tinnitus	<ul style="list-style-type: none">• Vertigo
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		
<ul style="list-style-type: none">• Anoreksi• Glikozüri• Hiperglisemi• Hiperkolesterolemi	<ul style="list-style-type: none">• Hiperkolesterolemi• Hiperlipidemi• Hipoglisemi	<ul style="list-style-type: none">• İştahta artma• Kilo alma• Kilo kaybı
Psikiyatrik bozukluklar		
<ul style="list-style-type: none">• Ajitasyon• Anksiyete• Depresyon	<ul style="list-style-type: none">• Dizartri• Libido azalması	<ul style="list-style-type: none">• Mani• Uykusuzluk
Sinir sistemi bozuklukları		
<ul style="list-style-type: none">• Akatizi• Akinezi• Apne• Baş ağrısı• Baş dönmesi• Diskinezi• Distonik reaksiyon	<ul style="list-style-type: none">• Hipoestezi• İnme• Konfüzyon• Nöbetler• Nöroleptik malin sendrom• Paresteziler• Psödoparkinsonizm	<ul style="list-style-type: none">• Senkop• Sersemlik hissi• Tardif diskinezi• Tat almada bozulma• Tremor• Üşüme ve titreme• Yoksunluk belirtileri
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları		
<ul style="list-style-type: none">• Burun kanaması• Dispne• Göğüs ağrısı• Hırıltılı solunum	<ul style="list-style-type: none">• Hiperventilasyon• Nazal konjesyon• Öksürük• Pulmoner embolizm	<ul style="list-style-type: none">• Rinit• Rinore• Sinüzit
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		
<ul style="list-style-type: none">• Amenore• Ejakülasyonun bozulması• Galaktore• İmpotans• İnfertilite	<ul style="list-style-type: none">• Jinekomasti• Meme akıntısı• Memelerde büyüme• Menoraji• Menstrüel düzensizlik	<ul style="list-style-type: none">• Oligomenore• Orgazm disfonksiyonu• Priapizm• Vajinal akıntı
Vasküler bozukluklar		
<ul style="list-style-type: none">• Al basması• Hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none">• Hipotansiyon	<ul style="list-style-type: none">• Ortostatik hipotansiyon
Hepato-bilier hastalıklar		
<ul style="list-style-type: none">• Sarılık	<ul style="list-style-type: none">• Hepatik enzim düzeylerinde yükselme	

Çizelge 2.7. (Devam) *Risperidon ile indüklenen advers etkiler*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktoid reaksiyonlar

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Su zehirlenmesi

2.7.3. Özel kullanım durumları

2.7.3.1. *Pediyatrik hasta grubu*

İlacın pediyatrik hasta grubunda kullanımından daha önce söz edilmiştir (RxMediaPharma®, 2021).

2.7.3.2. *Geriatrik hasta grubu*

Yaşlılarda şizofreni ve bipolar hastalıkta endikedir ancak doz konusunda dikkatli olunmalıdır. Diğer antipsikotik ilaçların kullanımında da olduğu gibi risperidon kullanımına bağlı kalp yetmezliği ve enfeksiyon gibi sebeplerle mortalite artışı olabilir (RxMediaPharma®, 2021). Risperidon kullanımına bağlı olarak geriatrik hastalarda serebrovasküler olay riskinde artış, bilişsel fonksiyonlarda ciddi ölçüde gerileme ve demanslı bireylerde mortalite riskinde artış görülebilir.

2.7.3.3. *Gebelik ve laktasyon*

Risperidon'un gebelik kategorisi C'dir. Gebelikte sadece, sağlayacağı yarar potansiyel risklerinden fazla ise kullanılabilir. Risperidon anne sütüne geçtiği için emziren annenin kullanması önerilmez (RxMediaPharma®, 2021).

2.7.3.4. *Renal ve hepatik yetmezlik durumları*

Risperidon'un eliminasyonu esasen böbrekler tarafından yapıldığı için renal yetmezlik bulunan hastalarda başlangıç ve idame dozlarının hastanın durumuna göre ayarlanması gerekir (Heykants vd., 1994).

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda risperidon metabolitine dönüşemeyerek plazmada artış gösterebilir. Bu durum risperidonun total klirensinin düşmesine ve eliminasyon yarılanma ömrünün uzamasına sebep olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarında başlangıç ve idame dozlarının hastanın durumuna göre ayarlanması önemlidir (Livingston, 1994).

2.7.3.5. *Diğer durumlar*

Risperidon'un diyabetik ve hipertansif hastalarda dikkatli kullanılması gerekir. Bu ilaç nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren durumlarda veya nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Risperidon α_1 -adrenerjik reseptörlerini bloke ederek

görmeyi etkileyebileceği için ve ayrıca sinir sistemi üzerine etkilerinden dolayı bu ilaca başlayan hastaların ilaca alışincaya kadar araç kullanması önerilmez (RxMediaPharma®, 2021).

2.7.4. Risperidon'un ilaç etkileşimleri

Paroksetin gibi CYP2D6 inhibitörleri ve itrakonazol gibi CYP3A4 inhibitörleri risperidon'un metabolize olmasını engelleyerek plazmadaki konsantrasyonunu artırabilir. P-gp inhibitörleri de aynı etkiyi gösterir. Bu durum hastada doz aşımına sebep olabilir (RxMediaPharma®, 2021). Diğer yandan, karbamazepin gibi CYP3A4, CYP2D5 ya da P-gp indükleyiciler ise risperidon'un plazmadaki konsantrasyonunu düşürerek antipsikotik etki göstermesini engelleyebilir. CYP3A4 indükleyicilerin etkisi ilaca başladıktan iki hafta sonra pik seviyeye ulaşır. Bu sebeple eğer risperidon başlanılacaksa, doktor kontrolünde önce CYP3A4 indükleyici kesilmeli ve üzerinden 2 hafta geçmesi beklenmelidir(RxMediaPharma®, 2021).

Risperidon'un antihistaminikler, opiatlar ve benzodiazepinler gibi santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ile birlikte alınması sedasyon artışına sebep olabilir (Livingston, 1994). Risperidon, levo-DOPA'nın ve dopamin agonisti olan anti-Parkinson ilaçların etkinliğini azaltabilir (RxMediaPharma®, 2021). Metilfenidat gibi psikostimulanlar risperidon ile birlikte kullanıldığında, tedavilerden birinin veya ikisinin birden değiştirilmesi halinde ekstrapiramidal yan etkiler ortaya çıkabilir. Risperidon antihipertansifler ile birlikte kullanıldığında klinik olarak belirgin hipotansiyona neden olur. Aditif aktif antipsikotik fraksiyon maruziyetine neden olabileceğinden oral risperidon'un paliperidon ile eş zamanlı kullanımı önerilmez (RxMediaPharma®, 2021).

Risperidon kinidin, dizopiramid amiodaron, sotalol, amitriptilin, maprotilin ve meflokin gibi QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Çünkü bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında bilinen kardiyovasküler hastalığı, ailesel QT uzaması öyküsü, bradikardisi veya elektrolit bozukluğu olan hastalarda aritmojenik etki riskini artırabilir (RxMediaPharma®, 2021).

3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Bu tez çalışması kapsamında nosisepsiyon deneyleri için 30-35 g ağırlığında erişkin Balb/c erkek fareler ve 250-300 g ağırlığında erişkin Sprague Dawley erkek sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanları Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilmiştir.

Deney hayvanları 12 saat gündüz 12 saat gece döngüsünün (08:00–20:00) sağlandığı, iyi havalandırılan, nem ve sıcaklık (24 ± 1 °C) kontrollü odalarda, bireysel havalandırılmalı kafeslerde üretilmiş ve barındırılmıştır. Kafesler hayvanların yiyecek ve suya rekabet etmeksizin ulaşabilecekleri özelliktedir. Klimatizasyon sağlamak üzere deney hayvanlarının bulunduğu kafesler deneylere başlamadan 48 saat önce laboratuvara getirilmiştir.

Çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Risperidon	Rixper [®] , Teva İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye
Diklofenak sodyum	Sigma-Aldrich, St. Louis, ABD
Morfin sülfat	Sigma, St. Louis, ABD
Diazepam	Sigma-Aldrich, St. Louis, ABD
λ -karragenin	Sigma-Aldrich, St. Louis, ABD
Metilen mavisi	Merck, Darmstadt, Germany
Glibenklamid	Tokyo Chemical Industry, Tokyo, Japonya
Asetik asit	Sigma-Aldrich, St. Louis, ABD
L-glutamic acid hydrochloride	Sigma, St. Louis, ABD
Tween80	Sigma, St. Louis, ABD
Serum fizyolojik	Osel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye

3.3. Kullanılan Cihazlar

Rota-rod cihazı	Ugo-basile, 47600, Verase, İtalya
Soğuk/Sıcak Plaka Test cihazı	Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya
Dijital Kumpas	Digital Calliper, Astor, Türkiye
Sıcak su banyosu	Bandelin, RK 255 H, Berlin, Almanya
Hassas terazi	Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre
Kronometre	Geonaute, Çin Halk Cumhuriyeti
Hayvan tutucu	Biopac Systems, Inc., CA, ABD
Klamp	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. İlaç Uygulamaları

Bu tez çalışmasında, Rota-rod deneyleri için risperidon farelere oral yolla (*p.o.*) 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarda uygulanmıştır. Bu testlerde pozitif kontrol olarak diazepam (2.5 mg.kg⁻¹, *p.o.*) kullanılmıştır (Turan Yücel vd., 2021).

Nosisepsiyon ve inflamasyon testleri de ilacın 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozları ile gerçekleştirilmiştir (Rogóz, 2010; Su vd., 2007). Sıcak plaka, kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testleri için pozitif kontrol olarak morfin sülfat (10 mg.kg⁻¹, *i.p.*) (Kaplancikli vd., 2009), asetik asit ile indüklenen kıvrınma (Koster, 1959), glutamat ile indüklenen pençe yalama (Giorno vd., 2018) ve λ -karregenin ile indüklenen pençe ödemi testleri (Avcı vd., 2020) için ise referans ilaç olarak diklofenak sodyum (25 mg.kg⁻¹, *p.o.*) kullanılmıştır (Al-Majed vd., 2003). Deneyler morfin uygulamalardan 30'ar; risperidon ve diklofenak uygulamalardan 60'ar dakika sonra gerçekleştirilmiştir.

Antinosiseptif etkinin post-reseptör sonrası mekanizmalarının aydınlatılması için metilen mavisi (guanilat siklaz inhibitörü, 20 mg.kg⁻¹) ve glibenklamid (potasyum kanal blokörü, 10 mg.kg⁻¹) ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır (Ferdous vd., 2020). Söz konusu ajanlar deney hayvanlarına serum fizyolojik ve risperidon uygulamalarından 15'er dakika önce *i.p.* yolla uygulanmıştır.

4.2. Motor Koordinasyon Testleri

4.2.1. Rota-rod testi

Deney hayvanlarının motor koordinasyonları Rota-rod cihazı (Ugo-Basile, No. 47600, İtalya) ile değerlendirilmiştir (Dunham ve Miya, 1957; Özkay ve Can, 2013). Farelere deneylerden önceki üç ardışık gün, 24 saat ara ile üç kez alıştırmaya (training) yapılmış ve dönen milin üzerinde yürümeyi öğrenmeleri sağlanmıştır. Rota-rod testi için dönen milin üzerinde 180 s'den daha uzun süre kalabilen hayvanlar seçilmiştir.

Serum fizyolojik, diazepam ve risperidon uygulamalarından 60'ar dakika sonra fareler 16 rpm sabit hızda dönen milin üzerine yerleştirilmiş ve düşme süreleri cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiştir. Farelerin dönen milin üzerinde kalma süreleri, motor koordinasyon için parametre olarak kabul edilmiştir (Adzu vd., 2002).

4.3. Nosisepsiyon Testleri

4.3.1. Sıcak plaka testi

Deney hayvanlarının termal nosiseptif uyarana karşı verdikleri supraspinal mekanizmalar aracılı yanıtları değerlendirmek üzere sıcak plaka testleri yapılmıştır (Woolfe ve MacDonald, 1944). Testler için soğuk/sıcak plaka test cihazı (Ugo-Basile, No. 35100, İtalya) kullanılmıştır. Yöntem, sıcaklığı 55 ± 1.0 °C 'ye sabitlenmiş olan alüminyum bir plaka üzerine yerleştirilen hayvanların, ayaklarını yalama ve/veya zıplama sürelerinin kronometre ile kaydedilmesi esasına dayanır. Farelerin yanıt sürelerindeki artış antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir.

Deneylerden önce duyarlılık testleri yapılarak nosiseptif uyarana 15 s içerisinde yanıt vermeyen hayvanlar elenmiştir. Doku hasarını önlemek amacıyla termal nosiseptif uyarana maksimum 30 s süreyle (cut-off) uygulanmıştır (Kaplancikli vd., 2009; Turan Yücel vd., 2021).

4.3.2. Kuyruk daldırma testi

Deney hayvanlarının termal nosiseptif uyarana karşı verdikleri spinal mekanizmalar aracılı yanıtları değerlendirmek üzere kuyruk daldırma testleri yapılmıştır (Janssen, 1963; Turan Yücel vd., 2021). Yöntem, deney hayvanının kuyruğunun 1-2 cm'lik kısmının 52 ± 1 °C'deki suya daldırılması ve kuyruğunu sudan çektiği sürenin kaydedilmesi esasına dayanır. Farelerin yanıt sürelerindeki artış antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir. Deneylerden önce duyarlılık testleri yapılarak 4 s içerisinde yanıt vermeyen hayvanlar elenmiştir. Doku hasarını önlemek amacıyla termal nosiseptif uyarana maksimum 20 s süreyle (cut-off) uygulanmıştır (Ramabadran vd., 1989; Turan Yücel vd., 2021).

4.3.3. Kuyruk sıkıştırma testi

Deney hayvanlarının mekanik nosiseptif uyarana karşı verdikleri spinal mekanizmalar aracılı yanıtları değerlendirmek üzere kuyruk sıkıştırma testleri yapılmıştır (D'amour ve Smith, 1941; Dewey vd., 1970). Yöntem, kuyruğuna klamp takılan hayvanın dönüp klampı ısırıldığı sürenin kaydedilmesi esasına dayanır. Farelerin yanıt sürelerindeki artış antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir. Deneylerden önce duyarlılık testleri yapılarak 10 s içerisinde yanıt vermeyen hayvanlar elenmiştir. Doku hasarını önlemek amacıyla mekanik nosiseptif uyarana maksimum 10 s süre ile (cut-off) uygulanmıştır (Özkay ve Can, 2013; Turan Yücel vd., 2021).

Her üç nosiseptif testte kaydedilen yanıt süreleri, aşağıdaki formül kullanılarak maksimum olası etkinin (MOE) yüzdesi olarak ifade edilmiştir:

$$\%MOE = \frac{\text{Uygulama sonrası süre}-\text{Uygulama öncesi süre}}{\text{Maksimum uygulama süresi}-\text{Uygulama öncesi süre}} * 100 \quad [4.1.]$$

4.3.4. Asetik asit ile indüklenen kıvranma testi

Deney hayvanlarının kimyasal nosiseptif uyarana karşı verdikleri yanıtları değerlendirmek üzere asetik asit ile indüklenen kıvranma testleri yapılmıştır (Koster, 1959). Yöntem farelere %0.6'lık asetik asid (0,1 mL.10 g⁻¹ vücut ağırlığı, *i.p.*) solüsyonunun *i.p.* yolla uygulanması ve enjeksiyondan 5 dakika sonra kıvranma davranışının (hayvanın ayaklarını uzatıp, gerilmesi ve karnını yere sürmesi) 10 dakika süre ile sayılması esasına dayanır. Farelerin yanıt sürelerindeki azalma antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir (Kaplancikli vd., 2009; Özkay ve Can, 2013).

4.3.5. Glutamat ile indüklenen pençe yalama testi

Risperidon'un antinosiseptif etkisinin glutamaterjik sistem ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için glutamat ile indüklenen pençe yalama testi yapılmıştır (Ferdous vd., 2020). Serum fizyolojik, diklofenak ve risperidon uygulamalarından 15'er dakika sonra, farelerin sağ arka pençelerinin alt plantar bölgesine 20 µL, 3.7 ng.pençe⁻¹ dozunda glutamik asit enjekte edilmiştir (Giorno vd., 2018). Enjeksiyondan hemen sonra pençe yalama ve ısırma süreleri 15 dakika süreyle kaydedilmiştir. Farelerin pençe yalama sürelerindeki azalma antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir (Cordeiro vd., 2020).

4.4. Antiinflamatuvar Etkinin Ölçüldüğü Testler

4.4.1. Karragenin ile indüklenen pençe ödem testi

Risperidon'un antiinflamatuvar etkinliği karragenin ile indüklenen pençe ödem testi ile değerlendirilmiştir (Avcı vd., 2020). Sıçanların sağ arka pençelerine subplantar yolla serum fizyolojik içerisinde taze hazırlanmış %1 (w.v⁻¹) 0.1 mL λ-karragenin enjeksiyonu yapılmış ve pençe hacimleri karragenin enjeksiyonundan hemen önce ve enjeksiyonu takiben 1., 2., 3. ve 4. saatlerde dijital bir kumpas yardımıyla aracılığıyla ölçülmüştür.

İnflamasyon deneyleri için referans ilaç olarak diklofenak sodyum (25 mg.kg⁻¹, *p.o.*) kullanılmıştır. % pençe şişme oranı aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (Sayed vd., 2018).

$$\% \text{ Şişme oranı} = \frac{\text{Uygulama sonrası pençe hacmi} - \text{Uygulama öncesi pençe hacmi}}{\text{Uygulama öncesi pençe hacmi}} \times 100 \quad [4.2]$$

4.5. İstatiksel Analiz

Deneysel sonuçların istatistiksel analizi ve grafik çizimleri için Graphpad Prism ver. 8.4.3 paket programı kullanılmıştır. İnflamasyon ve nosisepsiyon testlerinden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve sonra Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri ile analiz edilmiştir. Antagonizma deneylerinden elde edilen verilerin analizi için ise çift-yönlü varyans analizi (ANOVA) ve takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır.

Sonuçlar, ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak sunulmuş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

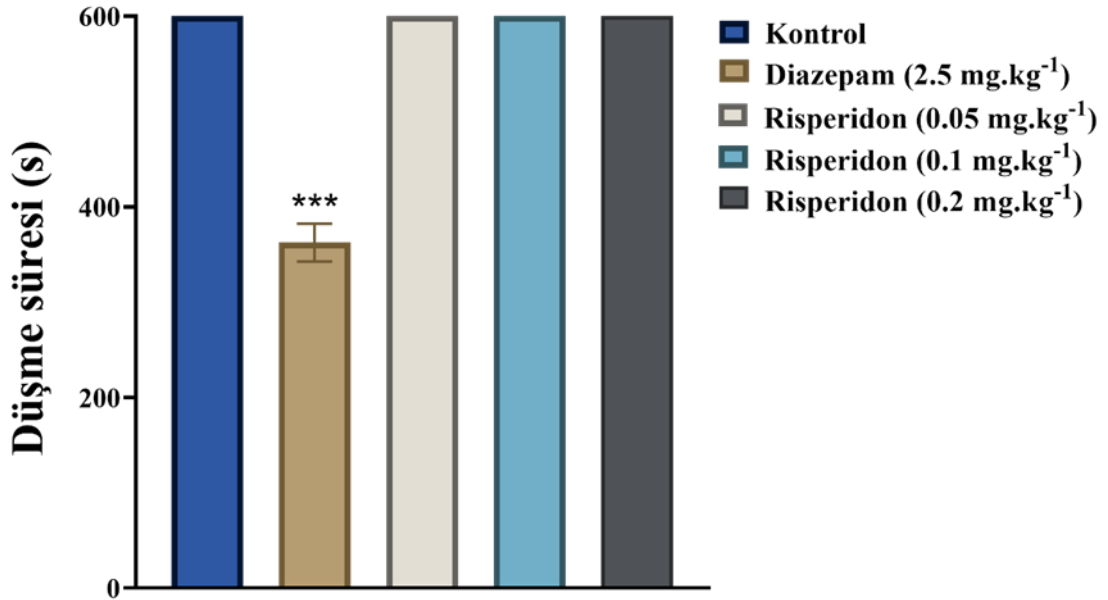
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

Bu tez çalışmasında atipik antipsikotik bir ilaç olan risperidon'un olası antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkinlikleri araştırılmıştır. Risperidon'un ekstrapiramidal sistem üzerine etkilerinin geleneksel antipsikotiklerden daha ılımlı olduğu bilinmekle beraber (Grant ve Fitton, 1994; Lindstrom vd., 1995; Mader, 1992), farelerin motor performanslarını bozan bir dozda uygulandığında deney sonuçlarını etkileme potansiyeli vardır (Cartmell vd., 1991; Dunham ve Miya, 1957; Kasap ve Can, 2016). Bu nedenle bu çalışmada antinosiseptif ve antiinflamatuvar etki testlerine başlanmadan önce risperidon'un farklı dozlarda farelerin motor koordinasyonları üzerine olası etkileri araştırılmıştır.

5.1. Motor Koordinasyon Testlerine İlişkin Bulgular

5.1.1. Rota-rod testi

Şekil 5.1. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg^{-1} , 0.1 mg.kg^{-1} ve 0.2 mg.kg^{-1}) ve diazepam (2.5 mg.kg^{-1}) uygulamalarının farelerin motor koordinasyonları üzerine etkisini göstermektedir [$F(4, 35) = 144.3, p < 0.001$].



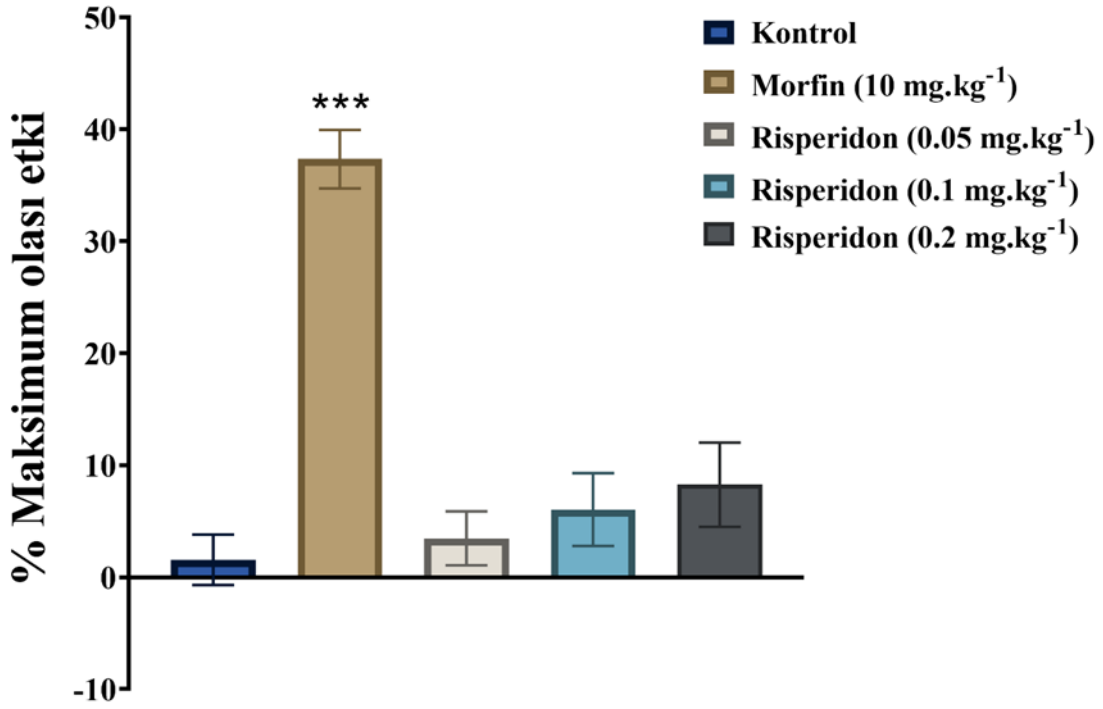
Şekil 5.1. Serum fizyolojik, Risperidon ($0.05, 0.1$ ve 0.2 mg.kg^{-1}) ve Diazepam (2.5 mg.kg^{-1}) uygulamalarının farelerin Rota-rod testlerindeki düşme süreleri üzerine etkileri. Kontrolle göre anlamlı farklılık *** $p < 0.001$. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.

Çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un uygulandığı hiçbir dozda farelerin düşme süreleri üzerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığını ortaya koymuştur. Ancak referans ilaç olarak kullanılan diazepam beklendiği üzere hayvanların dönen milin üzerinden düşme sürelerini anlamlı ölçüde kısaltmıştır ($p < 0.001$).

5.2. Nosisepsiyon Testlerine İlişkin Bulgular

5.2.1. Sıcak plaka testlerinden elde edilen bulgular

Şekil 5.2. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg^{-1} , 0.1 mg.kg^{-1} ve 0.2 mg.kg^{-1}) ve morfin (10 mg.kg^{-1}) uygulamalarının, farelerin sıcak plaka testlerinde ölçülen yanıt süreleri esas alınarak hesaplanan %MOE değerleri üzerine etkilerini göstermektedir [F(4, 35) = 25.66, $p < 0.001$].

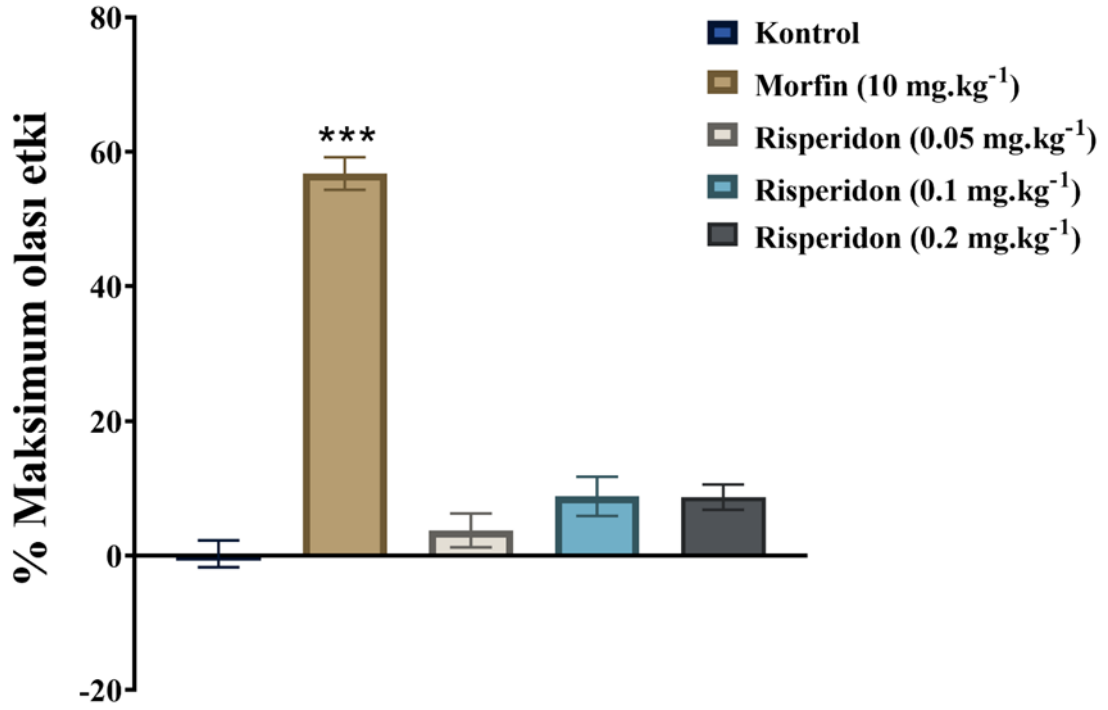


Şekil 5.2. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg^{-1} , 0.1 mg.kg^{-1} ve 0.2 mg.kg^{-1}) ve Morfin (10 mg.kg^{-1}) uygulamalarının farelerin sıcak plaka testindeki %MOE değerleri üzerine etkileri. Kontrole göre anlamlı farklılık *** $p < 0.001$. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.

Sıcak plaka deneylerinden elde edilen verilerin değerlendirildiği çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un 0.05 mg.kg^{-1} , 0.1 mg.kg^{-1} ve 0.2 mg.kg^{-1} dozlarının %MOE değerlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılığa neden olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç olarak kullanılan morfin ise beklendiği üzere söz konusu değeri yükseltmiştir ($p < 0.001$).

5.2.2. Kuyruk daldırma testlerinden elde edilen bulgular

Şekil 5.3. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının, farelerin kuyruk daldırma testlerinde ölçülen yanıt süreleri esas alınarak hesaplanan %MOE değerleri üzerine etkisini göstermektedir [F (4, 35) = 96.22, *p* < 0.001].

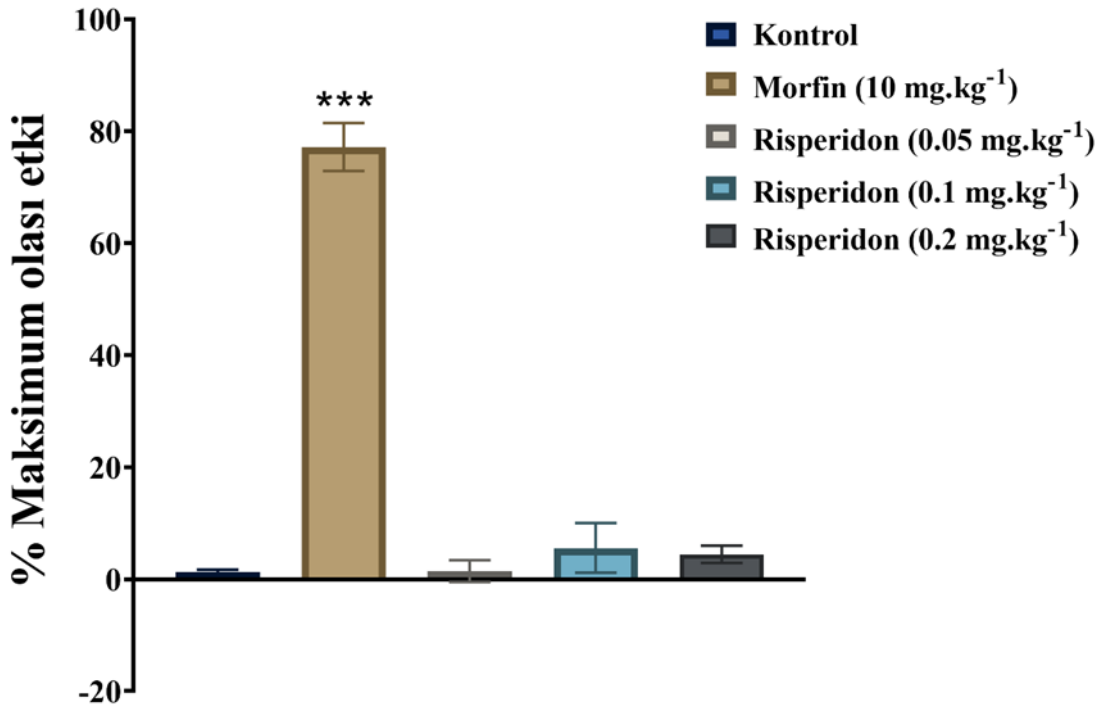


Şekil 5.3. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve Morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının farelerin kuyruk daldırma testindeki %MOE değerleri üzerine etkileri. Kontrolle göre anlamlı farklılık ****p* < 0.001. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, n=8.

Kuyruk daldırma deneylerinden elde edilen verilerin değerlendirildiği çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarının %MOE değerlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılığa neden olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç olarak kullanılan morfin ise beklendiği üzere söz konusu değeri yükseltmiştir (*p* < 0.001).

5.2.3. Kuyruk sıkıştırma testlerinden elde edilen bulgular

Şekil 5.4. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının, farelerin kuyruk sıkıştırma testlerinde ölçülen yanıt süreleri esas alınarak hesaplanan %MOE değerleri üzerine etkisini göstermektedir [F (4, 35) = 123.8, *p* < 0.001].



Şekil 5.4. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve Morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının farelerin kuyruk sıkıştırma testindeki %MOE değerleri üzerine etkileri. Kontrolle göre anlamlı farklılık *** $p < 0.001$. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.

Kuyruk sıkıştırma deneylerinden elde edilen verilerin değerlendirildiği çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarının %MOE değerlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılığa neden olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç olarak kullanılan morfin ise beklendiği üzere söz konusu değeri yükseltmiştir ($p < 0.001$).

Sıcak plaka, kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testlerinin üçü de santral antinosiseptif etkinliği değerlendirmek amacıyla sıklıkla kullanılan yöntemler (Kasap ve Can, 2016; Turan Yücel vd., 2021; Turner vd., 2019) olmakla birlikte aralarında bazı farklılıklar da vardır. Örneğin sıcak plaka ve kuyruk daldırma testlerinde termal nitelikli nosiseptif uyarın uygulanırken, kuyruk sıkıştırma testinde uygulanan nosiseptif uyarın mekanik niteliklidir. Diğer yandan, kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testlerinde gözlenen antinosiseptif etkiye spinal mekanizmalar aracılık ederken, sıcak plaka testlerinde görülen antinosiseptif etkiye daha ziyade supraspinal mekanizmalar aracılık etmektedir (Deuis vd., 2017; Le Bars vd., 2001).

Bu tez çalışmasında risperidon'un söz konusu testlerin hiçbirinde anlamlı bir antinosiseptif etkinlik göstermemiş olması, ilacın bu çalışmada uygulandığı dozlarda

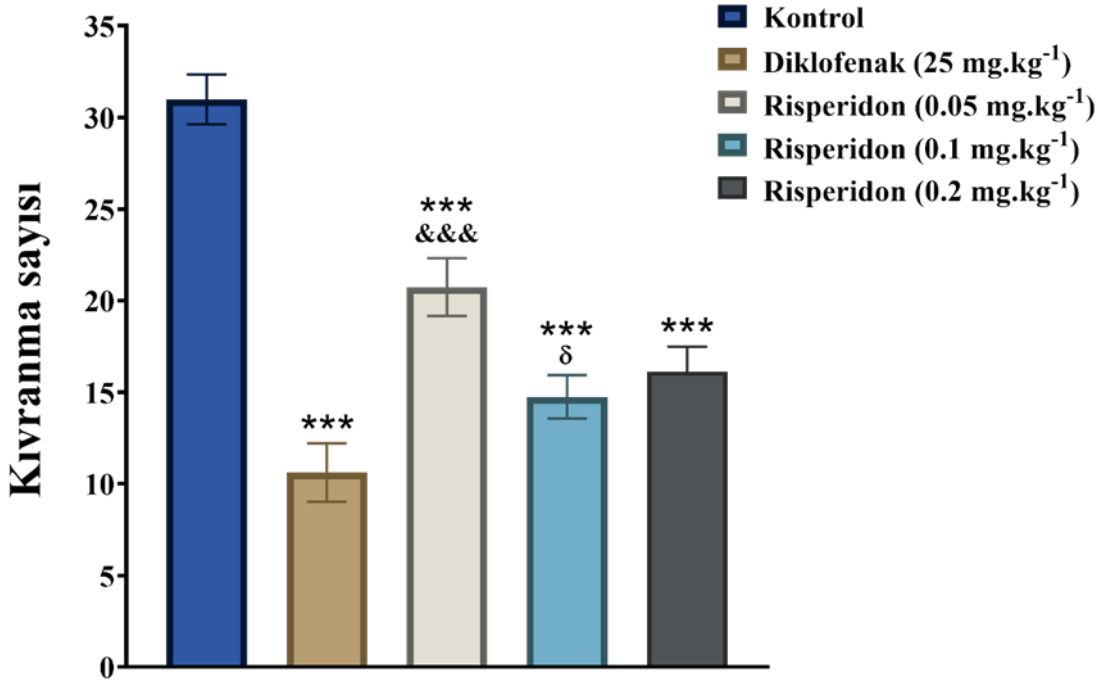
santral aracılıklı bir antinosiseptif etkinliğe sahip olmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular Schreiber ve arkadaşlarının, risperidon'un kuyruk-çekme testinde akut termal nosiseptif uyarana karşı opioid sistem aracılıklı potent bir antinosiseptif etkinliğe sahip olduğuna ilişkin bulguları ile örtüşmemektedir. Farklı bulguların en olası nedeni, uygulanan risperidon'un dozunun iki çalışmada arasında büyük ölçüde fark göstermesidir. Söz konusu çalışmada risperidon farelere subkutan (*s.c.*) yolla 10 mg.kg⁻¹ - 40 mg.kg⁻¹ dozlarda uygulanmıştır. Schreiber ve arkadaşlarının kullandığı bu dozlar, bu tez çalışmasında kullanılan dozlardan çok daha yüksektir ve sözü geçen çalışmada ilacın bu yüksek dozlarda hayvanların motor performanslarını ne şekilde değiştirdiğine ilişkin bir bulgu sunulmamıştır (Schreiber vd., 1997). Diğer yandan, DiPirro ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada risperidon'un 0.1 mg.kg⁻¹ – 1.0 mg.kg⁻¹ (*s.c.*) dozlarının sıcak plaka ve kuyruk çekme testlerinde antinosiseptif etkinlik göstermediği rapor edilmiştir ki; bu sonuçlar bizim çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir (DiPirro vd., 2011).

5.2.4. Asetik asit ile indüklenen kıvranma testlerinden elde edilen bulgular

Asetik asit ile indüklenen kıvranma testi, ilaçların kimyasal nosiseptif uyarılara karşı antinosiseptif etkilerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir peritoneo-viseral nosisepsiyon modelidir (Le Bars vd., 2001). Bu testte deney hayvanına *i.p.* yolla kimyasal bir nosiseptif ajan olan asetik asidin uygulanması, arka bacaklarda ekstansiyonun ve vücutta uzamanın eşlik ettiği abdominal kasılma ile karakterize edilen bir kıvranma davranışını tetikler (Kasap ve Can, 2016; Özkay ve Can, 2013).

Şekil 5.5. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının, farelerin asetik asit ile indüklenen kıvranma testindeki kıvranma sayıları üzerine etkilerini göstermektedir [F (4, 35) = 29.85, *p* < 0.001].

Asetik asit ile indüklenen kıvranma deneylerinden elde edilen verilerin değerlendirildiği çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarda, farelerin kıvranma sayılarını, kontrol grubunun kıvranma sayılarına göre anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Risperidon'un 0.1 mg.kg⁻¹ dozu 0.05 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili bulunmuştur (*p* < 0.05). İlaç bu dozda (0.1 mg.kg⁻¹) referans ilaç diklofenak (25 mg.kg⁻¹) ile kıyaslanabilir ölçüde bir antinosisepsiyona neden olmuştur.



Şekil 5.5. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve Diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının farelerin kıvrınma sayıları üzerine etkileri. Kontrole göre anlamlı farklılık *** $p < 0.001$; Diklofenak grubuna göre anlamlı farklılık &&& $p < 0.001$; 0.05 mg.kg⁻¹ Risperidon grubuna göre anlamlı farklılık $\delta p < 0.05$. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.

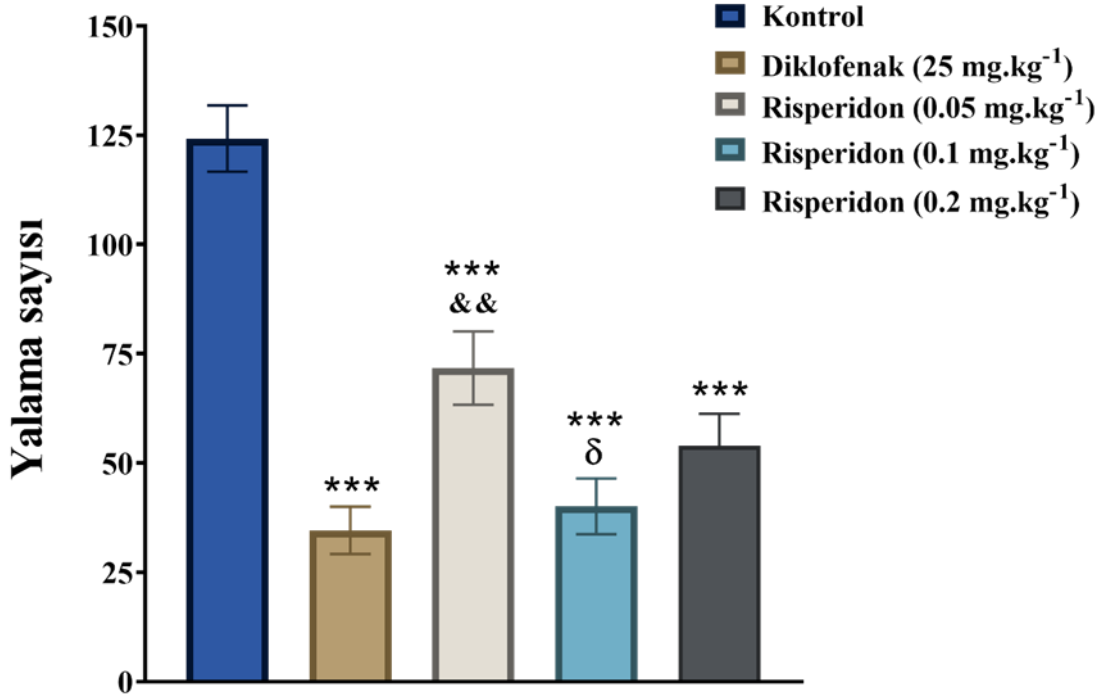
Bu çalışmada, risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarda farelerin söz konusu kıvrınma davranışlarının sayılarını anlamlı ölçüde azaltmış olması (Şekil 5.5.), bu ilacın kimyasal ağırlı uyaranları taşıyan nöronal yollar üzerinde antinosiseptif etkinlik gösterdiğine işaret etmiştir. Risperidon'un NSAI'lerin akut viseral tonik ağrı üzerine olan antinosiseptif etkinliklerini potansiyelize ettiğine (Vargas vd., 2019) ve bütirat'ın neden olduğu viseral aşırı duyarlılığı iyileştirdiğine (Asano vd., 2017) ilişkin önceki çalışmalar, bu çalışmada elde edilen bulguları desteklemektedir.

Bu tez çalışmasında risperidon'un asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde antinosiseptif etkinlik gösterdiği ortaya koyulduktan sonra, bu etkiye aracılık etmesi olası olan bazı farmakolojik mekanizmalar da aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Asetik asit uygulamasının glutamat üretimini indüklediği ve glutamaterjik reseptörleri aktive ettiği bilgisinden hareketle (Ferdous vd., 2020; Simões vd., 2018), bu çalışmanın bir sonraki adımında risperidon'un periferik antinosiseptif etkisine glutamaterjik sistemin olası katılımı araştırılmıştır.

5.2.5. Glutamat ile indüklenen pençe yalama testlerinden elde edilen bulgular

Şekil 5.6. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının, farelerde glutamat ile indüklenen pençe yalama süreleri üzerine etkilerini göstermektedir [F (4, 35) = 26.02, *p* < 0.001].



Şekil 5.6. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve Diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının glutamat ile indüklenen pençe yalama süreleri üzerine etkileri. Kontrolle göre anlamlı farklılık ****p* < 0.001; Diklofenak grubuna göre anlamlı farklılık &&*p* < 0.01; 0.05 mg.kg⁻¹ Risperidon grubuna göre anlamlı farklılık ^δ*p* < 0.05. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, *n*=8.

Glutamat ile indüklenen pençe yalama deneylerinden elde edilen verilerin değerlendirildiği çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarında, farelerin pençe yalama sürelerini, kontrol grubunun pençe yalama sürelerine göre anlamlı ölçüde kısalttığını ortaya koymuştur. Risperidon'un 0.1 mg.kg⁻¹ dozu farelerin pençe yalama sürelerini kısaltmakta 0.05 mg.kg⁻¹ dozuna göre daha etkili bulunmuştur.

Glutamat'ın N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4izoksazolepropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörlerinin spinal dorsal boynuz nöronlarında bol miktarda bulunduğu; sinaptik iletim ve ağrı algısında önemli rol oynadığı bilinmektedir (Zhuo, 2017). Ayrıca, glutamat taşıyıcılarının farmakolojik inhibisyonunun veya genetik manipülasyonunun ağrı algısını şiddetlendirdiğini, buna

karşın bu taşıyıcıların ekspresyonunun desteklenmesinin kronik ağrıyı azalttığını gösterilmiştir (Gegelashvili ve Bjerrum, 2019). Risperidon'un glutamat ile indüklenen nosisepsiyonu anlamlı ölçüde azaltmış olması, bu ilacın antinosiseptif etkisinin glutamat kaynaklı sinyal iletiminin inhibisyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

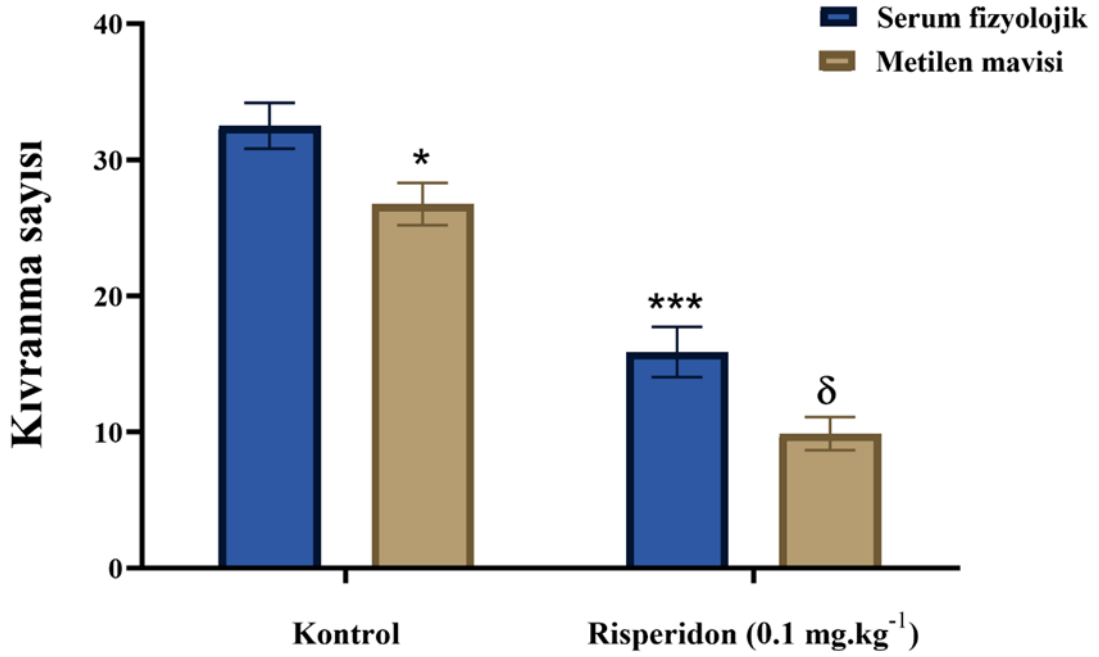
Glutamat'ın NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun ve makrofajlar ve astrositlerden inflamatuvar sitokinlerin üretimini; ağrı ve analjezi ile ilişkili süreçlerde kritik rol oynayan bir molekül olan nitrik oksit (NO) üretimini artırdığı rapor edilmiştir. NO'nun, guanilat siklaz enziminin aktivasyonu yoluyla hücre içi siklik guanozin monofosfat (sGMP) seviyesini arttırdığı bilinmektedir. sGMP bir yandan kendisine bağımlı protein kinazların aktivitelerini modüle ederken diğer yandan da adenosin trifosfat (ATP)'a duyarlı K⁺ kanalı gibi iyon kanallarının işlevlerini de kontrol etmektedir. sGMP'nin işlevlerini bloke eden ajanların antinosiseptif etki oluşturabildiği rapor edilmiştir (Cury vd., 2011; Florentino vd., 2015; Mehanna vd., 2018). Bu çalışmada, risperidon'un periferik antinosiseptif etkinliğinin sGMP ile olası ilişkisini araştırmak üzere sGMP inhibitörü bir ajan olan metilen mavisi kullanılmıştır.

5.2.6. Metilen mavisi ile yapılan mekanistik çalışmalardan elde edilen bulgular

Şekil 5.7. asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde metilen mavisi ön-uygulamalarının risperidon (0.1 mg.kg⁻¹) ile indüklenen antinosisepsiyon üzerine etkisini göstermektedir.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin kıvrınma sayıları üzerine tedavi [F (1, 28) = 111.2, $p < 0.001$] ve antagonist [F (1, 28) = 13.68, $p < 0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu faktörler [F (1, 28) = 0.01, $p > 0.05$] arasında anlamlı bir etkileşim bulunamamıştır.

Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, metilen mavisi'nin tek başına uygulanmasının farelerin kıvrınma sayılarını, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur ($p < 0.05$). Metilen mavisi'nin risperidon'dan önce uygulanmasının ise risperidon (0.1 mg.kg⁻¹)'un antinosiseptif etkinliğini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür ($p < 0.05$). Bu bulgular risperidon'un antinosiseptif etkisine sGMP yolağının katıldığına işaret etmiştir.



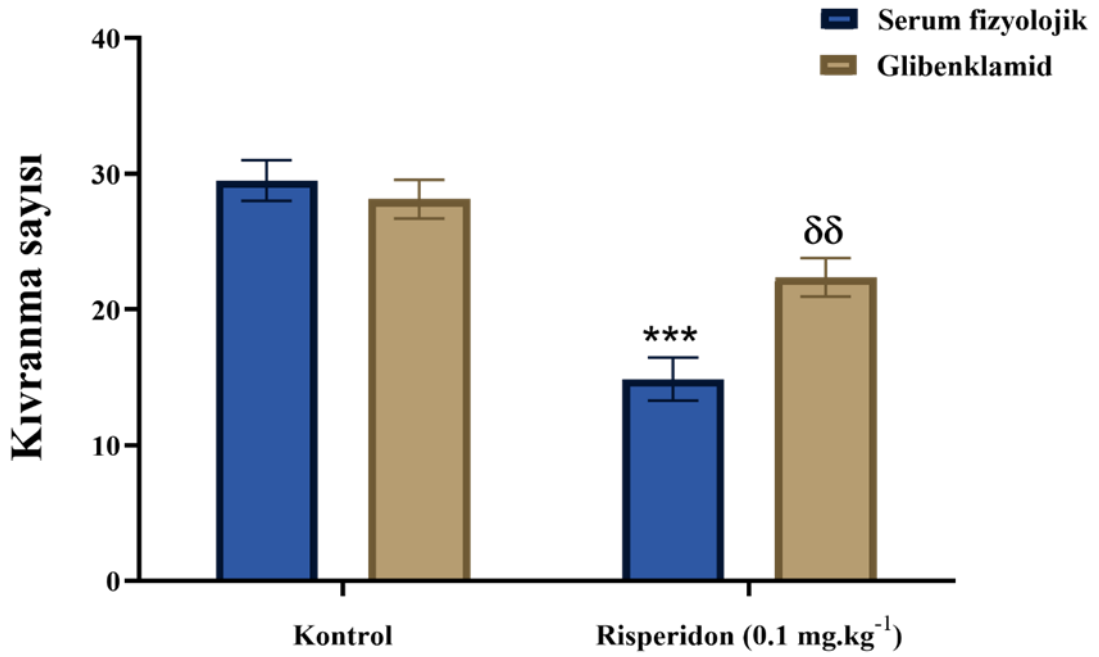
Şekil 5.7. Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde metilen mavisi ön-uygulamalarının Risperidon (0.1 mg.kg⁻¹) ile indüklenen antinosisepsiyon üzerine etkisi. Serum fizyolojik ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$; Serum fizyolojik ön-uygulaması yapılan Risperidon grubuna karşı anlamlı farklılık ^δ $p < 0.05$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.

NO/sGMP yolağının çeşitli K⁺ kanallarını modüle ettiği bilinmektedir. Özellikle ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının sGMP aracılı aktivasyonunun, afferent nöronların periferik terminalinde hiperpolarizasyona neden olarak aksiyon potansiyeli oluşumunu azalttığı bilinmektedir (Rodrigues vd., 2012; Soares vd., 2000). Bu bilgidan hareketle risperidon'un antinosiseptif etkinliğine ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının olası katılımını araştırmak üzere potent bir ATP duyarlı K⁺ kanal blokörü olan glibenklamid ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır.

5.2.7. Glibenklamid ile yapılan mekanistik çalışmalardan elde edilen bulgular

Şekil 5.8. asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde glibenklamid ön-uygulamalarının risperidon (0.1 mg.kg⁻¹) ile indüklenen antinosisepsiyon üzerine etkisini göstermektedir.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları farelerin kıvrınma sayıları üzerine tedavi [F (1, 28) = 47.48, $p < 0.001$] ve antagonsit [F (1, 28) = 4.29, $p < 0.05$] faktörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim de söz konusudur [F (1, 28) = 9.01, $p < 0.01$].



Şekil 5.8. Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde Glibenklamid ön-uygulamalarının Risperidon (0.1 mg.kg⁻¹) ile indüklenen antinosisepsiyon üzerine etkisi. Serum fizyolojik ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık *** $p < 0.001$; Serum fizyolojik ön-uygulaması yapılan Risperidon grubuna karşı anlamlı farklılık $\delta\delta p < 0.01$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.

Gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak üzere uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, glibenklamid'in tek başına uygulanmasının farelerin kıvrınma sayılarında kontrol grubuna göre anlamlı bir farka neden olmadığını ortaya koymuştur ($p > 0.05$). Ancak, glibenklamid'in risperidon'dan önce uygulanmasının, risperidon (0.1 mg.kg⁻¹)'un antinosiseptif etkinliğini kısmen geri döndürdüğü görülmüştür ($p < 0.01$). Elde edilen bu bulgular risperidon'un kıvrınma testindeki antinosiseptif etkinliğinde ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının kısmen de olsa rol oynadığına işaret etmiştir. Söz konusu K⁺ kanalının açılmasının K⁺ iyonunun hücre dışına akışına, membranın repolarizasyonuna/ hiperpolarizasyona ve uyarılabilirliğinin azalmasına; sonuç olarak da antinosisepsiyona neden olduğu bilinmektedir.

Peritoneal kavitede asetik asit aracılıklı kimyasal stimülasyonun nosiseptif nöronları uyaran ve nosisepsiyon eşikini düşüren çeşitli endojen maddelerin (prostaglandinler, P maddesi, kininler, histamin ve asetilkolin vs.) salınımına neden olduğu bilinmektedir (Coelho vd., 2005; Pinheiro vd., 2012). Risperidon'un farelerde asetik asit aracılıklı kıvrınma davranışlarını azaltarak gösterdiği antinosiseptif etki doğrudan ağrı

mediatörlerinin reseptörlerini bloke etmesi ya da nöronların nosiseptif eşiklerini değiştirmesi gibi mekanizmalar ile ilişkili olabilir.

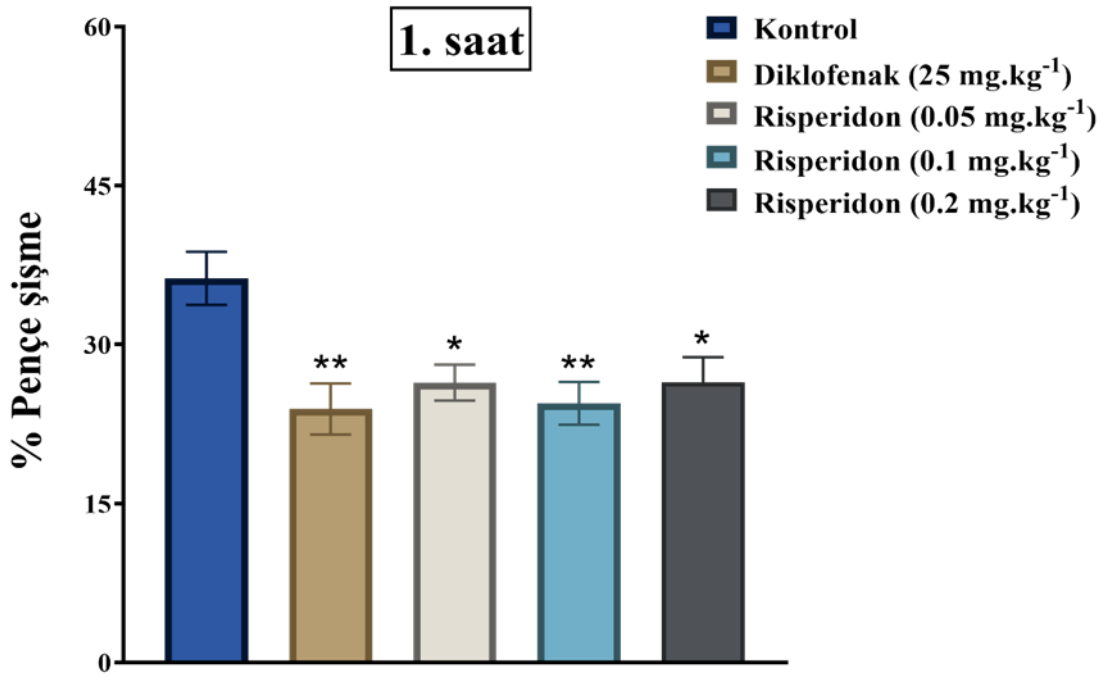
Asetik asidin peritoneal mast hücreleri ve makrofajlardan TNF- α , IL-1 β ve IL-8 dâhil olmak üzere çeşitli inflamatuvar medyatörlerin salınımına da neden olduğu gösterilmiştir (Collier vd., 1968; Ikeda vd., 2001; Ribeiro vd., 2000). Asetik asit tarafından indüklenen bu inflamatuvar medyatörlerin, periton boşluğunda protein sızıntısını, vasküler geçirgenliği ve nötrofil infiltrasyonunu arttırarak dokuda inflamasyonu şiddetlendirdiği bilinmektedir (Medzhitov, 2008). Dolayısıyla, risperidon'un farelerde asetik asit aracılıklı kıvrınma davranışlarını azaltarak gösterdiği antinosiseptif etkiye bu ilacın potansiyel antiinflamatuvar etkinliği de aracılık etmiş olabilir. Bu bağlamda, bu çalışma kapsamında risperidon'un olası antiinflamatuvar etkinliği de araştırılmıştır.

5.3. İnflamasyon Testlerine İlişkin Bulgular

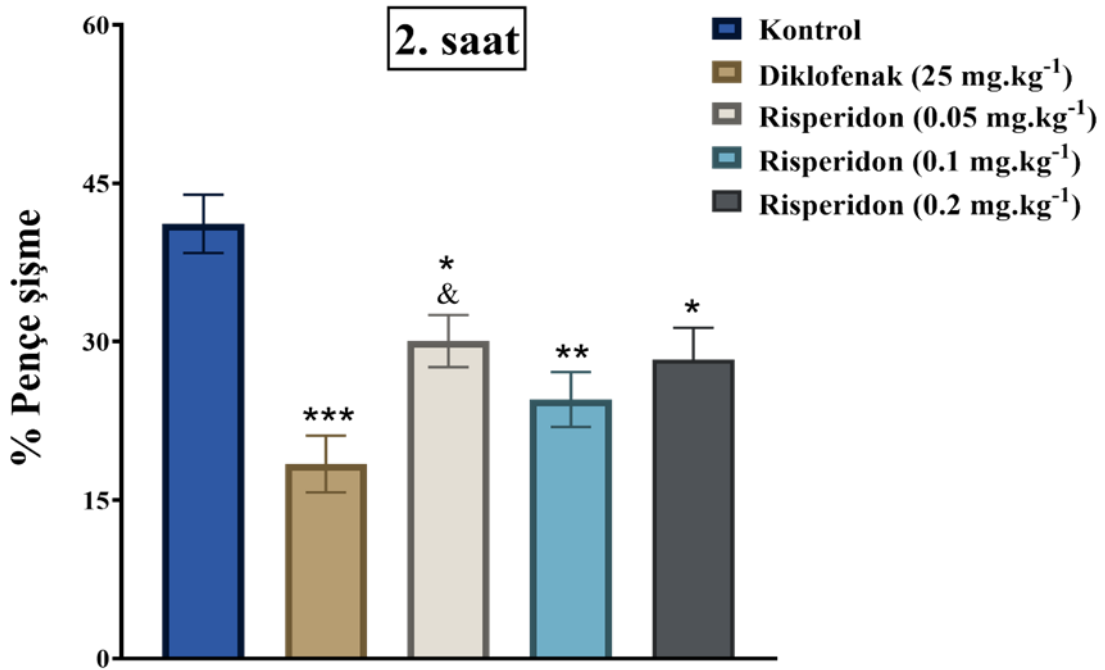
Şekil 5.9. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının, sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra ölçülen pençe ödemi değerleri üzerine etkilerini göstermektedir [F (4, 35) = 5.15, $p < 0.01$]. Karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra % pençe şişme değerlerinin analiz edildiği çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un her üç dozunun da pençe ödemini azaltmakta referans ilaç diklofenak ile kıyaslanabilir ölçüde etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Şekil 5.10. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının, sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra ölçülen pençe ödemi değerleri üzerine etkilerini göstermektedir [F (4, 35) = 9.55, $p < 0.001$].

Karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra, % pençe şişme değerlerinin analiz edildiği çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarının, bu zaman diliminde de, sıçanların pençe ödemini kontrol grubundaki hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Referans ilaç diklofenak risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili bulunmuştur.

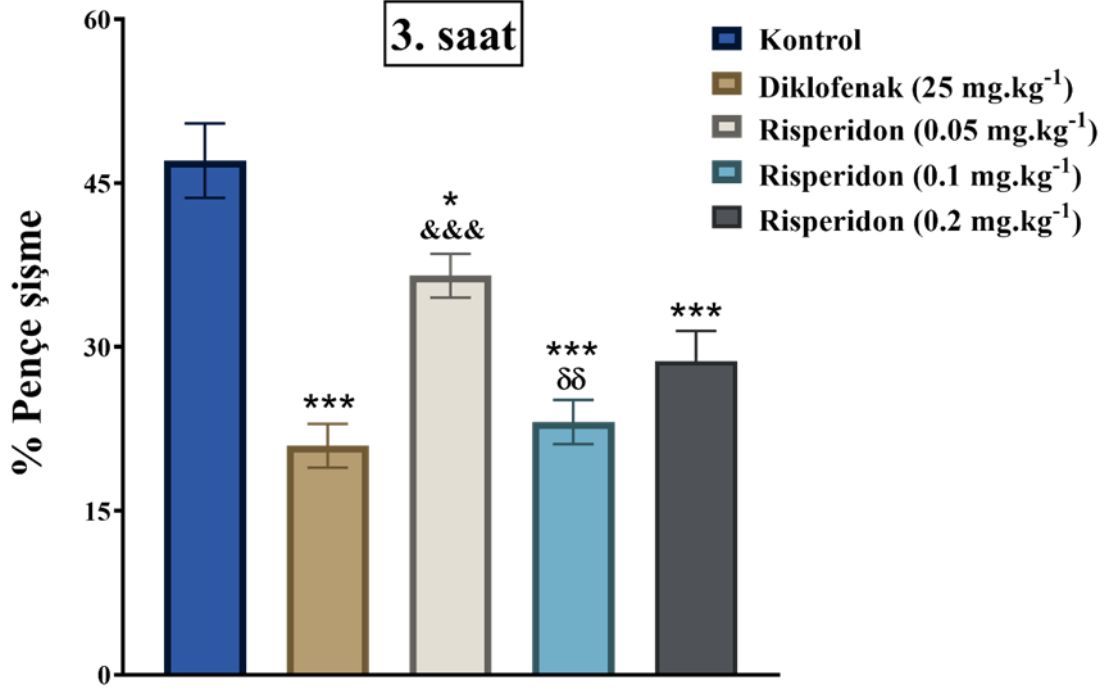


Şekil 5.9. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve Diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra ölçülen % pençe şişme değerleri üzerine etkileri. Kontrole göre anlamlı farklılık * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.



Şekil 5.10. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve Diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra ölçülen % pençe şişme değerleri üzerine etkileri. Kontrole göre anlamlı farklılık * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; Diklofenak grubuna göre anlamlı farklılık & $p < 0.05$. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.

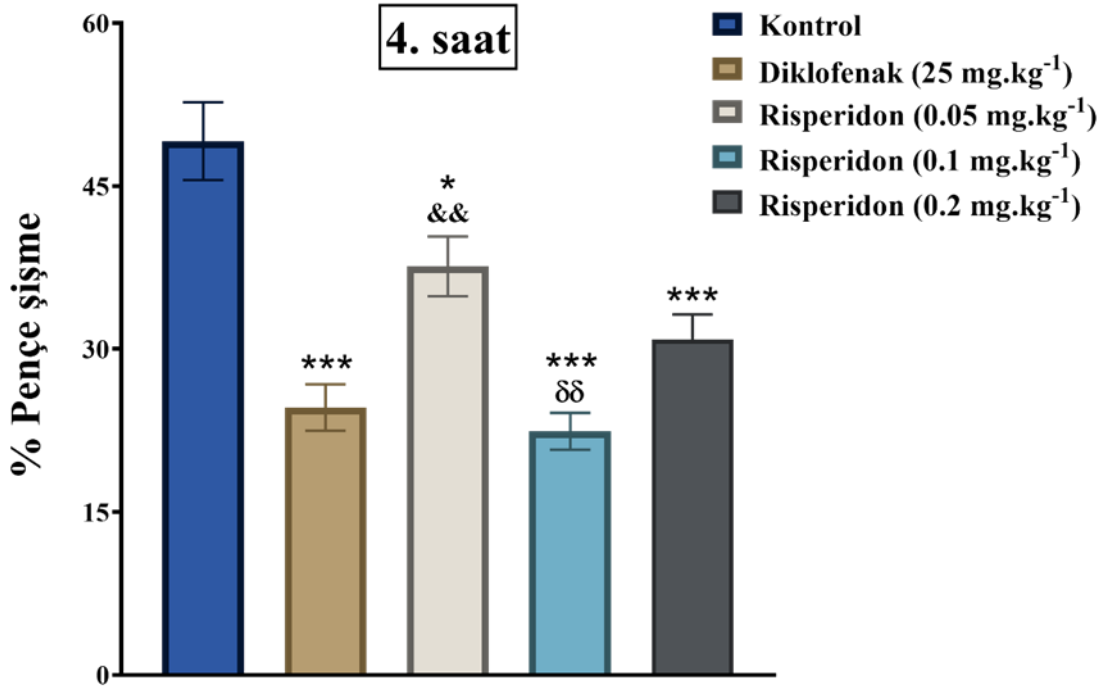
Şekil 5.11. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının, sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra ölçülen pençe ödemi değerleri üzerine etkilerini göstermektedir [F (4, 35) = 18.14, $p < 0.001$].



Şekil 5.11. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve Diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra ölçülen % pençe şişme değerleri üzerine etkileri. Kontrole göre anlamlı farklılık * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$; Diklofenak uygulanan gruba göre anlamlı farklılık &&& $p < 0.001$; 0.05 mg.kg⁻¹ Risperidon uygulanan gruba göre anlamlı farklılık δδ $p < 0.01$. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.

Karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra, % pençe şişme değerlerinin analiz edildiği çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarının, sıçanların pençe ödemini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. İlacın 0.1 mg.kg⁻¹ dozu 0.05 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkilidir ($p < 0.01$). 3. saat ölçümlerinde referans ilaç diklofenak risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili bulunmuştur ($p < 0.001$).

Şekil 5.12. serum fizyolojik, risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının, sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 4 saat sonra ölçülen pençe ödemi değerleri üzerine etkilerini göstermektedir [F (4, 35) = 17.60, $p < 0.001$].



Şekil 5.12. Serum fizyolojik, Risperidon (0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹) ve Diklofenak (25 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıçanlarda karragenin enjeksiyonundan 4 saat sonra ölçülen % pençe şişme değerleri üzerine etkileri. Kontrole göre anlamlı farklılık * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$; Diklofenak uygulanan gruba göre anlamlı farklılık && $p < 0.01$; 0.05 mg.kg⁻¹ Risperidon uygulanan gruba göre anlamlı farklılık δδ $p < 0.01$. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.

Karragenin enjeksiyonundan 4 saat sonra, % pençe şişme değerlerinin analiz edildiği çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları, risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarının, sıçanların pençe ödemlerini kontrol grubundaki sıçanlara göre anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. İlacın 0.1 mg.kg⁻¹ dozu, 0.05 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkilidir ($p < 0.01$). 4. saat ölçümlerinde referans ilaç diklofenak risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili bulunmuştur ($p < 0.01$).

Karragenin'in intraplantar enjeksiyonu, hücre ve proteinlerin ekstrasvazasyonu ile inflamatuvar bir süreci tetikler ve proinflamatuvar mediatörlerin etkisiyle ödem oluşumuna neden olur (Rosa, 1972). Karragenin ile indüklenen pençe ödemi testinde, ödem gelişimi bifazik bir olaydır. Başlangıç fazı (yaklaşık 1 saat) ağırlıklı olarak histamin, bradikinin ve serotonin gibi mediyatörlerin salınımına atfedilen non-fagositik ödem fazıdır. İkinci/geç faz (2 saat sonra) ise hızla şişmenin olduğu; prostaglandinlerin, oksijenden türetilen serbest radikallerin ve kinin benzeri maddelerin artan üretimi ile ilgili olan fazdır. Bu çalışmada risperidon 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarında, karragenin enjeksiyonunu takiben 1., 2., 3. ve 4. saatlerde pençe ödemi anlamlı ölçüde

azaltmıştır. Bu veriler risperidon'un uygulandığı her üç dozda da antiinflamatuvar etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir. Risperidon 0.1 mg.kg⁻¹ dozda, 0.05 mg.kg⁻¹'dan daha etkilidir. İlacın 0.1 mg.kg⁻¹'lık dozu, özellikle 3. ve 4. saatlerde 0.2 mg.kg⁻¹'lık dozundan da daha etkili gibi görünmekle birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Risperidon özellikle 0.1 mg.kg⁻¹ dozda, ölçülen her saatte, referans ilaç diklofenak (25 mg.kg⁻¹) ile karşılaştırılabilir düzeyde antiinflamatuvar etkinlik göstermiştir.

Risperidon'un pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki denge üzerine etkinliğinin primer sıçan miks glial hücre kültüründe araştırıldığı *in vitro* bir çalışmada, bu ilacın güçlü inflamasyon koşullarında IL-10 ekspresyonu üzerinde olumsuz etki göstermeksizin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve TNF- α 'nın üretimini azalttığı gösterilmiştir (Obuchowicz vd., 2017). Ayrıca, literatürde şizofreni hastalarına uygulanan risperidon'un çeşitli antiinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini artırdığına ve proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığına ilişkin veriler sunan bazı klinik çalışmalara da rastlamak mümkündür (Ajami vd., 2014; Al-Amin vd., 2013). Risperidon'un antiinflamatuvar etkinliğini destekleyen en önemli bulgulardan biri de, bu ilacın 0.3-3.0 mg.kg⁻¹ (*i.p*) tek doz uygulamasının, sıçanlarda lipopolisakkarid ile oluşturulan hafif bir nöroinflamasyon modelinde, beyin korteksinde artmış olan inflamatuvar parametreleri normalleştirdiğinin ve antiinflamatuvar yolları restore ettiğinin gösterilmiş olmasıdır (MacDowell vd., 2013). Risperidon'un santral sinir sisteminde antiinflamatuvar etkinlik gösterdiğine ilişkin bu raporlar, ilacın bu çalışmada ortaya koyulmuş olan antiinflamatuvar etkinliğini destekler niteliktedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında atipik bir antipsikotik olan risperidon'un akut antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkinliği çeşitli *in vivo* yöntemlerle araştırılmıştır.

Deney hayvanlarının motor performanslarını bozan ajanların nosiseptif testlerin sonuçlarını etkileyebileceği bilinmektedir (Cartmell vd., 1991; Dunham ve Miya, 1957; Kasap ve Can, 2016). Her ne kadar ekstrapiramidal yan etkilerinin ılımlı olduğu bildirilmiş olsa da (Grant ve Fitton, 1994; Lindström vd., 1995; Marder, 1992), antipsikotik bir ilaç olan risperidon için de böyle bir olasılık söz konusudur. Dolayısıyla ilacın antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkinliği araştırılmadan önce, bu çalışmada test edilmesi planlanan 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarda deney hayvanlarının motor performansları üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla gerçekleştirilen Rota-rod testlerinden elde edilen veriler risperidon'un bu çalışmada uygulandığı dozlarda farelerin motor koordinasyonlarında herhangi bir bozulmaya neden olmadığını ortaya koymuştur.

Risperidon'un termal nosiseptif uyarana karşı santral mekanizmalar aracılığıyla antinosiseptif etkinliği sıcak plaka ve kuyruk daldırma; mekanik nosiseptif uyarana karşı santral mekanizmalar aracılığıyla antinosiseptif etkinliği ise kuyruk sıkıştırma testleri ile değerlendirilmiştir (Kasap ve Can, 2016; Turan Yücel vd., 2021; Turner vd., 2019). Risperidon söz konusu testlerin hiçbirinde anlamlı bir antinosiseptif etkinlik göstermemiştir. Diğer yandan, risperidon'un kimyasal nosiseptif uyarana aracılığıyla visseral ağrıya karşı olası etkinliği asetik asit ile indüklenen kıvrınma testi ile değerlendirilmiştir. İlaç, her üç dozda da farelerin kıvrınma davranışlarının sayılarını anlamlı ölçüde azaltarak antinosiseptif etkinlik göstermiştir. Risperidon'un 0.1 mg.kg⁻¹ dozu 0.05 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili bulunmuştur (p < 0.05). İlaç 0.1 mg.kg⁻¹ dozda referans ilaç diklofenak (25 mg.kg⁻¹) ile kıyaslanabilir ölçüde bir antinosisepsiyona neden olmuştur. (Şekil 5.5.).

Bu tez çalışması kapsamında risperidon'un kıvrınma testinde antinosiseptif etkinlik gösterdiği ortaya koyulduktan sonra, bu etkinin altında yatan bazı olası mekanizmalar da aydınlatılmaya çalışılmıştır. Antinosiseptif etkinin glutamaterjik sistem ile ilişkisi, glutamat ile indüklenen pençe yalama testi ile değerlendirilmiştir. Etkinin sGMP aktivasyonu ve ATP'ye duyarlı K⁺ kanalları ile ilişkisi ise sırasıyla sGMP inhibitörü bir ajan olan metilen mavisi ve ATP'ye duyarlı K⁺ kanal blokeri bir ajan olan glibenklamid kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen bulgular risperidon'un kimyasal uyarana ile

indüklenen nosisepsiyona karşı antinoseptif etkinliğinde glutamaterjik sistemin ve sGMP/ATP'ye duyarlı K⁺ kanalı yolağının rol oynadığına işaret etmiştir.

Yine bu çalışma kapsamında risperidon'un antiinflamatuvar etkinliği karragenin ile indüklenen pençe ödemi testi ile araştırılmıştır. Elde edilen bulgular risperidon'un 0.05 mg.kg⁻¹, 0.1 mg.kg⁻¹ ve 0.2 mg.kg⁻¹ dozlarda karragenin ile indüklenen pençe ödemi hem başlangıç fazında hem de geç fazda anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koyulmuştur. Testin 3. ve 4. saatlerinde risperidon'un 0.1 mg.kg⁻¹ dozu, 0.05 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili bulunmuştur (p < 0.05). İlaç 0.1 mg.kg⁻¹ dozda referans ilaç diklofenak (25 mg.kg⁻¹) ile kıyaslanabilir ölçüde bir antiinflamatuvar etkiye neden olmuştur.

Ağrı vücutta pek çok farklı endojen mekanizma tarafından düzenlenen bir süreçtir. Bu çalışmada risperidon'un kimyasal nosisepsiyona karşı gösterdiği antinoseptif etki ile ilişkili bazı mekanizmalar ortaya koyulmuş olsa da bu etkiye başka farmakolojik mekanizmaların da katılmış olması mümkündür. Bu nedenle bu çalışmanın bundan sonraki adımı, söz konusu antinoseptif etkinin altında yatan diğer mekanizmaların aydınlatılması olacaktır. Benzer şekilde risperidon'un bu çalışmada ortaya koyulmuş olan antiinflamatuvar etkisinin altında yatan farmakolojik mekanizmalar da aydınlatılmayı beklemektedir. Bu amaçla risperidon'un ağrı ve inflamasyon ile ilişkili endojen mediyatörler, reseptörler ve enzimler üzerine olası etkilerinin *in vivo* ve *in vitro* yöntemler ile aydınlatılacağı daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Risperidon'un bu çalışmada ilk kez sunulan antinoseptif ve antiinflamatuvar etkileri bu ilacı inflamasyonun eşlik ettiği visseral ağrılı olgular için bir alternatif haline getirebilir. Diğer yandan, risperidon'un bu çalışmada ortaya koyulmuş olan farmakolojik etkilerini düşük dozlarda göstermiş olduğu göz önünde bulundurulursa, bu ilacın inflamatuvar zemin üzerinde gelişen kronik ağrının tedavisi için, ciddi bir ekstrapiramidal yan etki göstermeksizin kullanımı da mümkün olabilir. Söz konusu hipotezlerin doğrulanması için, risperidonun doğrudan hastalar üzerindeki etkinliğinin test edildiği iyi tasarlanmış klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adams, D.O., Akbar, A., Benestad, H., Campana, D., Enerbäck, L., Fossum, S., Hamilton, T., Iversen, O., Janossy, G., Laerum, O. (2012). Acute and Chronic Inflammation. O.H. Iversen (Ed.), *Cell kinetics of the inflammatory reaction* içinde (s. 2-3). Berlin: Springer-Verlag.
- Adzu, B., Amos, S., Dzarma, S., Wambebe, C., Gamaniel, K. (2002). Effect of Zizyphus spina-christi Willd aqueous extract on the central nervous system in mice. *J. Ethnopharmacol.*, 79 (1), 13-16.
- Ajami, A., Abedian, F., Hosseini, S.H., Akbarian, E., Alizadeh-Navaei, R., Taghipour, M. (2014). Serum TNF-alpha, IL-10 and IL-2 in schizophrenic patients before and after treatment with risperidone and clozapine. *Iran J. Immunol.*, 11 (3), 200-209.
- Al-Amin, M.M., Uddin, M.M.N., Reza, H.M. (2013). Effects of antipsychotics on the inflammatory response system of patients with schizophrenia in peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin. Psychopharm. Neu.*, 11 (3), 144-151.
- Al-Majed, A., Khattab, M., Raza, M., Al-Shabanah, O., Mostafa, A. (2003). Potentiation of diclofenac-induced anti-inflammatory response by aminoguanidine in carrageenan-induced acute inflammation in rats: the role of nitric oxide. *Inflamm. Res.*, 52 (9), 378-382.
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.-D., Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain.*, 9 (4), 463-484.
- Araç, N. (2010). Nöropatik-nosiseptif ağrı tanımı ve ayırımı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji-Özel Konular*, 3 (4), 30-33.
- Asano, T., Tanaka, K.i., Tada, A., Shimamura, H., Tanaka, R., Maruoka, H., Mizushima, T., Takenaga, M. (2017). Ameliorative effect of chlorpromazine hydrochloride on visceral hypersensitivity in rats: possible involvement of 5-HT_{2A} receptor. *Brit. J. Pharmacol.*, 174 (19), 3370-3381.
- Aşık, İ. (2012). Ağrı; anatomi ve nörofizyoloji, Y. Keçik (Ed.), *Temel Anestezi* içinde (s. 381-394). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Avcı, A., Taşci, H., Kandemir, Ü., Can, Ö.D., Gökhan-Kelekçi, N., Tozkoparan, B. (2020). Synthesis, characterization, and in vivo pharmacological evaluation of

- novel mannich bases derived from 1, 2, 4-triazole containing a naproxen moiety. *Bioorg. Chem.*, 100, 1-12.
- Aydın, O.N. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 37-48.
- Aydınlı, I. (2005). Ağrının fizyopatolojisi. *Türk Fiz. Tıp Rehab. Dergisi*, 51, 8-13.
- Bardin, L. (2011). The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav. Pharmacol.*, 22 (5-6), 390-404.
- Baron, R. (2006). Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat. Clin. Pract. Neuro.*, 2 (2), 95-106.
- Beaulieu, P., Rice, A. (2003). Applied physiology of nociception. D.J. Rowbotham ve P.E. Macintyre (Editörler), *Clinical Management of Acute Pain* içinde (s. 414-415). New York: Arnold Publishers.
- Calvino, B., Grilo, R.M. (2006). Central pain control. *Joint Bone Spine*, 73 (1), 10-16.
- Campbell, J.N., Meyer, R.A. (2006). Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron.*, 52 (1), 77-92.
- Cartmell, S.M., Gelgor, L., Mitchell, D. (1991). A revised rotarod procedure for measuring the effect of antinociceptive drugs on motor function in the rat. *J. Pharmacol. Method.*, 26 (2), 149-159.
- Chopko, T.C., Lindsley, C.W. (2018). Classics in chemical neuroscience: risperidone. *ACS Chem. Neurosci.*, 9 (7), 1520-1529.
- Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., Bloom, D., Addington, D., MacEwan, G.W., Labelle, A., Beauclair, L., Arnott, W. (1993). A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharm.*, 13 (1), 25-40.
- Coelho, L.P., Reis, P.A., de Castro, F.L., Gayer, C.R.M., da Silva Lopes, C., e Silva, M.C.d.C., de Carvalho Sabino, K.C., Todeschini, A.R., Coelho, M.G.P. (2005). Antinociceptive properties of ethanolic extract and fractions of *Pterodon pubescens* Benth. seeds. *J. Ethnopharmacol.*, 98 (1-2), 109-116.
- Cohen, L.J. (1994). Risperidone. *Pharmacotherapy.*, 14 (3), 253-265.
- Collier, H., Dinneen, L., Johnson, C.A., Schneider, C. (1968). The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 32 (2), 295-310.

- Cordeiro, M.S., Simas, D.L., Pérez-Sabino, J.F., Mérida-Reyes, M.S., Muñoz-Wug, M.A., Oliva-Hernández, B.E., da Silva, A.J., Fernandes, P.D., Giorno, T. (2020). Characterization of the Antinociceptive Activity from *Stevia serrata* Cav. *Biomedicines*, 8 (4), 79-88.
- Cury, Y., Picolo, G., Gutierrez, V.P., Ferreira, S.H. (2011). Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric Oxide*, 25 (3), 243-254.
- D'amour, F.E., Smith, D.L. (1941). A method for determining loss of pain sensation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 72 (1), 74-79.
- Deuis, J.R., Dvorakova, L.S., Vetter, I. (2017). Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front. Mol. Neurosci.*, 10, 1-17.
- Dewey, W.L., Harris, L.S., Howes, J.F., Nuite, J.A. (1970). The effect of various neurohumoral modulators on the activity of morphine and the narcotic antagonists in the tail-flick and phenylquinone tests. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 175 (2), 435-442.
- Dinakar, P., Stillman, A.M. (2016). Pathogenesis of pain. *Semin Pediat Neurol.*, 23 (3), 201-208.
- DiPirro, J.M., Thompson, A.C., Suarez, M., Leo, R.J. (2011). Low doses of risperidone and morphine interact to produce more analgesia and greater extrapyramidal effects in rats. *Neurosci. Lett.*, 490 (1), 21-26.
- Dollery, C. (1999). *Therapeutic Drugs*. (2.baskı). United Kingdom: Churchill Livingstone.
- Dunham, N., Miya, T. (1957). A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Ass.*, 46, 208-209.
- Dworkin, R.H. (2002). An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin. J. Pain.*, 18 (6), 343-349.
- Erdine, S. (1999). *Akılcı analjezik kullanımı*. (2.baskı). Ankara: TEB&Sanovel İlaç.
- Ereshefsky, L., Lacombe, S. (1993). Pharmacological profile of risperidone. *Can. J. Psychiat.*, 38 (3), 80-88.
- Ersöz Alan, B., Çengel Kültür, S. (2014). Ergenlik öncesi risperidon kullanımı: Meta-analitik değerlendirme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 57 (2), 78-86.
- Eser, U. (2016). Akılcı analjezik kullanım İlkeleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 9 (1), 44-47.

- Eyigör, C., Köken, İ. (2017). Kronik bel-boyun ağrılı hastada adjuvan analjezikler. *TOTBİD Dergisi*, 16, 133-138.
- Ferdous, A., Janta, R.A., Arpa, R.N., Afroze, M., Khan, M., Moniruzzaman, M. (2020). The leaves of *Bougainvillea spectabilis* suppressed inflammation and nociception in vivo through the modulation of glutamatergic, cGMP, and ATP-sensitive K⁺ channel pathways. *J. Ethnopharmacol.*, 261, 1-13.
- Florentino, I.F., Galdino, P.M., De Oliveira, L.P., Silva, D.P., Pazini, F., Vanderlinde, F.A., Lião, L.M., Menegatti, R., Costa, E.A. (2015). Involvement of the NO/cGMP/KATP pathway in the antinociceptive effect of the new pyrazole 5-(1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2H-tetrazole (LQFM-021). *Nitric Oxide*, 47, 17-24.
- Frischenschlager, O., Pucher, I. (2002). Psychological management of pain. *Disabil. Rehabil.*, 24 (8), 416-422.
- Furukori, N.Y., Hidestrand, M., Spina, E., Facciola, G., Scordo, M.G., Tybring, G. (2001). Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Drug. Metab. Dispos.*, 29, 1263-1268.
- Geber, C., Baumgartner, U., Schwab, R., Muller, H., Stoeter, P., Dieterich, M., Sommer, C., Birklein, F., Treede, R.D. (2009). Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am. J. Med.*, 122 (10), 3-12.
- Gegelashvili, G., Bjerrum, O.J. (2019). Glutamate transport system as a key constituent of glutamosome: molecular pathology and pharmacological modulation in chronic pain. *Neuropharmacology*, 161, 1-12.
- Giorno, T.B.S., da Silva Moreira, I.G., Rezende, C.M., Fernandes, P.D. (2018). New β N-octadecanoyl-5-hydroxytryptamide: antinociceptive effect and possible mechanism of action in mice. *Scient. Rep.*, 8 (1), 1-10.
- Gonzales, V.A., Martelli, M.F., Baker, J.M. (2000). Psychological assessment of persons with chronic pain. *NeuroRehabilitation*, 14 (2), 69-83.
- Grant, S., Fitton, A. (1994). Risperidone. *Drugs.*, 48 (2), 253-273.
- Guyton, A., Hall, J. (2013). *Tıbbi Fizyoloji* (Çev: B. Çağlayan Yeğen). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- Heavner, J.E., Willis, W. (2000). Pain pathways: Anatomy and physiology. P.P. Raj (Ed.), *Practical management of pain* içinde (s. 45-107). St Louis: Mosby Inc.

- Heykants, J., Huang, M., Mannens, G., Meuldermans, W., Snoeck, E., Van, L.B., Van, A.P., Woestenborghs, R. (1994). The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J. Clin. Psychiat.*, 55, 13-17.
- http-1: <https://basicmedicalkey.com/pain-3/>, Eriřim Tarihi: 15.01.2021.
- Ikeda, Y., Ueno, A., Naraba, H., Oh-ishi, S. (2001). Involvement of vanilloid receptor VR1 and prostanoids in the acid-induced writhing responses of mice. *Life Sci.*, 69 (24), 2911-2919.
- İnkaya, A.Ç. (2021). HIV enfeksiyonu ve inflamasyon. *Türkiye Klinikleri*, 1, 6-12.
- Janssen, P. (1963). The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tactile withdrawal reflex in rat. *Arzneimittelforsch.*, 13, 502-507.
- Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Can, Ö.D., Chevallet, P. (2009). Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (6), 2606-2610.
- Karaman, D., Kara, K., Durukan, İ. (2012). Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda tedavi uygulamaları. *Anatol. J. Clin. Investig.*, 6 (4), 225-230.
- Kasap, M., Can, Ö.D. (2016). Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice. *Life Sci.*, 163, 55-63.
- Kawai, S., Kojima, F., Kusunoki, N. (2005). Recent advances in nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergol. Int.*, 54 (2), 209-215.
- Kayaalp, S.O. (2012). Opioid Analjezikler, *Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji içinde* (s. 826-845). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kayhan, Z. (2004). *Klinik anestezi*. (3. Baskı). İstanbul: Logos Yayıncılık.
- Khalid, S., Tubbs, R.S. (2017). Neuroanatomy and neuropsychology of pain. *Cureus*, 9 (10), 1-14.
- Kılıç, F.S. (2017). Opioidler, ağrı, opioidlerin suistimali ve yanlış kullanımı. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39 (3), 125-129.
- Koster, R. (1959). Acetic acid for analgesic screening. *Fed proc.*, 18, 448-454.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C., (2015). Inflammation and Repair. V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster (Editörler), *Robbins and Cotran pathologic basis of disease içinde* (s. 69-112). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Kuralay, F., Çavdar, Z. (2006). İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Dergisi*, 16 (3), 143-152.

- Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W. (2001). Animal models of nociception. *Pharmacol. Rev.*, 53 (4), 597-652.
- Leysen, J.E., Janssen, P.M., Megens, A.H.P., Schotle, A. (1994). Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile and pharmacological activity. *J. Clin. Psychiatry.*, 55, 5-12.
- Li, C., Liu, S., Lu, X., Tao, F. (2019). Role of Descending Dopaminergic Pathways in Pain Modulation. *Curr. Neuropharmacol.*, 17 (12), 1176-1182.
- Lindström, E., Eriksson, B., Hellgren, A.v., Knorrning, L., Eberhard, G. (1995). Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin. Ther.*, 17 (3), 402-412.
- Livingston, M.G. (1994). Risperidone. *Lancet*, 343 (8895), 457-460.
- MacDowell, K.S., García-Bueno, B., Madrigal, J.L., Parellada, M., Arango, C., Micó, J.A., Leza, J.C. (2013). Risperidone normalizes increased inflammatory parameters and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation. *Int. J. Neuropsychoph.*, 16 (1), 121-135.
- Machelska, H., Stein, C. (2002). Immune mechanisms in pain control. *Anesth. Analg.*, 95, 1002-1008.
- Marder, S. (1992). Risperidone: clinical development: north American results. *Clin. Neuropharmacol.*, 15, 92A-93A.
- Marder, S.R., Meibach, R.C. (1994). Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiat.*, 151 (6), 93-95.
- Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Reboul, P., Pelletier, J.-P. (2003). Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 62 (6), 501-509.
- Mauri, M., Paletta, S., Maffini, M., Colasanti, A., Dragogna, F., Di Pace, C., Altamura, A. (2014). Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J.*, 13, 1163-1191.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454 (7203), 428-435.
- Mehanna, M.M., Domiati, S., Chmairie, H.N., El Mallah, A. (2018). Antinociceptive effect of tadalafil in various pain models: Involvement of opioid receptors and nitric oxide cyclic GMP pathway. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 352, 170-175.

- Merskey, H.E. (1995). Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Clin. J. Pain.*, 11 (2), 163.
- Mezouar, S., Diarra, I., Roudier, J., Desnues, B., Mege, J.-L. (2019). Tumor necrosis factor-alpha antagonist interferes with the formation of granulomatous multinucleated giant cells: new insights into Mycobacterium tuberculosis infection. *Front. Immunol.*, 10, 1-36.
- Mirchandani, A., Saleeb, M., Sinatra, R. (2011). Acute and Chronic Mechanisms of Pain. N. Vadivelu, R.D. Urman ve R.L. Hines (Editörler), *Essentials of Pain Management* içinde (s. 45-54). New York: Springer.
- Morgan, G., Mikhail, M., Murray, M., Larson, C. (2008). *Klinik Anesteziyoloji* (Çev: N. Lülecı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Moulin, D., Clark, A., Gilron, I., Ware, M., Watson, C., Sessle, B., Coderre, T., Morley-Forster, P., Stinson, J., Boulanger, A. (2007). Pharmacological management of chronic neuropathic pain—consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain. Res. Man.*, 12 (1), 13-21.
- Nair, A., Thankachen, R.U., Raj, J., Gopi, S. (2021). Inflammation, symptoms, benefits, reaction, and biochemistry. S. Gopi, A. Amalraj, A. Kunnumakkara ve S. Thomas (Editörler) *Inflammation and Natural Products* içinde (s. 1-19). ABD: Elsevier.
- Obuchowicz, E., Bielecka-Wajdman, A.M., Paul-Samojedny, M., Nowacka, M. (2017). Different influence of antipsychotics on the balance between pro-and anti-inflammatory cytokines depends on glia activation: an in vitro study. *Cytokine*, 94, 37-44.
- Önal, S.A. (2006). Analjezik adjuvanlar. *Ağrı*, 18 (4), 10-23.
- Özbek, A., Gencer Bozabali, Ö. (2003). Okul öncesi çocuklarda psikotrop ilaç kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 13, 57-64.
- Özkay, Ü.D., Can, Ö.D. (2013). Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice. *Pharmacol. Biochem. Be.*, 109, 23-30.
- Pinheiro, M.M.G., Boylan, F., Fernandes, P.D. (2012). Antinociceptive effect of the *Orbignya speciosa* Mart.(Babassu) leaves: evidence for the involvement of apigenin. *Life. Sci.*, 91 (9-10), 293-300.
- Raj, P.P. (2000). Ağrı taksonomisi. S. Erdine (Ed.), *Ağrı* içinde (s. 12-20). İstanbul: Alemdar Ofset.
- Raj, P.P. (2007). *The handbook of chronic pain*. New York: Nova Biomedical Books.

- Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F.J., Mogil, J.S., Ringkamp, M., Sluka, K.A. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161 (9), 1976-1982.
- Ramabadran, K., Bansinath, M., Turndorf, H., Puig, M.M. (1989). Tail immersion test for the evaluation of a nociceptive reaction in mice: Methodological considerations. *J. Pharmacol. Method.*, 21 (1), 21-31.
- Reisli, R. (2017). Kronik bel-boyun ağrılı hastada opioid analjezikler. *TOTBİD Dergisi*, 16, 139-147.
- Reisli, R., Akkaya, Ö.T., Arıcan, Ş., Can, Ö.S., Çetingök, H., Güleç, M.S., Talu, G.K. (2021). Akut postoperatif ağrının farmakolojik tedavisi. *Türk Algoloji-Ağrı Derneği klinik uygulama kılavuzu*, 33 (1), 25-30.
- Ribeiro, R.A., Vale, M.L., Thomazzi, S.M., Paschoalato, A.B., Poole, S., Ferreira, S.H., Cunha, F.Q. (2000). Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 387 (1), 111-118.
- Rodrigues, M.R.A., Kanazawa, L.K.S., das Neves, T.L.M., da Silva, C.F., Horst, H., Pizzolatti, M.G., Santos, A.R.S., Baggio, C.H., de Paula Werner, M.F. (2012). Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice. *J. Ethnopharmacol.*, 139 (2), 519-526.
- Rogóz, Z. (2010). Effects of co-treatment with mirtazapine and low doses of risperidone on immobility time in the forced swimming test in mice. *Pharmacol. Rep.*, 62 (6), 1191-1196.
- Roke Y., Van Harten P.N., Boot A.M., Buitelaar J.K. (2009). Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.*, 19 (4), 403-414.
- Rong R., Zhang R.Z., Wang X., Dan Y.H., Zhao Y.L., Yu Z.G. (2020). Synthesis, pharmacological evaluation and molecular docking of novel R-/S-2-(2-hydroxypropanamido)-5-trifluoromethyl benzoic acid as dual anti-inflammatory anti-platelet aggregation agents. *Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.*, 393(6), 967-978.
- Rosa, M. (1972). Biological properties of carrageenan. *J. Pharm. Pharmacol.*, 24 (2), 89-102.

- RxMediaPharma® (2021): İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.
- Sayed M.T.E., Elsharief M.A.M.S., Zarie E.S., Morsy N.M., Elsheakh A.R., Nayel. M., Voronkov A., Berishvili V., Sabry N.M., Hassan G.S., Abdel-Aziz H.A. (2018) Design, synthesis, antiinflammatory antitumor activities, molecular modeling and molecular dynamics simulations of potential naprosyn® analogs as COX- 1 and/or COX-2 inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 76, 188–201.
- Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B. (2013). *Essentials of clinical psychopharmacology*. New York: American Psychiatric Pub.
- Schreiber, S., Backer, M.M., Weizman, R., Pick, C.G. (1997). Augmentation of opioid induced antinociception by the atypical antipsychotic drug risperidone in mice. *Neurosci. Lett.*, 228 (1), 25-28.
- Simões, D., Miguel, S.P., Ribeiro, M.P., Coutinho, P., Mendonça, A.G., Correia, I.J. (2018). Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 127, 130-141.
- Soares, A.C., Leite, R., Tatsuo, M.A., Duarte, I.D. (2000). Activation of ATP-sensitive K⁺ channels: mechanism of peripheral antinociceptive action of the nitric oxide donor, sodium nitroprusside. *Eur. J. Pharmacol.*, 400 (1), 67-71.
- Solomon, D.H. (2008). NSAIDs: Overview of adverse effects. D.S. Basow (Ed.), *UpToDate* içinde (s. 20-30). Waltham, MA: Harvard.
- Sommer, C. (2010). Serotonin in Pain and Pain Control. C.P. Müller ve B.L. Jacobs (Editörler), *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin* içinde (s. 457-471). London: Academic Press
- Su, Y.A., Si, T.M., Zhou, D.F., Guo, C.M., Wang, X.D., Yang, Y., Shu, L., Liang, J.H. (2007). Risperidone attenuates MK-801-induced hyperlocomotion in mice via the blockade of serotonin 5-HT_{2A/2C} receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 564 (1-3), 123-130.
- Şentürk, İ.A. (2018). Ağrı değerlendirilmesi: Tipleri ve mekanizmaları. *Medical. Research. Reports.*, 1 (3), 78-81.
- Şentürk, N. (2013). Kütanöz inflamasyon. *Türkderm.*, 47 (Özel Sayı 1), 28-36.
- Tan, E. (2007). Nöropatik ağrı ve tedavisi. 8. *Ulusal İç Hastalıkları Kongresi*, 2(1), 1-5.
- Terman, G., Bonica, J. (2001). Spinal mechanisms and their modulation, J.D. Loeser (Ed.), *Bonica's management of pain* içinde (s. 73-152). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Treede, R.-D. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79, 105-111.
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M.I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N.B., First, M.B., Giamberardino, M., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B., Svensson, P., Vlaeyen, J., Wang, S. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156 (6), 1003-1007.
- Turan Yücel, N., Kandemir, Ü., Demir Özkay, Ü., Can, Ö.D. (2021). 5-HT1A Serotonergic, α -Adrenergic and Opioidergic Receptors Mediate the Analgesic Efficacy of Vortioxetine in Mice. *Molecules*, 26 (11), 3242.
- Turner, P.V., Pang, D.S., Lofgren, J.L. (2019). A review of pain assessment methods in laboratory rodents. *Comparative. Med.*, 69 (6), 451-467.
- Türkoğlu, M. (1993). Ağrının tanımlanması ve ölçümü. İ. Yegül (Ed.), *Ağrı ve Tedavisi* içinde (s. 19-27)., İzmir: Yapım Matbaacılık.
- Uyar, M., Köken, İ. (2017). Kronik ağrı nörofizyolojisi. *TOTBİD Dergisi*, 16, 70-76.
- Vargas, C.G., Miranda, H.F., Sierralta, F., Noriega, V., Prieto, J.C. (2019). Pharmacological interaction between NSAIDS with clomipramine and risperidone in mice visceral pain. *Drug. Develop. Res.*, 80 (4), 471-474.
- Wise, M., Rundell, J. (1997). *Konsültasyon Psikiyatrisi*. (Çev: T. Tüzer ve V. Tüzer) Ankara: Compos Mentis Yayınları.
- Woolf, C.J., Mannion, R.J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 353 (9168), 1959-1964.
- Woolfe, G., MacDonald, A. (1944). The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 80 (3), 300-307.
- Yağcı, Ü., Saygın, M. (2019). Ağrı Fizyopatolojisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26 (2), 209-220.
- Yüksel, N. (2007). Psikotrop ilaç etkileşimleri. N. Yüksel (Ed.), *Psikofarmakoloji* içinde (s. 473-502). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- Yüzbaşıoğlu Bektaş, Y. (2005). *Total Abdominal Histerektomi Olgularında Preemptif Lornoksikam Ve Rofekoksib'in Çift Kör Yolla Postoperatif Morfin Tüketimine Etkisinin Karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- Zhuo, M. (2017). Ionotropic glutamate receptors contribute to pain transmission and chronic pain. *Neuropharmacology*, 112, 228-234.