ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

MİANSERİN'İN STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA GELİŞEN NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Biol. Umut İrfan ÜÇEL

Yüksek Lisans Tezi

MİANSERİN'İN STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA GELİŞEN NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Biol. Umut İrfan ÜÇEL

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, Ocak 2013

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Özgür Devrim CAN

Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No. 1105S084).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Jüri ve Enstitü Onayı

Umut İrfan Üçel'in "Mianserin'in streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen nöropatik ağrı üzerine etkisinin araştırılması" başlıklı, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans Tezi, 31.01.2013 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	**İmza**
Üye (Tez Danışmanı)	Yard. Doç. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Kevser EROL Osmangazi Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 22.01.2013 **tarih ve** ....4/2..... **sayılı kararıyla onaylanmıştır.**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Aydın DOĞAN
MÜDÜR

evaluation of their antidepressant-like effects, Archives of Pharmacal Research, baskıda, 2013.

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

Ü. Demir Özkay, Ö.D. Can, E. Ulupınar, U.İ. Üçel, 10th International Symposium on Pharmaceutical Science konferansı dahilinde "Book of Abstracts" bildiri kitapçığındaki "The effect of maternal and post weaning high-fat diet exposure on behavioral and nociceptive parameters in Sprague-Dawley rats", 457 pp., Ankara, Turkey, Haziran 2012.

Ö.D.Can, E. Ulupinar, Ü. Demir Özkay , U.İ. Üçel, 10th International Symposium on Pharmaceutical Science konferansı dahilinde "Book of Abstracts" bildiri kitapçığındaki "The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters of rats fed with standard or high fat diet", 451 pp., Ankara, Turkey, Haziran 2012.

U.İ. Üçel, Ü. Demir Özkay, Ö.D. Can, M.D. Altıntop, Z.A. Kaplancıklı, 10th International Symposium on Pharmaceutical Science konferansı dahilinde "Book of Abstracts" bildiri kitapçığındaki "Antinociceptive effects of some triazole derivatives", 456 pp., Ankara, Turkey, Haziran 2012.

Ü. Demir Özkay, O.D. Can., U. Ucel, Y. Öztürk, 6th Meeting of the Federation of the European Pharmacological Societies konferansı dahilinde "Abstracts" bildiri kitapçığındaki "Antihpyerglycemic and behavioral effects of mianserin on streptozotocin diabetic rats", 338 pp., Granada, Spain, Temmuz 2012.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

U.İ. Üçel, B. Doğruer, O.D. Can, M.D. Altıntop, Türk Farmakoloji Derneği 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi konferansı dahilinde "Özet Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Bazı tiyadiazol türevi bileşiklerin farelerin anksiyete ve depresyon parametreleri üzerine etkilerinin araştırılması", 227 pp., Eskişehir, Türkiye, Ekim 2011.

B. Doğruer, U.İ. Üçel, Y. Öztürk, G. Turan-Zitouni, Türk Farmakoloji Derneği 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi konferansı dahilinde "Özet Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Bazı hidrazon türevi bileşiklerin antinosiseptif etkilerinin araştırılması", 228 pp., Eskişehir, Türkiye, Ekim 2011.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

ÖNSÖZ

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki yüksek lisans eğitimim boyunca ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, bilgi, beceri ve insanlığıyla her daim örnek alacağım canım hocam Yard. Doç. Dr. Özgür Devrim Can'a,

Araştırmamın bütün aşamalarında beni hiç yalnız bırakmayan, karşılaştığım her aksaklıkta deneyimleriyle bana yol gösteren sevgili hocam Yard. Doç. Dr. Ümide Demir Özkay'a,

Farmakoloji'yi bana sevdiren ve öğreten Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e ve Farmakoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Süleyman Aydın'a, Doç. Dr. Miriş Dikmen'e, Yard. Doç. Dr. Rana Arslan'a ve Yard. Doç. Dr. Nurcan Bektaş Türkmen'e,

Aynı yolda yürüdüğüm, aynı odayı ve kaderi paylaştığım Farmakoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencileri, Selin Engür'e ve Buket Demirtaş'a,

Tez çalışmama yapmış olduğu finansal destek için Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Sevgi ve desteklerini hayatım boyunca benden esirgemeyen aileme,

Hayat boyu yanımda olma sözü veren ve bu sözünü şimdiye kadar tutmuş olan sevgili eşim Meltem Üçel'e,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

MİANSERİN'İN STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA GELİŞEN NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Bu tez çalışmasında, mianserin'in subakut uygulamasının, streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, 4. haftada nöropati gelişimine bağlı olarak ortaya çıkan hiperaljezi ve allodini üzerine etkileri çeşitli deneysel ağrı metotları ile araştırılmıştır. Mianserin uygulamalarının sıçanların kan glukoz seviyeleri üzerine etkileri, açlık kan glukozu ölçümleri ve oral glukoz tolerans testi uygulamaları ile değerlendirilmiştir. Yem ve su tüketimi, idrar ve dışkı atılımı gibi metabolik parametrelerin değişimi ise metabolik kafes düzenekleri ile izlenmiştir.

Mianserin'in 30 ve 45 $mg.kg^{-1}$ dozlarda 7 ve 14 gün süre uygulamasının diyabetik sıçanlardaki yüksek kan glukoz seviyelerini ve söz konusu hiperglisemiye bağlı olarak gelişen polidipsiyi, poliüriyi ve polifajiyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde düzelttiği belirlenmiştir. Antihiperglisemik etki açısından mianserin'in 30 $mg.kg^{-1}$ dozu referans ilaç metformin (1 $g.kg^{-1}$) kadar etkili bulunmuştur.

Diğer yandan, mianserin'in antihiperglisemik etki gösterdiği dozlarda hem opioid aracılıklı akut antinosiseptif etki gösterdiği hem de diyabetik nöropatiye bağlı olarak gelişen mekanik ve termal hiperaljeziyi etkili biçimde düzelttiği belirlenmiştir. Mianserin'in söz konusu antihiperaljezik etkisinin yanı sıra diyabete bağlı mekanik ve termal allodiniyi de azalttığı saptanmıştır.

Bu tez çalışması ile atipik bir antidepresan olan mianserin'in deneysel diyabet modelinde metformin ile kıyaslanabilir ölçüde antihiperglisemik ve pregabalin (10 $mg.kg^{-1}$) ile kıyaslanabilir ölçüde antihiperaljezik ve antiallodinik etkinlik gösterdiği ilk kez ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, mianserin'in antihiperglisemik, antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerinin altında yatan farmakolojik mekanizmalar aydınlatılmayı beklemektedir.

Bu tez çalışmasının en önemli sonucu, diyabetik hastalarda insidansı yüksek olan nöropatik ağrının tedavisinde uygun ilaç seçimine yönelik yeni yaklaşımlara preklinik bir temel sağlayacak olmasıdır. Diğer yandan, mianserin'in diyabetik nöropati tedavisinde etkin bir alternatif ilaç olarak kabul edilebilmesi için, bu pre-klinik çalışma ile elde edilen bulguların klinik çalışmalar ile doğrulanmasının gerekliliği açıktır.

Anahtar Kelimeler: *Diabetes mellitus*, streptozotosin, mianserin, nöropatik ağrı, hiperaljezi, allodini, metformin, pregabalin

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF MIANSERIN ON NEUROPATHIC PAIN IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

ABSTRACT

In this thesis study, effects of subacute administration of mianserin on diabetic hyperalgesia and allodynia, which developed 4 weeks after streptozotocin (STZ) injection, were investigated using several experimental pain-induction methods in rats with diabetes. Effects of mianserin administration on blood glucose levels in rats were assessed by measuring fasting blood glucose levels and conducting the oral glucose tolerance test. Changes in metabolic parameters such as food and water consumption and urine and faeces excretion were observed using a metabolic cage.

Administration of mianserin for 7 and 14 days at doses of 30 and 45 $mg.kg^{-1}$ significantly reduced the high blood glucose levels and improved polydipsia, polyuria, and polyphagia induced by the hyperglycaemic state. With regard to the anti-hyperglycaemic effect, mianserin administered at a dose of 30 $mg \cdot kg^{-1}$ was found to be as effective as the reference drug metformin (1 $g.kg^{-1}$).

Mianserin administered at doses that induced an anti-hyperglycaemic effect not only showed opioid-mediated acute anti-nociceptive activity but also effectively improved mechanical and thermal hyperalgesia caused by diabetic neuropathy. In addition to having an anti-hyperalgesic effect, mianserin attenuated diabetes-related mechanical and thermal allodynia.

To the best of our knowledge, this is the first study to show that the anti-hyperglycaemic and anti-hyperalgesic/anti-allodynic effects of mianserin, an atypical anti-depressant, in the experimental diabetes model were comparable to those of the reference drugs metformin and pregabalin (10 $mg.kg^{-1}$), respectively. However, the pharmacological mechanisms underlying the anti-hyperglycaemic, anti-hyperalgesic, and anti-allodynic effects of mianserin remain to be elucidated.

The results of this thesis study will provide a pre-clinical basis for new approaches of proper drug selection for the treatment of neuropathic pain, which has a high incidence among diabetic patients. Nevertheless, for mianserin to be considered an effective alternative drug for the treatment of diabetic neuropathy, it is necessary to confirm the results of this pre-clinical study in clinical studies.

Key Words: *Diabetes mellitus*, streptozotocin, mianserin, neuropathic pain, hyperalgesia, allodynia, metformin, pregabalin

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	3
Diabetes mellitus	3
Diabetes mellitus'un tanımı	3
Diabetes mellitus'un tanı ölçütleri	3
Diabetes mellitus'un etiyolojik tipleri	3
Tip I Diabetes mellitus	3
Otoimmün *Diabetes mellitus*	5
İdiyopatik *Diabetes mellitus*	5
Tip II Diabetes mellitus	6
Gestasyonel Diabetes mellitus	6
Diabetes mellitus'un diğer özgül tipleri	7
Epidemiyoloji	7
Diabetes mellitus'un komplikasyonları	7
Diyabetik Nöropati	8
Semptomoloji	9

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Diyabetik nöropatinin klinik sınıflandırması 9

Diyabetik nöropatinin tanısı 10

Diyabetik nöropatinin patogenezi 11

Diyabetik nöropati gelişiminde risk faktörleri 12

Diyabetik nöropatinin tedavisi 12

Antidepresan ilaçlar 14

Antikonvülzan ilaçlar 15

Alfa-lipoik asit 16

Opioidler 17

Kapsaisin 17

Lidokain 17

Pentoksifilin 17

Meksiletin 17

Antidepresan İlaçların Kan Glukozu Üzerine Etkileri 18

Mianserin 19

Mianserin'in etki mekanizması 19

Mianserin'in farmakokinetiği 19

Mianserin'in yan etki profili 20

Mianserin'in ilaç etkileşimleri 20

Dozlam 20

Doz aşımı 21

GEREÇLER 22

Deney Hayvanları 22

Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar 22

Kullanılan Cihazlar 22

YÖNTEMLER 23

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Deneysel Diyabetin Oluşturulması 23

Deney Gruplarının Oluşturulması 23

Deney Hayvanlarının Kan Glukoz Düzeylerinin İzlenmesi 24

Açlık kan glukozunun ölçümü 24

Oral glukoz tolerans testi 24

Metabolik Kafes Ölçümleri 24

Spontan Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi 25

Aktivite kafesi deneyleri 25

Ağrı Deneyleri 25

Akut ağrının değerlendirilmesi 25

Kuyruk sıkıştırma testi 25

Sıcak plaka (55±1ºC) testi 25

Mekanik hiperaljezinin değerlendirilmesi 25

Randal-Sellito testi 25

Mekanik allodininin değerlendirilmesi 26

Dinamik plantar test 26

Termal hiperaljezinin değerlendirilmesi 26

Hargreave's testi (Plantar test) 26

Soğuk plaka (4±1ºC) testi 26

Termal allodininin değerlendirilmesi 27

Ilık plaka (38±1ºC) testi 27

İstatistiksel Değerlendirme 27

BULGULAR ve TARTIŞMA 28

Kan Glukoz Değerlerine İlişkin Bulgular 28

Açlık kan glukoz değerlerine ilişkin bulgular 28

Oral glukoz tolerans testine ilişkin bulgular 29

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Metabolik Kafes Ölçümlerine İlişkin Bulgular 32

Su tüketimine ilişkin bulgular 32

İdrar atılımına ilişkin bulgular 33

Yem tüketimine ilişkin bulgular 35

Dışkı atılımına ilişkin bulgular 37

Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulgular 39

Spontan Lokomotor Aktivite Değerlerine İlişkin Bulgular 40

Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular 44

Akut ağrı deneylerine ilişkin bulgular 44

Kuyruk sıkıştırma testine ilişkin bulgular 44

Sıcak plaka (55±1ºC) testine ilişkin bulgular 45

Nöropatik ağrı deneylerine ilişkin bulgular 47

Randal-Sellito testine ilişkin bulgular 47

Dinamik plantar testine ilişkin bulgular 48

Hargreave's (Plantar Test) testine ilişkin bulgular 49

Soğuk plaka (4±1ºC) testine ilişkin bulgular 50

Ilık plaka (38±1ºC) testine ilişkin bulgular 52

SONUÇ ve ÖNERİLER 57

KAYNAKLAR 59

EKLER

EK 1. T.C. Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı 75

EK 2. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası 76

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI **SAYFA**

Çizelge 1	*Diabetes mellitus*'un Etiyolojik Sınıflandırması	4
Çizelge 2	*Diabetes mellitus*'un Akut ve Kronik Komplikasyonları	8
Çizelge 3	Dyck ve Thomas'ın Nöropati Sınıflandırması	10
Çizelge 4	Thomas'ın Nöropati Sınıflandırması	10
Çizelge 5	Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Açlık Kan Glukoz Değerleri	28
Çizelge 6	14 Günlük Uygulamaların Bitiminde Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların OGTT'yi Takiben Ölçülen Kan Glukoz Değerleri	30
Çizelge 7	Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Su Tüketim Değerleri	32
Çizelge 8	Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların İdrar Atılım Değerleri	34
Çizelge 9	Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Yem Tüketim Değerleri	35
Çizelge 10	Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Dışkı Atılım Değerleri	37
Çizelge 11	Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Vücut Ağırlıkları	39

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI **SAYFA**

Şekil 1 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 $g.kg^{-1}$ Metformin (Metformin+DM), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glukoz Değerleri 29

Şekil 2 14 Günlük Uygulamaların Bitiminde, Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 $g.kg^{-1}$ Metformin (Metformin+DM), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların OGTT'de Ölçülen Kan Glukoz Değerleri 31

Şekil 3 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 $g.kg^{-1}$ Metformin (Metformin+DM), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Su Tüketim Değerleri 33

Şekil 4 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 $g.kg^{-1}$ Metformin (Metformin+DM), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların İdrar Atılım Değerleri 34

Şekil 5 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 $g.kg^{-1}$ Metformin (Metformin+DM), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Yem Tüketim Değerleri 36

Şekil 6 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 $g.kg^{-1}$ Metformin (Metformin+DM), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Dışkı Atılım Değerleri 38

Şekil 7 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 $g.kg^{-1}$ Metformin (Metformin+DM), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Vücut Ağırlıkları 40

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Şekil 8 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay Hareket Sayıları 41

Şekil 9 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Dikey Hareket Sayıları 41

Şekil 10 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay Hareket Sayıları 42

Şekil 11 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Dikey Hareket Sayıları 43

Şekil 12 Serum Fizyolojik (Kontrol), Morfin (Mor, 10 mg.kg^{-1}), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Testinde Ölçülen %MPE Değerleri 44

Şekil 13 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri 45

Şekil 14 Serum Fizyolojik (Kontrol), Morfin (Mor, 10 mg.kg^{-1}), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Sıcak Plaka Testinde Ölçülen %MPE Değerleri 46

Şekil 15 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Sıcak Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri 46

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Şekil 16 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Randal-Sellito Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşik Değerleri 48

Şekil 17 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Dinamik Plantar Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşik Değerleri 49

Şekil 18 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Plantar Testte Ölçülen Pençe Çekme Süreleri 50

Şekil 19 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Soğuk Plaka Testinde Ölçülen İlk Pençe Kaldırma Süreleri 51

Şekil 20 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Ilık Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri 52

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADB	: Amerikan Diyabet Birliği
ANOVA	: Varyans analizi
DM	: *Diabetes mellitus*
DN	: Diyabetik nöropati
DRG	: Dorsal kök gangliyonu
ERK1/2	: Ekstrasellular sinyal-regülasyonlu kinaz 1/2
FDA	: Besin ve ilaç kurulu
HbA1c	: Hemoglobin A1c
i.p	: İntraperitonal (periton zarı içine)
i.v	: İntravenöz
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörü
Mor	: Morfin
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asid
Nal	: Nalokson
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
p.o	: Per oral
PDN	: Periferik diyabetik nöropati
RhoA/ ROCK	: Ras homolog gen ailesi, üye A/ Rho kinaz
SSRI	: Serotonin geri-alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
STZ	: Streptozotosin
TLR4	: Toll benzeri reseptör 4
TSA	: Trisiklik antidepresan

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklarla karakterize, yüksek plazma glukoz seviyeleriyle seyreden kronik bir hastalıktır (Dünya Sağlık Örgütü, 2006). Diyabet hastalarında plazma glukoz düzeylerinin uygun tedavi ile kontrol altına alınmadığı durumlarda yaşamı tehdit edebilecek ölçüde önemli olabilen "akut" ve uzun süren metabolik düzensizlikler nedeniyle çeşitli sistem, organ veya dokularda hasarlara neden olan "kronik" komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (Tripathi ve Shrivastava, 2006; Wolfsdorf ve ark., 2006).

Diyabetik ketoasidoz, hiperozmolor non-ketotik koma, laktik asidoz koması ve hipoglisemi koması diyabetin akut komplikasyonlarıdır. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar ise makrovasküler (kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalığı) ve mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) komplikasyonlar olmak üzere sınıflandırılmaktadır (Amerikan Diyabet Birliği, 2010; Fishbein ve Palumbo, 1995).

Diyabetik nöropati (DN), nöropatiye neden olabilecek diğer faktörler olmaksızın sadece DM zemininde gelişen, sinir sisteminin farklı komponentlerini etkileyen ve sinir lifi tiplerinin hepsini tutabilen bir sendromdur (Amerikan Diyabet Birliği, 2005; Mahmood ve ark., 2010). Periferik diyabetik nöropati (PDN), somatik veya otonom sinirlerin diyabete bağlı olarak hasarlanması sonucunda tedavisi güç nöropatik ağrılara neden olabilmektedir (Amerikan Diyabet Birliği, 2005; Boulton, 2007). Ağrının şiddeti arttıkça, hastanın günlük işlevleri aksamakta ve yaşam kalitesi düşmektedir (Shi ve ark., 2012). Ağrı ısrarlı olduğunda hastada sekonder depresyon gelişebilmektedir (Terzi ve ark., 2004).

Nöropatik ağrının progresyonunu yavaşlatan en iyi yöntemin sıkı bir glisemik kontrol olduğu bilinmektedir. Glisemik kontrole ek olarak, ağrının semptomatik tedavisi için antidepresanlar (duloksetin, amitriptilin, imipramin vs), antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin vs.), tramadol ve alfa-lipoik asit gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Amerikan Diyabet Birliği, 2005; Yamazaki ve ark., 2008).

Duygu-durum bozukluklarının ve nöropatik ağrının tedavisi için kullanılan çeşitli antidepresan ilaçların hastaların kan glukoz seviyelerini etkilediği ve diyabetik hastalarda glisemik kontrolün bozulmasına neden olabildiği uzun zaman önce fark edilmiştir. Diyabetik hastalarda depresyon tedavisi için başlanan bu ilaçların hipoglisemik etki gösterdiğine (Isotani ve Kameoka, 1999; Lustman ve ark., 2000; Shrivastava ve Edwards, 1983; Zogno ve ark., 1994) işaret eden çalışmaların yanı sıra antidepresan kullanımına bağlı hiperglisemi gelişimini bildiren raporlar da bulunmaktadır (Lustman ve ark., 1997; McIntyre ve ark., 2006). Bu bilgilerden hareketle, antidepresan ilaçların kan glukozu ve diyabetik komplikasyonlar üzerine potansiyel etkilerinin diyabet modellerinde araştırılması farmakolojik açıdan önem taşımaktadır.

Mianserin, çeşitli ülkelerde major depresyon tedavisi için onaylanmış tetrasiklik yapılı bir ilaçtır. Bu ilacın antidepresan etkisinin presinaptik, oto- ve hetero-α_2-adrenoseptörlerin blokajı sonucu noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyondaki artış ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Marshall, 1983;

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Pinder, 1985). Mianserin'in antidepresan etkinliğinin yanı sıra analjezik etkinliğe de sahip olduğu rapor edilmiştir (Pakulska ve Czarnecka, 2002; Schreiber ve ark., 1998; Takahashi ve Paz, 1987; Torres ve ark., 1995). Bu ilacın analjezik etkilerine μ ve κ_1 opioid reseptör alt-tiplerinin aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Schreiber ve ark., 1998).

Bu tez çalışmasında antidepresanların glisemi üzerine etki potansiyelinden yola çıkılarak, atipik bir antidepresan olan mianserin'in normoglisemik ve diyabetik sıçanlarda kan glukozu üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Diğer yandan, mianserin'in analjezik etki potansiyeline ilişkin literatür bilgileri temel alınarak, bu ilacın diyabetik hayvanlarda gelişen diyabetik nöropatik ağrının tedavisindeki olası etkinliğinin de araştırılması planlanmıştır.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

KAYNAK BİLGİSİ

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus'un tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre DM, çok çeşitli etiyolojiler ile ortaya çıkabilen; insülin salımı, insülin aktivitesi ya da her ikisinde birden oluşan aksamalardan kaynaklanan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki düzensizlik ve kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (Dünya Sağlık Örgütü, 2006).

Diabetes mellitus'un tanı ölçütleri

DM'nin tanısı klinik ve laboratuar bulgulara dayanmaktadır. Klinik bulgular kilo kaybı, poliüri, polidipsi, polifaji, kas güçsüzlüğü ve yorgunluktur. Hiperglisemi, glikozüri ve yüksek glikolize hemoglobin (HbA1c) ise başlıca laboratuvar bulgularıdır. Laboratuvar testlerinden hiperglisemi ve glikozüri anlık değerleri gösterirken, HbA1c 2-3 aylık bir periyottaki değişiklikleri ifade etmektedir (Amerikan Diyabet Birliği, 2010; Dünya Sağlık Örgütü, 2006).

Amerikan Diyabet Birliği (ADB)'ne göre DM'nin tanısı, venöz plazmada açlık kan şekerinin en az iki ardışık ölçümünde 126 $mg.dl^{-1}$ veya daha yüksek olması ile konulmaktadır. ADB'ye göre DM'nin tanı ölçütleri şunlardır:

1. DM belirtileri (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile birlikte açıklanamayan ağırlık kaybı) gösteren bireyde, rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 $mg.dl^{-1}$ ve üzerinde olması

2. Açlık plazma glukoz düzeyinin 126 $mg.dl^{-1}$ ve üzerinde olması (en az 8 saat tam açlık sonrası) veya

3. 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında ikinci saat plazma glukoz düzeyinin 200 $mg.dl^{-1}$ ve üzerinde olması (Amerikan Diyabet Birliği, 2012).

Diabetes mellitus'un etiyolojik tipleri

1866 yılında İngiliz hekim Harley diyabetin en az iki tipinin olduğunu ve ayrı tedaviler gerektirdiğini öne sürmüştür. Fransız hekim Lanceraux ise diyabetin şişman (*diabette maigre*) ve zayıf (*diabette gras*) formunun olduğu iki tipden bahsetmiştir. Alman araştırıcılar Falta ve Boller, 1933 yılında diyabetin insüline duyarlı ve resiztans iki formu olduğunu öne sürmüşlerdir. 1940 yılında Sheldon diyabet tiplerini karakterize ederek ortaya koymuştur (Gale, 2001).

Günümüzde DM'nin etiyolojik sınıflandırılmasında 4 temel tip tanımlanmıştır (Amerikan Diyabet Birliği, 2012; Mayfield, 1998). DM'nin etiyolojik tipleri, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından 2009 yılında yayımlanan "*Diabetes mellitus* ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu"nda **Çizelge 1**'deki biçimi ile verilmiştir.

Tip I Diabetes mellitus

Tip I DM, pankreasın Langerhans adacıklarında yer alan β-hücrelerin yıkımı ile oluşan ve genellikle tam bir insülin eksikliğine neden olan, dolayısıyla 'hastanın yaşaması için insülin kullanmasının mutlak gerekli olduğu' diyabet tipidir

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

(Amerikan Diyabet Birliği, 2012) ve insüline bağımlı diyabet olarak adlandırılmıştır.

Çizelge 1. Diabetes mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırması

I. Tip I diyabet (genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan β hücre yıkımı vardır)
- A.İmmün aracılıklı
- B.İdiyopatik

II. Tip II diyabet
(insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diyabet
(gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla beraber düzelen diyabet tipidir)

IV. Diğer özgül diyabet tipleri

A.β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- 20.kromozom HNF-4α (MODY-1)
- 7. kromozom, Glukokinaz (MODY-2)
- 12. kromozom HNF-1α (MODY-3)
- 13. kromozom IPF-1 (MODY-4)
- 17. kromozom HNF-1β (MODY-5)
- 2. kromozom, NeuroD1 (MODY-6)
- Mitokondriyal DNA
- Neonatal diyabet
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson Medenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Fibrokalkuloz pankreopati
- Hemokromatöz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreaktomi
- Diğerleri

D. Endokrinopati
- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar
- Atipik antipsikotikler
- Antiviraller
- β-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α- interferonlar
- Nikotinik asid
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Diğerleri

F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
- Anti-insülin reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Bield sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram sendromu
- Diğerleri

Tip I DM özellikle çocukluk çağında ve 16 yaş altında (juvenil-onset) (Davidson, 2000; Dünya Sağlık Örgütü, 2006) sık görülen diyabet tipidir. Tip II DM'li erişkin olguların bir kısmının gerçekte geç ortaya çıkan otoimmun diyabet olduğu göz önünde bulundurulduğunda Tip I DM olgularının tüm DM tiplerinin %15-20'sini kapsadığı düşünülmektedir (Amerikan Diyabet Birliği, 2012).

Tip I DM otoimmün kaynaklı ve idiyopatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır:

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

- Otoimmün *Diabetes mellitus*

Tip I A olarak da adlandırılan ve tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturan otoimmün DM, β-hücrelerinin otoimmün yıkımıyla ortaya çıkmaktadır (Amerikan Diyabet Birliği, 2012).

Otoimmün DM'de ada hücresi antijenleri, insülin antijenleri, glutamik asit dekarboksilaz (GAD_{65}) antijenleri ve tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2β antijenleri immün yıkımın biyolojik belirteçleri olarak kabul edilmektedir. Hipergliseminin başlamasıyla olguların %85-90'ında bu belirteçlerin biri ya da bir kaçı mutlaka görülmektedir. Ada hücresi antijeni taşıyan otoimmün DM hastalarının çoğunda Hashimoto tiroiditisi, Addison hastalığı, vitiligo, pernisiyöz anemi ve gluten enteropatisi (çölyak hastalığı) gibi başka otoimmün hastalıkların da sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (Betterle ve ark., 1984; Liu ve Eisenbarth, 2002; Mayfield, 1998).

Hastalığın çoklu genetik bozukluklara ve bazı çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Bu hastalığa yatkınlığın ya da direncin HLA (İnsan lökosit antijeni) – DQ\DR allelleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Amerikan Diyabet Birliği, 2012). Diyabetin bu formunda β-hücrelerinin yıkımı infant ve çocuklarda oldukça hızlı olmasına rağmen, yetişkinlerde daha yavaş ilerlemektedir.

- İdiyopatik *Diabetes mellitus*

Bazı Afrika ve Asya kökenli hastalarda (Benneth ve Knowler, 2005) otoimmün yıkımla ilişkili özgül belirteç olan antijenler mevcut olmadığı halde otoimmün DM'ye benzer klinik tablo görülmüştür ve Tip I DM'nin bu formu idiyopatik DM olarak sınıflandırılmıştır. Tip I B olarak da adlandırılan ve otoimmün DM'ye oranla daha az sıklıkla görülen idiyopatik DM'nin etiyolojisi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Hastaların kliniğinde ketoasidoz ve hiperglisemi atakları izlenmektedir (Botero ve Wolfsdorf, 2005; Mushaninga ve Miles, 2004).

Tip I DM hastaları, yaşamları boyunca dışarıdan verilecek insüline gereksinim duydukları için, bu hastalarda metabolik kontrolü sağlamak üzere kısa (semilente), orta (lente) ve uzun (ultralente) etkileri olan çeşitli insülin preparatları kullanılmaktadır (Hirsch, 1999). Geleneksel olarak, insülin enjektör ile uygulanmış olmakla beraber, günümüzde devamlı subkutan insülin infüzyonu, insülin pompaları (Çorakçı, 2003; Weinzimer ve ark., 2006) ve insülin kalemleri (Robertson ve ark., 2000) insülin uygulamalarına yardımcı olmaktadır. "Sürekli deri altı insülin infüzyonu" olarak bilinen, "insülin pompa tedavisi", ilk kez 1970'li yılların ortalarında Harry Keen ve arkadaşları tarafından kullanılmaya başlanmış ve günümüzde Tip I diyabet tedavisinin önemli bir bileşeni durumuna gelmiştir (Pickup ve ark, 1978).

İnsülinin inhalasyon yolu ile uygulanmasına ilişkin ilk araştırmalar yaklaşık 50 yıl önce başlamıştır (Al-Tabakha ve Arida, 2008). İlk insülin inhaler olarak piyasaya çıkan "Exubera" 2006 yılının Ocak ayında Besin ve İlaç Kurulu (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanarak kullanıma sunulmuştur (Marcus, 2008). İlk ilaç olan Exubera'nın piyasaya çıkmasından sonra farklı firmalar tarafından Technosphere® ve Afrezza™ isimleriyle farklı inhaler insülin preparatları da geliştirilmiştir. İnsülin inhalerin akciğer kanseri riskini arttırdığının

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

(Henkin, 2010), astımlı hastalarda kullanımı sonucu bronkospazmı tetiklediğinin, sigara kullanan hastalarda kontrendike olduğunun ileri sürülmesi (Mastrandrea ve Quattrin, 2006); insülin injeksiyonuna önemli bir üstünlüğünün olmaması, etki süresinin kısa olması, insülin injeksiyonu gereksinimini tamamen ortadan kaldırmaması ve maliyetinin yüksek olması bu preparatlara olan talebi düşürmüştür (Henkin, 2010). 2008 yılında Mannkind'ın "Afrezza™" ürünü dışında diğer insülin inhalerlerin üretimi durdurulmuştur. Afrezza™ ise hala FDA'nın incelemesi altındadır (Neumiller ve Campbell, 2010).

Son yıllarda Tip I DM tedavisi için, Langerhans ada hücrelerinin transplantasyonu (Kim ve ark., 2002; Shapiro ve ark., 2000) ve kök hücre tedavisi (Madsen, 2005) gibi yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Tip II Diabetes mellitus

Tip II DM, 'insülin direnci ve buna eşlik eden bağıl insülin eksikliği ya da insülin direnci varlığında veya yokluğunda insülin salımında sorun' olarak tanımlanmıştır (Dünya Sağlık Örgütü, 2006). Tip II DM insüline bağımlı olmayan DM olarak da adlandırılmıştır. Hastalık genelde 30 yaşından sonra sıklıkla 50-60 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle bu sendroma erişkin tipi diyabet (adult-onset) adı da verilmektedir (Guyton ve Hall, 2006). Tüm diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturmaktadır (Amerikan Diyabet Birliği, 2012).

Tip II DM'nin ortaya çıkmasında iki temel süreç söz konusudur. Bunlardan ilki β hücrelerinin işlevsizliği sonucu insülin salımında oluşan bozukluk, diğeri ise dokularda gelişen insülin direncidir (DeFronzo, 1997; Grodsky, 2000; Watkins, 2003). İnsülin direncinin ve dolayısıyla Tip II DM'nin gelişmesinde genetik etkenlerin (Laakso, 2004) yanı sıra aşırı kalori alımı, düşük fiziksel aktivite, yağlanma, obezite, yaşlanma, hormonlar, hiperglisemi ve oksidatif stres gibi çevresel faktörlerin de (DeFronzo, 1997; Evans ve ark., 2003) katkısı olduğu bilinmektedir. Tip II DM'li hastaların büyük çoğunluğu (yaklaşık %80) obezdir. Obezite tek başına insülin direncine neden olmakta ve direnci ciddileştirmektedir (Campbell ve Carlson, 1993; Poitout ve Robertson, 1996). Tip II DM'li pek çok hasta klasik DM semptomları ortaya çıkana kadar yıllarca tanı almadan yaşamını sürdürmektedir.

Tip II diyabet hastalarının tedavisinde hastaların eğitimi, diyet tedavisi ve egzersiz büyük önem taşımaktadır. Farmakolojik tedavi açısından bakıldığında da, Tip II DM tedavisinde, sülfonilüreler (klorpropamid, gliburid, glipizid, glimeprid), meglitinidler (repaglinid, nateglinid), biguanidler (metformin), glitazonlar (pioglitazon, rosiglitazon), α-glukozidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol), aldoz-redüktaz inhibitörleri (tolrestat, sorbinil) ve inkretinmimetik ilaçlar (GLP-1 analogu eksenatid; dipeptidil-peptidaz-IV inhibitörü sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin) gibi oral antidiyabetikler kullanılmaktadır. Tip II DM tedavisinde, hastalığın neden olduğu komplikasyonlara yönelik tedavi de büyük önem taşımaktadır (Gürlek ve Kayaalp, 2002; RxMediaPharma®, 2012).

Gestasyonel Diabetes mellitus

Gestasyonel DM, gebelerin yaklaşık %2-10'unda gözlenen (Özçimen ve ark., 2008), gebelik sırasında başlayan veya tanısı ilk kez gebelik sırasında konulmuş olan glukoz intoleransıdır (Dünya Sağlık Örgütü, 2006; Şen ve ark., 1993).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Genellikle gebeliğin 24'üncü haftasından sonra ortaya çıkmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2006). Gestasyonel DM'nin gebelik boyunca plasentadan salınan hormonların anne vücudunda insülin aktivitesini azaltması, insülin sekresyonunun bozulması ve insülin direncinin oluşması sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (Amerikan Diyabet Birliği, 2012; Buchanan ve Xiang, 2005; Gürel ve ark., 2009). Ailesel DM öyküsü, glukoz intoleransı öyküsü, otuz yaş sonrası gebelik, önceki gebeliklerde Gestasyonel DM gelişimi ya da obezite hastalığın başlıca risk faktörleridir (Drum ve Zierenberg, 2006).

Diabetes mellitus'un diğer özgül tipleri

Çizelge 1'de sınıflandırılan diğer özgül DM tiplerinin görülme sıklığı çok daha düşüktür. Yapılan araştırmalar bu DM tiplerini başka hastalık süreçleri, genetik faktörler ve birtakım ilaçların kullanımı ile ilişkilendirmektedir (Edelman ve ark., 2010; Porte ve ark., 2003).

Epidemiyoloji

DM sıklığı tüm dünyada giderek artan ve epidemik boyutlara ulaşan bir hastalıktır (Demiraslan ve ark., 2008). Son yıllarda yapılan çalışmalar DM prevalansının gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde son 30-40 yılda dramatik bir şekilde arttığını işaret etmektedir (Bloomgarden, 2001; Wild ve ark., 2004).

Tüm yaş grupları için 2000 yılında dünya genelinde %2.8 olan DM prevalansının 2030 yılında %4,4 olacağı öngörülmektedir. 2000 yılında 171 milyon olan DM'li hasta sayısının ise 2025 yılı itibariyle 333 milyona ve 2030 yılında ise 366 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (Uluslararası Diyabet Birliği, 2003; Wild ve ark., 2004). Amerika Birleşik Devletleri'nde DM sıklığı %7 olarak tahmin edilmekle birlikte DM ve DM'ye bağlı komplikasyonların sıklığındaki artışın devam ettiği bildirilmiştir (Boulton ve ark., 2005; Demiraslan ve ark., 2008).

2002 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada, Türkiye'de DM prevelansının ortalama %7.2 (5.6-8.4) olduğu ve beşinci dekattan sonra giderek arttığı rapor edilmiştir (Satman ve ark., 2002).

Diabetes mellitus'un komplikasyonları

DM akut ve kronik komplikasyonlar ile devam eden bir hastalıktır. Akut komplikasyonlar hastanın yaşamını tehdit edecek düzeyde olabilirse de düzenli insülin kullanımı akut komplikasyonların morbidite ve mortalite üzerine etkisini azaltmıştır. Bu durum, uzun süren metabolik düzensizlikler sonucu oluşan ve çeşitli organların çalışmasında yetersizlik ve işlevsizlik gibi uzun dönemli hasarlara neden olan kronik komplikasyonların önemini artırmıştır. Günümüzde DM tedavisinde ana amaç, hastayı kronik komplikasyonların oluşumundan korumak ve oluşmuş komplikasyonları tedavi etmektir (Salman, 2002; Tripathi ve Srivastava, 2006).

DM'nin akut ve kronik komplikasyonları **Çizelge 2**'de sınıflandırılmıştır (Amerikan Diyabet Birliği, 2010).

Tip II DM'de makrovasküler komplikasyonların henüz klinik bulguların ortaya çıkmadığı bozulmuş glukoz toleransı döneminde başladığı bildirilmiştir. Bu dönemde makrovasküler komplikasyonların henüz gelişmediği ancak koroner

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

kalp hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertansiyona, hipertrigliseridemiye ve düşük HDL-kolesterol düzeylerine sıklıkla rastlandığı bilinmektedir (Erdoğan, 1997; Tripathi ve Srivastava, 2006; Yenigün, 1997).

Çizelge 2. *Diabetes mellitus*'un Akut ve Kronik Komplikasyonları

Akut (metabolik) komplikasyonlar	Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar
Diyabetik ketoasidoz	Makrovasküler komplikasyonlar
Hiperosmolor non-ketotik koma	Kardiyovasküler hastalıklar
Laktik asidoz koması	Serebrovasküler hastalıklar
Hipoglisemi koması	Periferik damar hastalığı
	Mikrovasküler komplikasyonlar
	Diyabetik nefropati
	Diyabetik retinopati
	Diyabetik nöropati

Makrovasküler komplikasyonların oluşumunu etkileyen faktörler aşağıda sınıflandırılmıştır (Yenigün, 1997):

- Diyabete özgü faktörler (metabolik kontrol, hiperinsülinemi, özgül diyabetik anjiopati, diyabetik nefropati, hipertansiyon vs)
- Yaşam şekli ile ilgili faktörler (diyet, sigara, alkol kullanımı, sedanter hayat)
- Genetik faktörler (kalıtımsal hastalık riski, ırksal ve bireye ait duyarlılık, olası aterosklerozla beraber diyabet gelişimine genetik yatkınlık)

Kronik hipergliseminin ve yüksek HbA1c düzeylerinin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının oluşmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlendiği bildirilmiştir. Bu değişimlerin sonucunda kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombosit oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilmektedir (Bağrıaçık, 1997; Deckert ve ark., 1992). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan retinopati, nefropati ve nöropatinin; görme kaybı, böbrek yetmezliği, diyabetik ayak, gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler sistemde disfonksiyona yol açarak önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğu bilinmektedir (Fowler, 2008).

Diyabetik Nöropati

DN, nöropatiye neden olabilecek diğer faktörler olmaksızın sadece DM zemininde gelişen, sinir sisteminin farklı komponentlerini etkileyen ve sinir lifi tiplerinin hepsini tutabilen bir sendromdur (Amerikan Diyabet Birliği, 2005; Mahmood ve ark., 2010). DN'nin diyabetik hastalarının %10'unda tanı sırasında zaten gelişmiş olduğu ve bu oranın takip eden 10 yıl içerisinde %40-50'lere ulaştığı bildirilmiştir (Callaghan ve ark., 2012).

Diyabetik hastalarda oldukça nadir (%0,05) rastlanan kraniyal nöropatiler, mononöropatiler kategorisinde sınıflandırılmaktadır. Genellikle 3., 4. ve 6. kraniyal sinirleri etkileyen kraniyal nöropatilere, uzun süredir diyabeti olan yaşlı hastalarda nadiren de çocuklarda rastlandığı rapor edilmiştir (Acıbucu ve Dökmetaş, 2008).

En sık görülen DN şekli ise PDN'dir. 60 yaş üstü diyabetik hastaların %50'sinden fazlasında görülmektedir (Uludağ, 2010).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

DM'nin sinsi başlangıçlı ve kronik dönemde en çok hasara neden olan mikrovasküler komplikasyonu olan PDN, periferik sinir sisteminde harabiyete uğrayan sinirin fonksiyonuna göre motor, duyusal veya otonomik bulgulara neden olmaktadır (Fowler, 2008; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008). Motor sinirlerdeki nöropatinin kas zayıflığı veya atrofisine neden olarak ayak deformasyonu, değişen ayak biyomekaniği ve vücudun ayaktaki basıncının redistribüsyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Duyusal nöronlardaki hasar ise ağrı duyumunu azaltmakta ve özellikle ayağı ağrılı uyaranlara karşı duyarsız hale getirmektedir. Bu durumun ayağı tekrarlayan travmalara yatkın hale getirdiği ve yaralanma risklerini arttırdığı bildirilmiştir. Otonom nöropati ise; terlemede azalma oluşturarak, cildi yarık ve çatlaklara yatkın duruma getirir. Buna, derideki kan akışının değişmiş regülasyonu da katkıda bulunur. Mesane fonksiyonlarının bozulması, idrara çok seyrek gitme, bazen kaçırma, sık görülen ishaller, impotens gibi birçok belirti de otonom nöropati ile ilgilidir (Said, 2007; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

Başlıca sebebi DM olan ve duyusal nöropati ile birlikte gelişebilen Charcot nöropatisi eklemlerin, kemiklerin deformasyonu, kırılması ve yeniden biçimlenmesi ile karakterize bir durumdur. Charcot nöropatisi'nin altında yatan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Said, 2007; Uludağ, 2010).

Semptomoloji

Başlıca semptomlar aşağıda listelenmiştir (Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008):

1. Titreşim ve propriosepsiyon duyusunun kaybı
2. Ağrı, hafif dokunma ve ısı duyularının kaybı
3. Erken dönemde ortaya çıkan asil refleksinin azalması veya kaybı
4. Ayaklarda ağrı, parestezi ve disestezi yakınmaları

Diyabetik nöropatinin klinik sınıflandırması

DN klinik ya da subklinik olarak seyredebilmektedir. Daha çok küçük çaplı myelinli liflerin etkilendiği, rutin klinik değerlendirme ile ortaya konulamayan nöropati olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemde tanı ancak erken tanıya yönelik olarak yapılan elektrofizyolojik ve klinik testler ile konulabilmektedir. Bu değerlendirmelere myelinsiz sinir uçlarının değerlendirilmesini içeren patolojik çalışmalar da eklenebilmektedir. Küçük liflerin yanı sıra büyük çaplı duysal ve motor liflerin de tutulduğu klinik nöropati ise, rutin klinik değerlendirme ile nöropati tanısının kolayca konulabildiği olguları içermektedir (Fowler, 2008; Ziegler, 1994).

DN'nin, tek bir nörolojik klinik tabloya değil, çeşitli dağılımda periferik sinir tutulumlarına neden olabildiği bilinmektedir. DM'nin seyri sırasında gelişen nöropati tablolarını ayırt edebilmek, bu nöropatilerin tedavisi açısından son derece önemlidir (Ertekin, 2006).

DN için Dyck ve Thomas tarafından 1993 yılında yapılan klinik sınıflandırma **Çizelge 3**'de verilmiştir. Söz konusu sınıflamalar DN'nin özellikle kronik hiperglisemiye bağlı olarak periferik sinir sisteminde pek çok bozukluğa neden olabildiğini açıkça ortaya koymaktadır (Alp, 2008).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Çizelge 3. **Dyck ve Thomas'ın Nöropati Sınıflandırması** (Dyck ve Thomas, 1993)

Simetrik distal nöropatiler
Duysal ve sensorimotor polinöropati
Otonomik nöropati
Simetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi
Asimetrik nöropatiler
Kraniyal nöropati
Gövde radikülopatisi ve mononöropati
Ekstremite pleksus veya mononöropatisi
Multipl mononöropatiler
İskemik sinir hasarı
Asimetrik nöropati ve distal simetrik polinöropati
Mikst formlar

Thomas tarafından önerilen sınıflama ise **Çizelge 4**'de verilmiştir.

Çizelge 4. Thomas'ın Nöropati Sınıflandırması (Thomas, 1997)

Hızlı reversibiliteli hiperglisemik nöropati
Simetrik polinöropatiler
Duyusal ve sensorimotor polinöropati
Simetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi
Otonomik nöropati
Akut ağrılı duysal nöropati
Fokal ve multifokal nöropatiler
Kraniyal nöropati
Gövde ve ekstremite nöropatisi
Asimetrik alt ekstremite motor nöropatisi
Süperimpoze kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati
Hipoglisemik nöropati

DM'li hastalarda en sık rastlanan nöropati, periferik sensorimotor polinöropatidir. Sıklıkla sinsi başlangıçlı ve progresif bir klinik tablo olup, DM'ye bağlı gelişen komplikasyonların temel sorumlularından biridir ve erken dönemde tanınması bu komplikasyonların önlenebilmesi açısından önem taşımaktadır. Sinir hasarına ait bulgulara DM tanısı alan hastaların %10-18'inde rastlandığı rapor edilmiştir. (Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008; Vinik ve ark., 2000).

Periferik sensorimotor polinöropatinin, özellikle distal alt ekstremiteleri etkilediği; hastalığın ilerlemesi ile duyusal kaybın proksimale doğru çıktığı ve ellerde de görüldüğü bildirilmiştir (Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008). DN'li hastaların özellikle alt ekstremite distallerinde duysal yakınmalar ile hekime başvurdukları ve tipik olarak eldiven çorap tarzı duyu kaybı yaşadıkları bilinmektedir. En sık semptom, uyuşukluk ve karıncalanma duyusudur (Ertekin, 2006; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

Diyabetik nöropatinin tanısı

DN tanısı için öykü ve fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmelerinin yanı sıra morfolojik ve elektrofizyolojik incelemeler ve kantitatif sensoryal testlerin yapılması büyük önem taşımaktadır (Fiçicioğlu ve ark., 2004; Said, 1996). DN'nin varlığının saptanmasında nörolojik muayene ve klinik semptomların değerlendirilmesinin yanı sıra, elektrofizyolojik testlerin, kantitatif sensoryal testlerin ve otonomik fonksiyon testlerinin her birinden en az bir ölçüm önerilmektedir (Ziegler, 2003)

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

DN tanısında kullanılan başlıca testler aşağıda listelenmiştir (Kahn, 1992);

- Kantitatif sensoryal testler (vibrasyon testi, termal algılama testi, dokunma ve pozisyon testi, ağrı eşiği testi)
- Motor nöropati için kas gruplarının motor muayeneleri
- Derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi
- Otonomik fonksiyon testleri
- Elektrofizyolojik testler
- Sural sinir biyopsisi

Diyabetik nöropatinin patogenezi

DN daha çok kalın miyelinli lifleri tutmaya eğilimli, hastalığın herhangi bir döneminde ince myelinli ve myelinsiz liflerinde etkilendiği, temel olarak aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyonla ilerleyen bir tablodur. Progresif aksonal dejenerasyon ve miyelin fibril kaybı olduğu rapor edilmiştir. İlk bulgu, akson ve Schwann hücresi kaybı olmaktadır (Bozdemir, 2002; Terzi ve ark., 2004).

DN'nin etiyopatogenezinde hem metabolik hem de vasküler/hipoksik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (Mizisin ve Powell, 2003; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008). Nöropatinin başlangıcında metabolik faktörler ön planda iken, DM süresi uzadıkça vasküler-iskemik bozukluğun da devreye girdiği rapor edilmiştir (Cameron ve ark., 2001; Wright ve Nukada, 1994).

Hiperglisemi nedeniyle sorbitol yolunun aşırı çalışmasının hücre içinde sorbitol birikmesine yol açtığı, bu birikim sonucunda da hücre içinde miyoinositol ve taurin'nin azaldığı bilinmektedir. Hücre içinde taurin ve miyoinositol'ün azalmasının ise, Na^+-K^+ATPaz pompasının aktivitesinin azalmasına ve sinir iletim hızının düşmesine yol açtığı bildirilmiştir (Çelebi ve ark., 2007). Akson içindeki enzim, nörotransmitter gibi maddelerin transportu da yavaşlamaktadır. İleri glikolizasyon son ürünlerinin birikimi, artmış oksidatif stres ve yağ asidi metabolizması bozukluğu da diyabetik polinöropati patogenezinde suçlanan metabolik faktörler arasındadır (Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008; Ziegler, 2008).

İskemik faktörler arasında, endotelyal disfonksiyonun özellikle Tip II DM'li hastalarda önemli olabileceği bildirilmiştir (Kilo ve ark., 2000). DM hastalarında kılcal damar bazal membranının kalınlaştığı, endotel hücrelerinin hipertrofiye olduğu ve bu durumun sinir içi oksijen basıncı ve kan akımını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca var olan eritrosit ve trombosit bozukluklarının da bu duruma katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (Çelebi ve ark., 2007; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

DN'nin gelişiminde otoimmün mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir. DN'de immün sistemin özgül olarak periferik sinirleri ve pankreası seçtiği ve immünolojik faktörlerin özellikle diyabetik otonomik nöropatilerde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Sharma ve ark, 2002). Bazı diyabetik polinöropatili olgularda sinirlerde lenfosit infiltrasyonunun olması immünolojik patogenezi desteklemektedir (Bozdemir, 2002). DN tedavisinde ön planda intravenöz (*i.v*) immünglobulin olmak üzere immünmodülatuar tedavilerin uygulanması gündeme gelmiştir (Çelebi ve ark., 2007).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

DM'de, sinirlerin onarımını ve rejenerasyonunu düzenleyen nörotrofik peptitlerin (sinir büyüme faktörü, beyin nörotrofik faktörü, nörotrofin-3, insülin benzeri büyüme faktörleri, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi) kaybının, periferal sinir onarımının bozulmasına neden olduğu bunun da DN gelişiminde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (Stevens ve ark., 1995; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

Diyabetik nöropati gelişiminde risk faktörleri

DN gelişimi ile ilişkili başlıca risk faktörleri aşağıda verilmiştir (Ertekin, 2006; Thomas ve Tomlinson, 1993; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008):

- Hipergliseminin süresi ve ciddiyeti (kötü glisemik kontrol)
- İleri yaş
- Eşlik eden kardiyovasküler hastalık
- Artmış trigliserid düzeyleri ve hiperkolesterolemi
- Hipoinsülinemi, hiperinsülinemi
- Albüminüri
- Yüksek vücut kitle indeksi
- Uzun boylu olmak
- Erkek cinsiyet
- Sigara kullanımı
- Aşırı alkol alımı
- Genetik faktörler

Diyabetik nöropatinin tedavisi

DN tedavisi dört ana başlık altında toparlanabilir (Singleton ve Smith, 2012);

- Hiperglisemi, insülin direnci ve metabolik sendroma eşlik eden obezite ve dislipidemi gibi diğer bozuklukların iyileştirilmesi için ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması
- Nöropatinin doğal seyrini değiştirmek üzere uygulanan farmakolojik tedavi
- Nöropatik ağrının semptomatik tedavisi
- Nöropatik komplikasyonları önleyici tedavi

Optimal glikoz kontrolünün nöropati gelişimini önlediği ya da oluşumunu geciktirdiği bilinmektedir (Maji, 2004). Semptomatik diyabetik polinöropatisi olan hastaların tedavisindeki ilk basamak stabil ve optimal glisemik kontrolu sağlamaktır (Amerikan Diyabet Birliği, 2005).

Tip I DM hastaları ile yapılan bir çalışmada, 10 yıl süre ile sıkı glisemik kontrol sağlandığında DN gelişiminin %60 oranında azalabildiği gösterilmiştir (Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu, 1995). Tip I DM hastaları ile yapılan diğer bir araştırmada ise HbA1c'deki %1'lik artışın, sinir iletiminde 1.3 $m.s^{-1}$'lik yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir (Amthor ve ark., 1994). 2012 yılında yayınlanan yeni bir çalışmada ise artmış glukoz kontrolünün klinik nöropati gelişimini anlamlı biçimde engellediği ve Tip I DM hastalarında görülen sinir iletimi ve vibrasyon eşiği anormalliklerini azalttığı rapor edilmiştir (Callaghan ve ark., 2012).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Artmış glukoz kontrolünün Tip II DM hastalarında da klinik nöropati insidansını azalttığı ancak bu değişimin istatistisel olarak anlamlı olmadığı (P=0.06) bildirilmiştir. Ancak, sıkı glukoz kontrolünün Tip II DM'li hastalarda sinir iletimi ve vibrasyon eşiği ile ilgili anormallikleri anlamlı biçimde düzelttiği belirlenmiştir (Callaghan ve ark., 2012). Diğer taraftan, artmış glukoz kontrolünün hastalarda şiddetli hipoglisemik atak riskini önemli ölçüde artırdığı dolayısıyla tedavide yarar/zarar oranının iyi değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (Callaghan ve ark., 2012).

Hastaların kan glukozu kontrollerinin sürekli yapılmasının, kan glukozunun dalgalı seyir göstermesinin önlenmesinin, HbA1c'nin 7'nin altında tutulmasının ve hiperinsülinizmden kaçınılmasının yanı sıra kolestrolün kontrolü, sigaranın bırakılıp alkolün azaltılması, obeziteden kaçınma ve ayak bakımının yapılması nöropati progresyonunu geciktirecek diğer önlemlerdir (Terzi ve ark., 2004).

PDN, somatik veya otonom sinirlerin diyabete bağlı olarak hasarlanması sonucunda tedavisi güç nöropatik ağrılara neden olabilmektedir (Boulton, 2007; Terzi ve ark., 2004). PDN'ye bağlı ağrı çeken hastaların %13'ünün ağrı yakınmalarını hekimlerine bildirmedikleri ve %39'unun da ağrı şikâyetleri ile ilgili herhangi bir tedavi görmedikleri bildirilmiştir (Daousi ve ark., 2004).

PDN hastaları genellikle spontan ağrı, hiperaljezi (hafif ağrılı uyaranlar ile şiddetli ağrı) ve allodini (hafif dokunuş gibi zararsız uyaranlar ile oluşan ağrı) de dâhil olmak üzere, anormal ağrı algısı yaşamaktadırlar. En yaygın nöropatik ağrı sendromlarından biri olan ağrılı PDN önce ayak parmakları, ayak ve alt bacak gibi alt ekstremitelerde görülmektedir. İlerleyen aşamalarda ekstremitelerin distal uçları da tutulabilmektedir. Hastalar yanıcı, zonklayıcı, kesici, elektrik şokuna benzeyen bir ağrı tarif etmektedirler. Ağrının şiddeti ve süresi bireysel farklılık göstermektedir. Hastalarda karıncalanma, kaşıntı, uyuşukluk ve yanma gibi disestezi ve paresteziler de görülebilmektedir. Ağrının şiddeti arttıkça, hastanın günlük işlevleri aksamakta ve yaşam kalitesi düşmektedir (Shi ve ark., 2012). Ağrı ısrarlı olduğunda hastada sekonder depresyon gelişebilmektedir (Terzi ve ark., 2004).

PDN'ye bağlı ağrı, ani metabolik değişiklikleri (diyabetik ketoasidoz veya glisemik kontrolde düzelme) takiben ortaya çıkmış ise, diyabet süresi kısa ise veya öncesinde belirgin kilo kaybı olmuşsa kendiliğinden düzelebilmektedir (Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

Parestezi, hissizlik, nöropatik ağrı gibi PDN belirtilerinin farmakolojik tedavisi semptomatiktir. Farmakoterapiye en düşük dozla başlanmalı ve etkin doza kadar artırılmalıdır (Terzi ve ark., 2004; Ziegler, 2008).

Amerikan Diyabet Birliği'nin semptomatik diyabetik polinöropati tedavisi için önerdiği algoritma aşağıda verilmiştir (Amerikan Diyabet Birliği, 2005)

- Diyabet dışı etiyolojilerin dışlanması
- Glisemik kontrolün sağlanması
- Antidepresan ilaçlar (duloksetin, amitriptilin, imipramin gibi)
- Antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin gibi)
- Alfa-lipoik asit
- Opioid veya opioid benzeri ilaçlar (tramadol gibi)

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

- Ağrı kliniğine sevk

Antidepresan ilaçlar

Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TSA) ağrılı PDN tedavisinde ilk seçim ilaç grubudur. Bu gruptan tersiyer amin yapısı taşıyan TSA'ların, sekonder amin yapısındakilerden daha etkin olduğu bildirilmiştir. TSA'ların, nöropatik ağrı tedavisinde selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinden (SSRI) daha etkili oldukları ancak yan etki profillerinin daha kötü olduğu rapor edilmiştir (Teng ve Mekhail, 2003; Ziegler, 2008).

TSA'ların ağrının santral algısını değiştirerek etki gösterdikleri ileri sürülmüştür. Ağrı için depresyon tedavisine göre daha düşük dozlarda kullanıldıkları ve etkilerinin 6 hafta içerisinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ağrılı PDN'nin semptomatik tedavisi için en sık reçete edilenler amitriptilin, nortriptilin ve desipramin'dir (Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

Amitriptilin vücutta aktif metaboliti olan nortriptiline metababolize olan trisiklik yapılı bir antidepresandır. Depresyon, nöropatik kökenli ağrı, dikkat yoksunluğu ile belirgin hiperaktivite bozukluğu, çocuklarda görülen fonksiyonel enürezis, panik krizleri, fobi ve yeme ile ilgili bazı bozukluklar bu ilacın başlıca endikasyonlarıdır (RxMediaPharma®, 2012). Ağrılı PDN için günlük tedavi dozu 25-100 $mg.kg^{-1}$ olarak bildirilmiştir (Bril, 2012).

TSA ilaçların prototipi olarak kabul edilen imipramin ise vücutta ayrı bir ilaç olarak kullanılan desipramin'e metabolize edilmektedir. Depresyon, noktürnal enürezis, 6 yaşın üzerindeki çocuklarda görülen dikkat bozukluğu hastalığı, yeme bozuklukları, panik veya fobik bozukluklar ve nörojenik ağrı tedavileri imipraminin başlıca endikasyonlarıdır (RxMediaPharma®, 2012). İmipramin'nin ağrılı PDN için günlük tedavi dozu 25-75 $mg.kg^{-1}$ olarak bildirilmiştir (Amerikan Diyabet Birliği, 2010).

Duloksetin

Duloksetin selektif serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörü (dual inhibitör) bir antidepresandır. Duloksetin'in depresyon tedavisinin yanı sıra depresyonla ilişkili ağrılı fiziksel semptomlarda da iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Duloksetin (Cymbalta®) Şubat 2007'de yetişkinlerde jeneralize anksiyete bozukluğu tedavisi için onaylanmıştır.

Duloksetin özgül olarak sadece PDN endikasyonunda kullanılmak üzere onaylanan ilk ilaçtır. FDA duloksetin'i öncelikli inceleme süreci sonunda Eylül 2004'te PDN ile ilişkili ağrının yönetiminde kullanılmak üzere onaylamıştır (RxMediaPharma®, 2012).

Ağrıda düzelmenin tedavinin ilk haftası gibi erken dönemde ortaya çıktığı ve ilacın gece ağrıları üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Duloksetin günlük 60-120 mg dozlarında etkilidir ancak 60 mg'ın daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (Amerikan Diyabet Birliği, 2010; Bril, 2012; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

Duloksetin Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 1 Ağustos 2007 tarihinde onaylanmıştır (RxMediaPharma®, 2012).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Venlafaksin

Venlafaksin de duloksetin gibi hem serotonin hem de noradrenalin geri-alımını inhibe eden dual inhibitör etkili bir ilaçtır. Depresyonun (melankoli), anksiyete bozukluklarının ve hormon replasmanı uygulanamayan hastalardaki sıcak basmalarının tedavisi bu ilacın başlıca endikasyonlarıdır (RxMediaPharma®, 2012).

Konvansiyonel tablet formundaki venlafaksin preparatı Efexor® Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 22 Nisan 1996'da onaylanmıştır. Geciktirilmiş salımlı preparatı Efexor® XR 75 mg ve 150 mg 13 Nisan 2008'de onaylanmıştır (RxMediaPharma®, 2012).

Venlafaksin'in ağrılı PDN için günlük tedavi dozu 75-225 $mg.kg^{-1}$ olarak bildirilmiştir (Bril, 2012).

Bupropiyon

Bupropiyon yaygın olarak sigara bağımlılığına karşı kullanılmakta olan bir ilaçtır. Diğer antidepresanlarla karşılaştırıldığında nöbet oluşturma potansiyelinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bupropion onaylı endikasyonları olmamasına rağmen dikkat eksikliği bozukluğu ve nöropatik ağrı dâhil nörolojik/psikolojik bozukluklarda da kullanılmaktadır (RxMediaPharma®, 2012).

Antikonvülzan ilaçlar

Pregabalin

Pregabalin (Lyrica®) kimyasal olarak ve yapıca gabapentine benzeyen antiepileptik, analjezik ve anksiyolitik etkili bir ilaçtır. Pregabalin'in glutamat, P maddesi ve kalsitonin gen ilişkili peptit gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını inhibe ettiği rapor edilmiştir (RxMediaPharma®, 2012).

Plasebo kontrollü araştırmalar bu ilacın postherpatik nevralji ve ağrılı DN tedavisinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Pregabalin Avrupa Komisyonu tarafından Temmuz 2004'te periferik nöropatik ağrı ve kısmi nöbetlerin yardımcı tedavisi için; FDA tarafından ise 31 Aralık 2004'te PDN ve postherpetik nevraljiye bağlı nöropatik ağrının tedavisi için onaylanmıştır. Pregabalin'in doza bağlı sersemlik ve baş dönmesi gibi istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki yan etkilerinin kullanılmasını sınırlayabileceği bildirilmiştir (RxMediaPharma®, 2012).

Pregabalin'in ağrılı PDN için günlük tedavi dozu 300–600 $mg.kg^{-1}$ olarak bildirilmiştir (Bril, 2012). Ağrıda düzelmenin, tedavinin ilk haftası gibi erken dönemde ortaya çıktığı bildirilmiştir (Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

Gabapentin

Gama-aminobütirik asit analogu bir ilaç olan gabapentin sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerin eşlik ettiği ya da bu tip nöbetlerin görülmediği parsiyel nöbetlerin tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılan bir antikonvülzandır. Kısa bir süre önce ağrılı nöropatilerin tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Gabapentin amiyotropik lateral sklerozis tedavisi için orfan ilaç olarak tanımlanmıştır (RxMediaPharma®, 2012).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Gabapentinin ağrılı PDN için günlük tedavi dozu 300-1200 mg t.i.d. olarak bildirilmiştir (Amerikan Diyabet Birliği, 2010). Gabapentin diğer pek çok antikonvülzan ajandan daha az yan etkiye sahiptir ve kan testleri ile izlem gerektirmez (Jackson, 2006).

Karbamazepin

Karbamazepin basit veya karmaşık kısmi nöbetlerin ve tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanılan antikonvülzan bir ilaçtır. Manik-depresif hastalık ve şiddetli saldırganlık durumları gibi belirli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de etkili bulunmuştur. Karbamazepin trigeminus nevraljisi gibi nörolojik kökenli ağrıların tedavisinde de etkilidir. Ağrı tedavisindeki temel mekanizmasının trigeminal çekirdekteki sinaptik aşırımı bloke etmesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (RxMediaPharma®, 2012). Karbamazepin'in ağrılı PDN için günlük tedavi dozu 200-400 mg t.i.d. olarak bildirilmiştir (Amerikan Diyabet Birliği, 2010)

Fenitoin

Tonik-klonik (grand mal) nöbetlerin profilaksisi ve karmaşık semptomlar gösteren kısmi nöbetlerin (psikomotor nöbetler) kontrol altına alınmasında endike olan bir antikonvülzandır. Etkinliği sorgulanmasına karşın, DN ve dijitalis kaynaklı aritmiler de dâhil diğer birçok durumda da kullanılmaktadır (RxMediaPharma®, 2012).

Hem karbamazepin hem de fenitoin serum seviyelerinin izlenmesini gerektiren geniş yan etki profillerine sahiptirler (Jackson, 2006).

Topiramat

Topiramat kısmi ve tonik-klonik nöbetlerin ve Lennox-Gastaut sendromunun tedavisinde kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Diğer antiepileptik ilaçlar nöbet eşiğini yükselterek etki gösterirken, topiramat'ın nöbetlerin yayılmasını bloke ederek etkili olduğu bildirilmiştir. Etki süresi uzun ve terapötik penceresi dar bir ilaçtır (RxMediaPharma®, 2012).

Alfa-lipoik asit

Alfa-lipoik asit karaciğer ve mayalarda bulunan orta zincirli bir yağ asididir. Bitkiler, mikroorganizmalar ve hayvansal dokularda koenzim olarak işlev görür. Etkili bir antioksidandır (RxMediaPharma®, 2012).

Lipoik asidin, glukoz transportörü GLUT4'ün hücre membranında toplanmasını sağlayarak glukozun hücresel alımını artırdığı hücre kültürü deneylerinde gösterilmiştir. Bu özelliği nedeniyle diyabette yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer yandan, alfa-lipoik asitin endonöral kan akımını zenginleştirdiği, glutatyonun fizyolojik antioksidan düzeyini artırdığı ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikallerini azalttığı gösterilmiştir. Bu deneysel bulgular alfa-lipoik asitin periferal sinirlerin fonksiyonlarını düzeltilebileceğine işaret etmektedir. Bu etkisi klinik araştırmalarda da gösterilmiştir (RxMediaPharma®, 2012).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Danışma Komisyonu tarafından 7 Mart 2007 tarihinde açıklanan karar uyarınca alfa-lipoik asit içeren 600 mg'lık oral farmasötik şekillerin reçeteli ilaç olarak DN

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

endikasyonu için ruhsatlandırılması uygun bulunmuştur (RxMediaPharma®, 2012). Daha yüksek dozlarda yan etkiler (bulantı, kusma, vertigo) artarken, etkinliğin değişmediği bildirilmiştir (Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

Opioidler

Tramadol

Tramadol dual etki mekanizmasına sahip santral etkili analjezik bir ilaçtır (RxMediaPharma®, 2012). Tramadol noradrenalin ve serotoninin geri-alımını inhibe etmektedir. μ opioid reseptör alt-tipine de zayıf şekilde bağlanarak ağrıyı ileten uyarıların beyine iletilmesini bloke eder. Ağrılı PDN tedavisi için tedaviye günlük 50 mg dozla başlanmalı ve doz her 3-5 günde bir 50 mg arttırılmalıdır. Doz hızlı arttırılırsa yan etkiler de artmaktadır. Etkin günlük doz 100-400 mg'dır ve dörde bölünerek verilmelidir (Jackson, 2006).

Kapsaisin

Kapsaisin *Capsicum annuum* L. (Solanaceae) 'nin meyvalarından elde edilen analjezik etkili bir maddedir. Analjezik etkisini ağrı impulslarının periferden santral sinir sistemine (SSS) taşınmasında görev yapan esas kimyasal mediyatör olan P maddesinin, periferik duyusal nöronlarda tüketilmesini sağlayarak ve yeniden birikimine engel olarak göstermektedir. Kapsaisin cilde topikal olarak uygulanır (RxMediaPharma®, 2012). Kapsaisin kremin ağrılı PDN için günlük tedavi dozu %0.025–0.075 t.i.d.-q.i.d. olarak bildirilmiştir (Amerikan Diyabet Birliği, 2010). Etkisi uygulandıktan sonra 4-6 saat kadar devam etmektedir. Ağrı çoğunlukla tedavinin başlamasından 2 hafta sonra kaybolmaya başlar. Maksimum etkisi 4-6 haftalık bir tedavi süresinden önce görülmez (RxMediaPharma®, 2012).

Kapsaisin çoğunlukla artrit, hafif ağrı olguları, kas ve eklem ağrılarının semptomatik tedavisi için reçetesiz satılan preparatların bileşimine girer. Herpes zoster (zona)'e, ağrılı diyabetik nöropati ve nörojenik tipteki diğer ağrıların tedavisinde de endikedir (RxMediaPharma®, 2012).

Lidokain

Yaygın olarak kullanılan antiaritmik ve lokal anestezik bir ilaçtır (RxMediaPharma®, 2012).

Pentoksifilin

Dimetilksantin türevi bir ilaçtır. Kafein ve teofilinden farklı olarak, periferik vasküler hastalıkların semptomatik tedavisinde yararlı olan hematolojik etkileri vardır. Vazodilatör etkilidir. Kanda önemli bazı reolojik etkiler gösterir. Pentoksifilin akut ve kronik serebrovasküler yetmezliğin kontrolü, orak hücreli anemi ve ağrılı diyabetik nefropati tedavisinde kullanılmaktadır (RxMediaPharma®, 2012).

Meksiletin

Meksiletin lidokain ve tokainid'e benzeyen lokal anestezik tipi antiaritmik bir ilaçtır. DN ile ilişkili ağrının tedavisinde de başarıyla kullanılmaktadır (RxMediaPharma®, 2012).

PDN'ye bağlı ağrının giderilmesi amacıyla isosorbid, asetil L-karnitin ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar da kullanılabilmektedir (Jackson, 2006; Terzi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

ve ark., 2004; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008; Yuen ve ark., 2002). Farmakoterapinin dışında nöronal blokaj (Abram, 2000), nörostimülasyon (Guastella ve ark., 2008; Stojanovic, 2001), sinir destrüksiyonu (Guastella ve ark., 2008) ağrı tedavisinde kullanılan diğer yöntemlerdendir.

Antidepresan İlaçların Kan Glukozu Üzerine Etkileri

Duygu-durum bozukluklarının ve nöropatik ağrının tedavisi için kullanılan çeşitli antidepresan ilaçların hastaların kan glukoz seviyelerini etkilediği ve diyabetik hastalarda glisemik kontrolün bozulmasına neden olabildiği uzun zaman önce fark edilmiştir. Örneğin, 1983 yılında Shirivastava ve Edwards adlı araştırmacılar imipramin tedavisine bağlı olarak gelişen bir hipoglisemi olgusu bildirmişlerdir (Shrivastava ve Edwards, 1983). 1994 yılında ise Zogno ve arkadaşları gliburid ve fenformin tedavisi alan bir hastada maprotilin kullanımına bağlı olarak gelişen bir hipoglisemi tablosu bildirmiştir (Zogno ve ark., 1994). Birkaç yıl sonra, Isotani ve Kameoka tarafından rapor edilen diğer bir olgu sunumu çalışmasında da, 39 yaşında diyabetik bir hastaya depresyonu nedeni ile başlanan maprotilin'nin hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Maprotilin uygulaması süresince hastanın gereksinim duyduğu insülin dozunun azaldığını bildiren araştırmacılar, maprotilinin söz konusu hipoglisemik etkisinin insülin salınımını artırması ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Isotani ve Kameoka, 1999). Lustman ve arkadaşları tarafından 2000 yılında Tip I ve Tip II DM'li 27 depresif hasta ile yapılan randomize çift körlü plasebo-kontrollü bir çalışmada fluoksetin'in depresif semptomları tedavi etmekte başarılı olduğu ve hatta kan glukozunu düşürücü etkinliği olabileceği ileri sürülmüştür (Lustman ve ark., 2000).

Antidepresanların kan glukozu üzerine etkisini bildiren çalışmalar bazen de antidepresan kullanımına bağlı hiperglisemi oluşumuna işaret etmiştir. Örneğin, Lustman ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılan bir çalışmada, TSA bir ilaç olan nortriptilin'in depresyon belirtilerini hafiflettiği ancak hastalarda hiperglisemiye neden olduğu bildirilmiştir (Lustman ve ark., 1997).

Antidepresanların glisemik kontrol üzerine etkisinin olmadığını bildiren raporlar da mevcuttur. Örneğin, Khazaie ve arkadaşları tarafından 2006-2007 yılları arasında, İran'da, major depresyonlu 40 Tip II diyabet hastası ile yapılan bir çalışmada, SSRI ilaçlar olan fluoksetin ve sitalopramın söz konusu hastalarda glisemik kontrolü bozmadan depresyon belirtilerini hafiflettiği ileri sürülmüştür (Khazaie ve ark., 2011).

McIntyre ve arkadaşları tarafından klinik bulguların derlendiği bir çalışmada, fluoksetin gibi bazı serotonerjik antidepresanların, hiperglisemiyi azalttığı, glukoz homeostazisini normalize ettiği ve insülin duyarlılığını arttırdığı; desipramin gibi bazı noradrenerjik antidepresanların ise tam tersi etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Duloksetin ve venlafaksin gibi dual-mekanizmalı antidepresanların glukoz homeostazını değiştirmedikleri bildirilmiştir. Fenelzin gibi nonselektif hidrazin monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ise hipoglisemi ve glukoz atılım hızında artış ile ilişkilendirilmiştir (McIntyre ve ark., 2006).

Son yıllarda, antidepresan kullanımını artmış DM riski ile ilişkilendiren raporlara rastlanmaktadır. 1 Ocak 1990-30 Haziran 2005 tarihleri arasında, en az bir antidepresan reçetelenen 165.958 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında, TSA ya da SSRI ilaçların orta-yüksek günlük dozda uzun dönem kullanımının diyabet

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

riskinde %84 artışa neden olduğu belirlenmiştir. Bu ilaçların düşük dozda kısa süre kullanımının risk doğurmadığı belirlenmiştir. MAOI'lerin ve bupropiyon, reboksetin, venlafaksin, nefazodon, trazodon ve mirtazapin gibi ilaçların kullanımının da diyabet riskini %80 oranında artırdığı saptanmıştır (Andersohn ve ark., 2009). Kivimäki ve arkadaşları tarafından 151,347 hasta ile yapılan diğer bir çalışmanın sonuçları da bu çalışmayı destekler niteliktedir. 2010 yılında yayınlanan bu kohort çalışmasında TSA ya da SSRI'lar ile yüksek dozda uzun dönem tedavinin Tip II DM riskini artırdığı bildirilmiştir (Kivimäki ve ark., 2010).

Hennings ve arkadaşları tarafından klinik bulguların derlendiği güncel bir çalışmada hidrazin tipi MAOI ve SSRI ilaçların glukoz homeostazisi üzerinde yararlı etkileri olduğuna ilişkin bulgulara ulaşılmıştır. Diğer yandan, noradrenejik nörotransmisyonu artıran ilaçların glukoz toleransını bozabilecekleri ileri sürülmüştür (Hennings ve ark., 2012)

Antidepresan ilaçların doğrudan kan glukoz düzeylerini etkileyebildiği gibi hipoglisemik ajanlar ile etkileşime de girebildiği bildirilmiştir (Gomez ve ark., 2001).

Mianserin

Mianserin 1966 yılında bulunmuş olan ve 1976 yılından beri kullanılan tetrasiklik yapılı bir bileşiktir (Coppen ve ark., 1976). Antidepresan, anksiyolitik ve uyku düzenleyici etkinliğe sahiptir. Mianserin'in obsesif-kompulsif semptomların tedavisinde klomipramin kadar etkili olduğu ileri sürülmüştür (Bekaroğlu ve ark., 1993).

Mianserin'in etki mekanizması

Mianserin TSA'lardan hem kimyasal yapısı hem de farmakolojik profili açısından farklılık göstermektedir. Mianserin serotoninin nöronal geri alımını etkilemezken, noradrenalinin nöronal geri alımını zayıf biçimde inhibe etmektedir (Marshall, 1983). Ayrıca, mianserin'in kolinerjik muskarinik reseptörlere düşük afinite gösterirken; 5-HT_2 serotonerjik, H_1 histaminerjik ve α_2-adrenerjik reseptörleri yüksek afinite ile bloke ettiği belirlenmiştir (Peroutka ve Snyder, 1981; Richelson ve Nelson, 1984). Mianserin'in antidepresan etkisinin presinaptik, oto- ve hetero-α_2-adrenoreseptörlerin blokajı sonucu noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyondaki artış ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Marshall, 1983; Pinder, 1985).

Mianserin'in farmakokinetiği

Mianserin gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olur ve 3 saat içinde doruk plazma düzeylerine ulaşır. Plazma yarı ömrü bifaziktir, terminal fazın süresi 6-40 saat arasında değişir. Günde tek doz verilerek kullanılmaya elverişlidir. Kararlı durum plazma düzeylerine 6 günde erişilir (RxMediaPharma®, 2012).

Mianserin vücutta geniş ölçüde dağılıma uğrar ve plazma proteinlerine %95 oranında bağlanır. Demetilasyon, oksidasyon ve takiben konjugasyon başlıca biyotransformasyon yollarıdır. Desmetilmianserin ve 8-hidroksimianserin farmakolojik olarak aktif metabolitleridir. Karaciğerden geçişte önemli ölçüde ilk

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

geçiş etkisine uğradığından biyoyararlanımı yaklaşık %20'dir (RxMediaPharma®, 2012).

Mianserin renal yoldan elimine olur. İdrarda neredeyse tümüyle serbest veya konjuge formdaki metabolitleri halinde atılır; bir miktar feçeste de bulunur. Mianserin'in 7-9 gün içinde tamamen vücuttan atıldığı bildirilmiştir (RxMediaPharma®, 2012).

Mianserin'in yan etki profili

Mianserin yaşlı ve kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda bile iyi tolere edilen bir ilaçtır. Terapötik olarak etkili dozlarda hemen hemen hiç antikolinerjik etkisi yoktur ve kardiyovasküler sistemde pratik olarak bir etki göstermez. Mianserin tedavisinin ağız kuruluğu, konstipasyon gibi TSA kullanımına bağlı bazı semptomların şiddetinde ve sıklığında genellikle bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir (RxMediaPharma®, 2012).

Mianserin tedavisine bağlı olarak görülen yan etkiler kan diskrazileri, konvülsiyon, hipomani, hipotansiyon, karaciğer fonksiyon bozuklukları, artralji, ödem, hiperkinezi ve ekzantema olarak sıralanabilir. Bunların yanı sıra mianserin tedavisi esnasında kendisini genellikle granülositopeni ya da agranülositoz ile gösteren kemik iliği depresyonu; kilo artışı ve birkaç izole olguda ilk dozdan sonra bradikardi rapor edilmiştir. Tedavinin başlangıcında görülen uyuklama halinin tedavinin sürdürülmesiyle azaldığı bildirilmiştir (RxMediaPharma®, 2012).

Mianserin'in diğer antidepresanlar gibi bipolar depresif hastalığı olan duyarlı kişilerde hipomaniyi uyarabileceği ve trisiklik ilaçlar gibi prokonvülzif etkinlik gösterebileceği bilinmektedir (RxMediaPharma®, 2012).

Mianserin mani ve ağır karaciğer hastalığında kontendikedir (RxMediaPharma®, 2012).

Mianserin'in ilaç etkileşimleri

Mianserin'in ilaç etkileşimleri aşağıda verilmiştir (RxMediaPharma®, 2012);

- Mianserin, alkolün SSS üzerindeki etkisini güçlendirebileceğinden tedavi sırasında alkol alınması uygun değildir.
- Mianserin'in MAOI'lere özgü önlemlerin alınması şartıyla MAOI'ler ile birlikte kullanılabileceği bildirilmiştir.
- Mianserin'in betanidin, klonidin, metildopa, guanetidin ya da propranolol (yalnız veya hidralazin ile birlikte) ile etkileşmemektedir. Yine de mianserin ile birlikte antihipertansif ilaç kullanan hastaların kan basıncının dikkatle izlenmesi uygundur.
- Diğer antidepresan ilaçlar gibi mianserin de varfarin gibi kumarin türevlerinin metabolizmasını etkileyebileceğinden hastanın yakından izlenmesi gerekir.

Dozlam

Erişkinlerde dozaj bireye göre belirlenmelidir. Önerilen günlük başlangıç dozu 30 mg'dır. Optimal klinik cevap almak için doz birkaç gün arayla yavaş yavaş artırılır. Genellikle etkili günlük doz 60-90 mg arasındadır. Yaşlılarda, erişkinler

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

için yeterli dozun altındaki dozlar da tatmin edici bir klinik yanıt için yeterli olabilir. Yeterli klinik deneyim olmadığı için çocukların mianserin ile tedavisi önerilmemektedir (RxMediaPharma®, 2012).

Günlük doz, gün içinde bölünerek ya da tercihen geceleri tek doz halinde uygulanabilir. Yeterli dozun uygulanması halinde 2-4 hafta içinde tedaviye olumlu yanıt alınması gerekir. Yetersiz cevap alınması halinde doz artırılabilir. Takip eden 2-4 hafta içinde de herhangi bir yanıt alınamıyorsa tedavi kesilmelidir. Klinik düzelme gerçekleştikten sonra da antidepresan tedavisine 4-6 ay devam edilmesi önerilir. Mianserin'in aniden kesilmesi nadir olarak çekilme semptomlarına neden olabilir (RxMediaPharma®, 2012).

Hayvan deneyleri ve insana ait sınırlı sayıdaki veri mianserin'e bağlı fetal ve neonatal bir zararın olmadığına işaret etmektedir. Mianserin anne sütü ile çok az miktarda atılmaktadır. Bu olumlu bulgulara rağmen, mianserin kullanımının yararları, fetusa ve yeni doğana olabilecek zararlar göz önünde tutularak değerlendirilmelidir (RxMediaPharma®, 2012).

Doz aşımı

Doz aşımına bağlı akut semptomlar genellikle uzamış sedasyondan ibarettir. Kardiyak aritmiler, konvülsiyonlar, şiddetli hipotansiyon ve solunum depresyonu nadir olarak görülür. Mianserin'in özgül antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi gastrik lavaj ile yaşamsal fonksiyonların uygun semptomatik ve destek tedavisinden oluşur (RxMediaPharma®, 2012).

Yukarıda sözü edilen literatür bilgilerinin ışığında, mianserin'in antidepresan bir ilaç olarak, bir yandan glukoz metabolizmasını/glisemik kontrolü etkileme, diğer yandan da nöropatik ağrı gibi kronik nitelikli ağrıların tedavisi için antinosiseptif aktivite gösterme potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir.

Yaptığımız literatür taramalarında mianserin'in sağlıklı ya da hasta deneklerde glukoz metabolizması ya da glukoz toleransı üzerine etkisine ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Diğer yandan mianserin'in antinosiseptif etki potansiyelini destekleyen bazı pre-klinik çalışmalara ulaşılmıştır. Örneğin, mianserin uygulamasının metamizol'ün, indometazin'in (Pakulska ve Czarnecka, 2002) ve çeşitli opioid agonistlerin analjezik etkilerini (Schreiber ve ark., 1998) potansiyelize ettiği bildirilmiştir. Mianserin'in tek başına uygulandığında santral ve/veya periferik analjezik etkinlik gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Pakulska ve Czarnecka, 2002; Schreiber ve ark., 1998; Takahashi ve Paz, 1987; Torres ve ark., 1995). Bu ilacın analjezik etkisine μ ve κ-1 opioid reseptör alt-tiplerinin aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Schreiber ve ark., 1998).

Bu tez çalışması ile subakut mianserin uygulamasının normoglisemik ve diyabetik sıçanlardaki kan glukoz seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Mianserin'in analjezik etki potansiyeline ilişkin literatür bilgileri temel alınarak, bu ilacın diyabetik hayvanlarda gelişen diyabetik nöropatik ağrının tedavisindeki olası etkinliğinin de araştırılması planlanmıştır.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

GEREÇLER

Deney Hayvanları

Çalışmalarda aynı yaşta 250-300g ağırlığında erkek Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan hayvanlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde (ışıklar 8^{00}-20^{00} arasında açılmaktadır), 24 ± 1^{o}C sıcaklıktaki iyi havalandırılan odalarda bulundurulmuş ve standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir.

Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Streptozotosin (STZ)	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Mianserin hidroklorür	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Metformin hidroklorür	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Pregabalin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Morfin sülfat	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Nalokson hidroklorür	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Sitrik asit	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Trisodyum sitrat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Serum Fizyolojik	(Adeka, Samsun, Türkiye)
Etanol	(Merck, Darmstadt, Almanya)

Kullanılan Cihazlar

Metabolik kafes seti	(Ugo-basile, 41700, Verase, İtalya)
Randal-Sellito test cihazı	(Ugo-basile, 37215, prob tip ¼ 1 mm Verase, İtalya)
Dinamik Plantar Aesthesiometer	(Ugo-basile, 37450, Verase, İtalya)
Hargreaves Test Sistemi	(Ugo-basile, 37370, Verase, İtalya)
Soğuk/Sıcak Plaka Test cihazı	(Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya)
Aktivite kafesi	(Ugo-basile, 7420, Verase, İtalya)
Glukotrend®	(Roche, Basel, İsviçre)
Hassas terazi	(Ohaus E 12140, İsviçre)
Kronometre	
Klamp	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

YÖNTEMLER

Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Diyabet oluşturulacak sıçan grupları bir gece aç bırakıldıktan sonra kuyruk venlerinin içine 50 $mg.kg^{-1}$ tek doz STZ uygulanmıştır (Pospisilik ve ark., 2003). Uygulanan STZ, pH=4.5, 0.1 M sitrat tamponu içerisinde hazırlanmıştır. STZ enjeksiyonundan sonra hiperinsülinemiyi ve hipoglisemik şoku azaltmak ve/veya önlemek amacıyla sıçanların bulunduğu kafeslere 5 $mmol.l^{-1}$ glukoz solüsyonu içeren suluklar yerleştirilmiştir (Skalska ve ark., 2008). Enjeksiyon yapıldıktan 72 saat sonra alınan kan örneklerinden Glukotrend® (Roche, Basel, İsviçre) ile kan şekeri ölçümleri yapılmıştır. Kan glukoz düzeyi 300 $mg.dl^{-1}$ üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir. Diyabetik sıçanların kontrolü olarak kullanılan tüm sağlıklı sıçanlara *i.v.* olarak aynı hacimde sitrat tamponu enjekte edilmiştir (Can ve ark., 2011a).

Diyabet oluşturulan deney hayvanlarında periferik nöropati gelişimi için 4 hafta süre ile beklenmiştir (Yan ve ark., 2012).

Deney Gruplarının Oluşturulması

Akut antinosiseptif etkinliğin değerlendirildiği testler için gruplar şu şekilde oluşturulmuştur;

Kontrol grubu	:	Serum fizyolojik uygulanan grup
Morfin grubu	:	10 $mg.kg^{-1}$ (Silva ve ark., 2003) tek doz morfin uygulanan grup
Nalokson+Morfin grubu	:	10 $mg.kg^{-1}$ tek doz morfin uygulamasından 30 dakika önce 1 $mg.kg^{-1}$ dozunda nalokson (Pini ve ark., 1997) uygulanan grup
MNS-30 grubu	:	30 $mg.kg^{-1}$ tek doz mianserin (Cryan ve Lucki, 2000; Drenska ve ark., 2008) uygulanan grup
Nalokson+ MNS-30 grubu	:	30 $mg.kg^{-1}$ tek doz mianserin uygulamasından 30 dakika önce 1 $mg.kg^{-1}$ dozunda nalokson uygulanan grup
MNS-45 grubu	:	45 $mg.kg^{-1}$ tek doz mianserin uygulanan grup

Subakut uygulama yapılan normoglisemik deney grupları ise aşağıdaki biçimde oluşturulmuştur:

Kontrol grubu	:	14 gün süre ile serum fizyolojik uygulanan grup
MNS-30 grubu	:	14 gün süre ile 30 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanan grup
MNS-45 grubu	:	14 gün süre ile 45 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanan grup

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Subakut uygulama yapılan diyabetik deney grupları ise aşağıdaki biçimde oluşturulmuştur:

Kontrol (Normoglisemik) grubu	:	*İ.v* sitrat tamponu enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile serum fizyolojik uygulanan grup
DM grubu		*İ.v* STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile serum fizyolojik uygulanan grup
Metformin+DM grubu	:	*İ.v* STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile günde iki kez 500 $mg.kg^{-1}$ metformin (Ong ve ark., 2011) uygulanan grup
MNS-30+DM grubu	:	*İ.v* STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile 30 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanan grup
MNS-45+DM grubu	:	*İ.v* STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile 45 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanan grup
Pregabalin+DM grubu	:	*İ.v* STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile 10 $mg.kg^{-1}$ pregabalin (Field ve ark., 1999; Thiagarajan ve ark., 2012; Yamamoto ve ark., 2009) uygulanan grup

Morfin ve nalokson uygulamaları intraperitonal (*i.p*) mianserin, metformin ve pregabalin uygulamaları oral (*p.o*) yoldan yapılmıştır. Her bir deney grubu 7 adet sıçandan oluşmaktadır.

Deney Hayvanlarının Kan Glukoz Düzeylerinin İzlenmesi

Açlık kan glukozunun ölçümü

Hayvanların açlık kan glukoz düzeyleri, 12 saat açlıktan sonra kuyruk veninden alınan kandan Glukotrend® cihazı yardımıyla ölçülmüştür.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT)

OGTT, gece boyunca aç bırakılmış sıçanlara uygulanmıştır. Sıçanların glukoz yüklemesi yapılmadan önceki (0. dakika) kan glukoz seviyeleri kuyruk venlerinden alınan kandan Glukotrend® cihazı yardımıyla ölçülmüştür. Daha sonra, sıçanlara 2 $g.kg^{-1}$ glukoz solüsyonu oral gavaj ile uygulanmıştır. Glukoz yüklemesinden 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra kan glukoz seviyeleri tekrar ölçülerek kaydedilmiştir (Vijayaraghavan ve ark., 2012).

Metabolik Kafes Ölçümleri

Kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlar deney süresi boyunca metabolik kafeslerde tutulmuş ve aşağıdaki parametreler ölçülmüştür.

a. Günlük su tüketimi
b. Günlük idrar atılımı
c. Günlük yem tüketimi
d. Günlük dışkı miktarları

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Metabolik kafes ölçümleri her gün aynı saate yapılmıştır. Sıçanların vücut ağırlığı ölçümleri ise deney süresince haftada bir kez yapılmıştır.

Spontan Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi

Aktivite kafesi deneyleri

Aktivite kafesi (Ugo-basile, 7420, Verase, İtalya), hayvanların spontan lokomotor aktivitelerini ölçmekte kullanılan, 40x40x31 cm boyutlarında saydam, pleksiglas bir cihazdır. Cihazın karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınları üretmekte ve hayvan yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri ile fotosellere uzanan IR ışık demetlerini kesintiye uğratmaktadır. Bu ışınlarda oluşan kesintiler de cihaz tarafından kaydedilmektedir. Bu çalışma için ölçüm süresi 10 dakika olarak belirlenmiştir ve bu süre boyunca hayvanların yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktiviteleri cihaz yardımıyla kaydedilmiştir (Can ve ark., 2011b, 2012; Pirondi ve ark., 2005).

Ağrı Deneyleri

Akut ağrının değerlendirilmesi

Kuyruk sıkıştırma testi

Kuyruk sıkıştırma testi, hayvanların mekanik ağrılı uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir testtir. Bu test için Bianchi ve Franceschini'nin önerdiği yöntem kullanılmıştır (Bianchi ve Franceschini, 1954). Sıçanların kuyruğun ucundan yaklaşık 5-10 cm mesafeye klamp takılmış ve hayvanın dönerek klampi ısırdığı süre kronometre ile ölçülmüştür. Doku hasarını önlemek amacıyla ölçüm sınırı 90 s olarak belirlenmiştir (Cannon ve Hough, 2005).

Sıcak plaka (55±1^{o}C) testi

Sıcak plaka testi, hayvanların termal ağrılı ağrılı uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir testtir (Woolfe ve MacDonald, 1944). Bu test, sıcaklığı 55±1.0^{o}C 'ye ayarlanmış alüminyum bir plakanın (Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya) üzerine konulan hayvanların, ayaklarını yalamaya başlama ve/veya zıplama sürelerinin kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. Reaksiyon süresindeki uzama antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmiştir. Doku hasarını önlemek amacıyla uyarı maksimum 40 s süre ile uygulanmıştır (Burke ve ark., 2010).

Kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testlerinden elde edilen veriler aşağıda verilen eşitlik kullanılarak maksimum olası etkinin (maximum possible effect, MPE) yüzdesi olarak ifade edilmiştir;

$$\%\text{MPE} = \frac{(\text{uygulama sonrası süre} - \text{uygulama öncesi süre})}{(\text{cut} - \text{off süresi} - \text{uygulama öncesi süre})} \times 100$$

Mekanik hiperaljezinin değerlendirilmesi

Randal-Sellito testi

Mekanik hiperaljezi sıçanların arka pençelerinin dorsal kısımlarına artan şiddette basınç uyaranı uygulamak amacı ile kullanılan Randall-Sellito cihazı (Ugo-basile, 37215, Verase, İtalya) ile değerlendirilmiştir. Sıçanın pençesini çektiği kuvvet (gram) mekanik nosiseptif eşik olarak kabul edilmiştir. Doku hasarını önlemek

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

amacı ile uygulanacak maksimum kuvvet 250 gram olarak belirlenmiştir (Bordet ve ark., 2008).

Mekanik allodininin değerlendirilmesi

Dinamik plantar test

Mekanik allodini dinamik plantar aesthesiometer cihazı (Ugo-basile, 37450, Verase, İtalya) kullanılarak değerlendirilmiştir. Test cihazı, delikli metal bir zemin üzerine yerleştirilen 17x69x14 cm boyutunda 6 adet pleksiglas bölmeden ve bu zeminin altında 0.5 mm çapında bir metal çubuk yardımı ile artan kuvvette mekanik uyaran uygulayabilen mobil bir parçadan oluşmaktadır. Deney, deneklerin pençelerini çekmelerini gerektiren şiddetteki mekanik uyaranın kuvvetinin gram olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Sıçanlar sözü edilen pleksiglas bölmelere yerleştirildikten sonra ortama alışmaları için 30 dakika süre ile beklenmiştir. Daha sonra cihaz çalıştırılmış ve metal çubuğun metal zeminin deliklerinden geçerek arka pençe tabanına giderek artan kuvvette (2.5 $g.s^{-1}$) bir basınç uygulaması sağlanmıştır. Hayvan pençesini çektiğinde, mekanik uyaran otomatik olarak durmuş ve pençenin çekildiği kuvvet cihaz tarafından 0.1 gram hassasiyetle kaydedilmiştir (Bordet ve ark., 2008; Villetti ve ark., 2003). Hayvanların yanıtları 5 dakikalık ara ile yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Pençe hasarının olmaması için 50 gram'dan daha kuvvetli mekanik uyaran uygulanmamıştır (Bordet ve ark., 2008).

Termal hiperaljezinin değerlendirilmesi

Hargreave's testi (Plantar test)

Termal hiperaljeziyi değerlendirmekte kullanılan Hargreave's testi, deneklerin arka pençelerine odaklanan radyant ısıya karşı verdikleri "pençe çekme" reaksiyonun süresinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Hargreaves ve ark., 1988). Bu yöntemin uygulanmasında kullanılan plantar test cihazı (Ugo-basile, 37370, Verase, İtalya), cam bir zemin üzerine yerleştirilen 17x69x14 cm boyutunda 6 adet pleksiglas bölmeden ve cam zeminin altında konumlandırılmış mobil bir radyan ısı kaynağından oluşmaktadır.

Sıçanlar sözü edilen pleksiglas bölmelere yerleştirildikten sonra ortama alışmaları için 30 dakika süre ile beklenmiştir (Chattopadhyay ve ark., 2012). Daha sonra cihaz çalıştırılmış ve radyant ısı sıçanların arka pençelerine ayna yardımı ile odaklandırılmıştır. Isı kaynağının çalıştırılması ile hayvanın pençesini çekmesi arasındaki süre yani "pençe çekme süresi" cihazın otomatik zaman ölçeri tarafından 0.1 saniye hassasiyetle kaydedilmiştir. Yanıt süreleri 5 dakikalık ara ile yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak hesaplanmıştır (Chattopadhyay ve ark., 2012). Pençe hasarının olmaması için ısı 20 saniyeden daha uzun süre uygulanmamıştır. Bu süre içinde yanıt vermeyen hayvanlar deneylerden elenmiştir (Terada ve ark., 2011).

Soğuk plaka (4±1ºC) testi

Soğuk uyarana karşı oluşan hiperaljezik yanıtların değerlendirilmesi için soğuk plaka testleri yapılmıştır. Bu test için aluminyum bir plaka ve bunun üzerinde bulunan 20 cm çapında, 25 cm yüksekliğinde pleksiglas bir bölmeden oluşan "sıcak/soğuk plaka test cihazı" (Ugo-basile, 37100, Verase, İtalya) kullanılmıştır.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Alüminyum plaka 4±1°C'ye ayarlandıktan sonra, sıçanlar pleksiglas bölmeye yerleştirilmiştir. Hayvanların cihaza yerleştirilmelerinden pençelerini hızla kaldırmalarına kadar geçen süre kaydedilmiştir (Rosellini ve ark., 2012). Hayvanların yürüyüş adımları ve lokomosyon ilgili yavaş pençe kaldırma davranışları dikkate alınmamıştır (Ortega-Álvaro ve ark., 2012). Ölçümler her hayvan için üçer kez tekrarlanmış ve bu üç değerin ortalaması hesaplanmıştır (Rosellini ve ark., 2012). Pençe hasarının olmaması için deney 30 saniyeden daha uzun süre uygulanmamıştır (Mika ve ark., 2007).

Termal allodininin değerlendirilmesi

Ilık plaka (38±1ºC) testi

Termal allodini 38±1°*C*'ye kadar ısıtlmış alüminyum bir plakanın üzerine konulan sıçanların ilk reaksiyonlarına kadar geçen sürenin kaydedilmesi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu test için de yine daha önce "sıcak plaka" ve "soğuk plaka" testlerinde kullanılan "sıcak/soğuk plaka test cihazı" (Ugo-basile, 37100, Verase, İtalya) kullanılmıştır. 30 saniye içerisinde yanıt vermeyen hayvanlar deneylerden elenmiştir (Beyreuther ve ark., 2007; Bordet ve ark., 2008).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için Graphpad Prism ver. 4.03 paket programı kullanılmıştır.

- Serum fizyolojik, 30 $mg.kg^{-1}$ mianserin ve 45 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanan normoglisemik sıçan gruplarına ait olan ve haftalar arasında karşılaştırma yapmayı gerektiren veriler, çift yönlü varyans analizi (ANOVA)-tekrarlı ölçüm testi ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulanarak,
- Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik ve serum fizyolojik, referans madde (metformin ya da pregabalin), 30 $mg.kg^{-1}$ mianserin ve ve 45 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanan diyabetik sıçan gruplarına ait olan ve haftalar arasında karşılaştırma yapmayı gerektiren veriler, çift yönlü varyans analizi (ANOVA)-tekrarlı ölçüm testi ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulanarak,
- Normoglisemik hayvanlara uygulanan akut nosiseptif testlerden elde edilen %MPE değerleri tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar, ortalama±ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. $P<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Grafik çizimleri için, Graphpad Prism ver. 4.03 ve Microsoft Office Excell programlarından yararlanılmıştır.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

BULGULAR ve TARTIŞMA

Kan Glukoz Değerlerine İlişkin Bulgular

Açlık kan glukoz değerlerine ilişkin bulgular

7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak 30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan normoglisemik sıçanların açlık kan glukoz değerleri, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu normoglisemik sıçanların açlık kan glukoz değerlerinden farklı bulunmamıştır. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların açlık kan glukoz değerleri üzerinde ne tedavi faktörünün [F (6,54)=0.98, P>0.05] ne de zaman faktörünün [F (6,54)=0.33, P>0.05] etkili olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmamaktadır [F (6,54)=0.51, P>0.05] **(Çizelge 5)**.

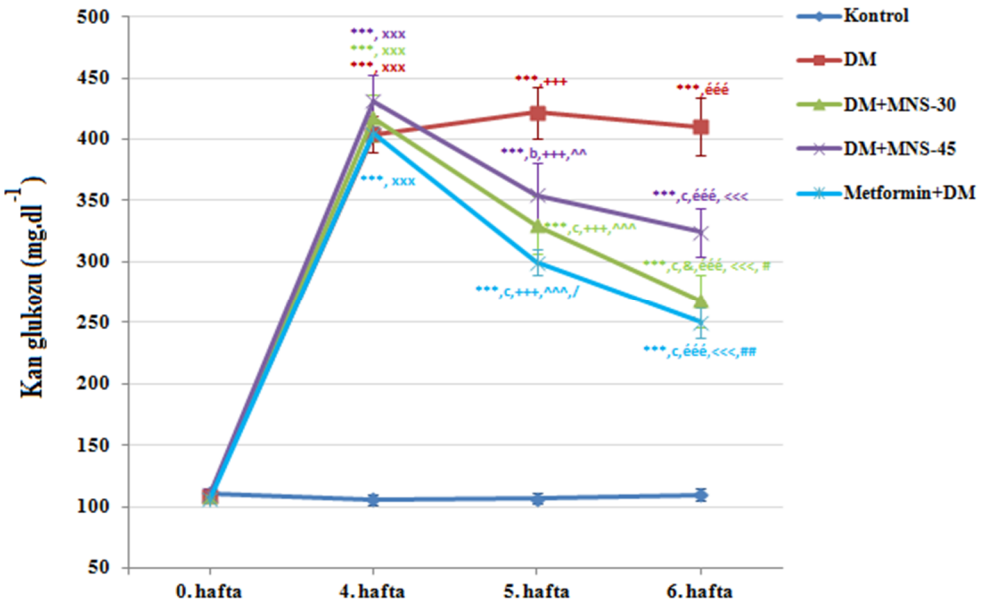
Çizelge 5. Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Açlık Kan Glukoz Değerleri, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

	Tedavi öncesi (0. hafta)	Tedavi öncesi (4. hafta)	7 gün tedavili (5. hafta)	14 gün tedavili (6. hafta)
Kontrol	124.14±4.15	122.71±5.47	123.29±4.42	124.43±4.90
MNS-30	120.00±4.87	119.14±4.52	118.14±5.57	117.57±5.58
MNS-45	112.86±6.59	114.57±5.90	113.00±5.78	112.00±7.14

Şekil 1, 14 gün boyunca her gün düzenli olarak serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (kontrol) ve 1 g.kg^{-1} metformin, 30 mg.kg^{-1} mianserin ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan diyabetik sıçanların açlık kan glukoz değerlerinin değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları diyabetik sıçanların açlık kan glukoz değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=105.2, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=272.4, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=22.88, P<0.001].

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 1 g.kg^{-1} metformin uygulanmış diyabet (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen kan glukoz değerlerinin, 0. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde arttığını göstermiştir. STZ, seçici olarak pankreatik β hücrelerinde hasara dolayısıyla hipoinsülinemiye ve hiperglisemiye neden olan bir maddedir (Rakieten ve ark., 1963). Kemirgenlere STZ uygulanması ile oluşan hiperglisemik tablo deneysel bir diyabet modeli olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Sumiyoshi ve ark., 1997). STZ, vücuttan hızla atıldığı için diyabetik hayvanlarda görülen farklılıkların, STZ'den değil, diyabetin kendisinden kaynaklandığı kabul edilmektedir (Hirano ve ark., 2006). Çalışmamızda STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen kan glukoz değerlerinin 0. hafta kan glukoz değerlerine göre anlamlı biçimde artmış olması STZ-aracılıklı diyabet modelinin başarılı biçimde oluşturulduğunu ortaya koymaktadır **(Şekil 1)**.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ



Şekil 1. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 g.kg^{-1} Metformin (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glukoz Değerleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{***}p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{b}p<0.01$, $^{c}p<0.001$; 5. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{\&}p<0.05$; 4. hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{xxx}p<0.001$; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{+++}p<0.001$; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{ééé}p<0.001$; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge\wedge}p<0.01$, $^{\wedge\wedge\wedge}p<0.001$; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<<<}p<0.001$; 5. Hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{/}p<0.05$; 6. Hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\#}p<0.05$, $^{\#\#}p<0.01$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Bonferroni testi, referans madde olarak kullanılan metformin'in (1 g.kg^{-1}) 7 ve 14 gün subakut uygulamasının diyabetik sıçanların artmış kan glukoz seviyelerini anlamlı biçimde azalttığını dolayısıyla beklenen antihiperglisemik etkinliğini gösterdiğini ortaya koymuştur. Metformin'in yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların artmış kan glukoz seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır. Mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozunun 14 gün uygulanmasının 7 günlük uygulamadan daha etkili olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca, 14 günlük uygulamaların sonuçları değerlendirildiğinde, mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozunun diyabetik sıçanların kan glukozunu düşürmekte 45 mg.kg^{-1}'dan daha etkili olduğu belirlenmiştir. Mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozu, kan glukozunu düşürmekte metformin (1 g.kg^{-1}) kadar etkili bulunmuştur. Ancak, ne metformin ne de mianserin uygulamaları diyabetik sıçanların açlık kan glukoz seviyelerini 14 gün süresince serum fizyolojik uygulanmış kontrol hayvanlarının açlık kan glukoz seviyelerine indirememiştir **(Şekil 1)**.

Oral glukoz tolerans testine ilişkin bulgular

7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak 30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan normoglisemik sıçanların 2 g.kg^{-1} glukoz yüklemesinden sonra 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçülen kan glukoz değerleri, kontrol grubu

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

normoglisemik sıçanların glukoz yüklemesinden sonra ölçülen kan glukoz değerlerinden farklı bulunmamıştır **(Çizelge 6)**.

Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların OGTT'de ölçülen kan glukoz değerleri üzerine tedavi faktörünün [F (8,72)=2.34, P>0.05] etkili olmadığını ortaya koymaktadır. Diğer yandan, süre faktörünün kan glukozu üzerinde anlamlı etki gösterdiği belirlenmiştir [F (8,72)=47.12, P<0.001]. Tedavi ile zaman faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim bulunmamaktadır [F (8,72)=0.14, P>0.05] **(Çizelge 6)**.

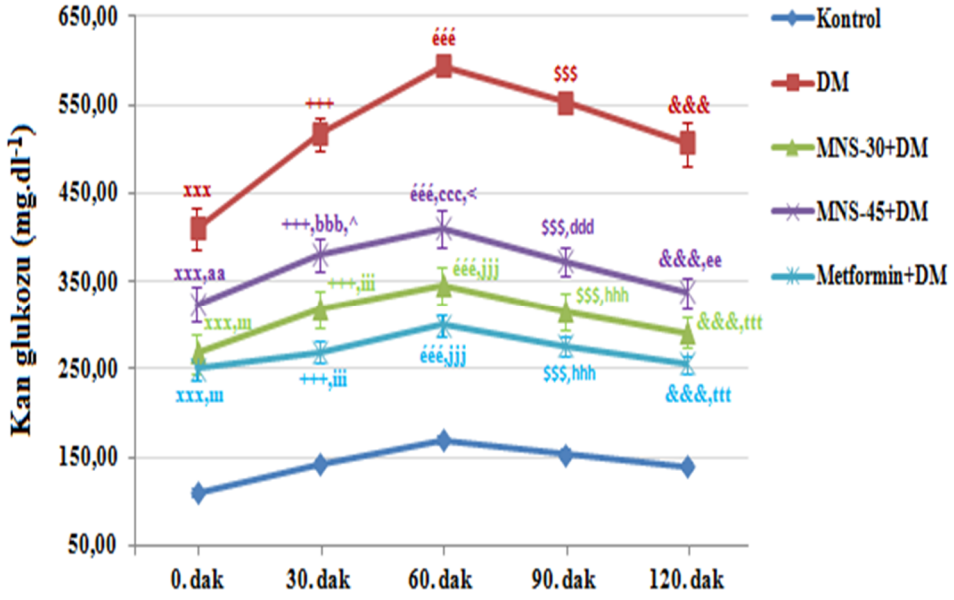
Çizelge 6. 14 Günlük Uygulamaların Bitiminde Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların OGTT'yi Takiben Ölçülen Kan Glukoz Değerleri, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

		Zaman (dak)				
		0	30	60	90	120
Kan glukozu (mg.dl^{-1})	Kontrol	124.43±4.90	160.57±11.13	189.43±6.13	173.00±10.45	151.71±6.30
	MNS-30	117.57±5.58	149.86±6.27	179.57±4.73	168.00±5.55	146.14±2.77
	MNS-45	112.00±7.14	145.57±11.11	168.43±8.09	161.71±4.79	137.29±6.43

Şekil 2, 14 gün boyunca her gün düzenli olarak serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (kontrol) ve 1 g.kg^{-1} metformin, 30 mg.kg^{-1} mianserin ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan diyabetik sıçanların OGTT sonrası ölçülen kan glukoz değerlerini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları diyabetik sıçanların glukoz yüklemesini takiben ölçülen kan glukoz değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (16,120)=84.94, P<0.001] hem de süre faktörünün [F (16,120)=142.10, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (16,120)=11.37, P<0.001].

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, DM grubunda bulunan sıçanların OGTT'yi takiben 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçülen kan glukoz değerlerinin karşılık gelen kontrol grubu değerlerinden anlamlı biçimde yüksek olduğunu göstermiştir. 1 g.kg^{-1} metformin, 30 mg.kg^{-1} mianserin ve 45 mg.kg^{-1} mianserin tedavisi almış olan hayvanların OGTT'yi takiben ölçülen kan glukoz değerleri ise karşılık gelen DM grubu değerlerinden anlamlı biçimde düşüktür. 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan grubun 30. ve 60. dakikalarda ölçülen kan glukoz değerleri 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan grubun söz konusu dakikalarda ölçülen kan glukoz değerlerinden anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. OGTT sonuçları değerlendirildiğinde metformin uygulanan grup ile 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan grup arasında hiçbir dakikada anlamlı bir fark oluşmamıştır (**Şekil 2**).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ



Şekil 2. 14 Günlük Uygulamaların Bitiminde, Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 g.kg^{-1} Metformin (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların OGTT'de Ölçülen Kan Glukoz Değerleri, 0. Dakika Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{xxx}p<0.001$; 30. Dakika Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{+++}p<0.001$; 60. Dakika Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{éée}p<0.001$, 90. Dakika Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\$\$\$}p<0.001$, 120. Dakika Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\&\&\&}p<0.001$; 0. Dakika DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{m}p<0.001$; 30. Dakika DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{iii}p<0.001$; 60. Dakika DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{jjj}p<0.001$, 90. Dakika DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{hhh}p<0.001$, 120. Dakika DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{ttt}p<0.001$; 0. Dakika Metformin+DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{aa}p<0.01$; 30. Dakika Metformin+DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{bbb}p<0.001$; 60. Dakika Metformin+DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{ccc}p<0.001$, 90. Dakika Metformin+DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{ddd}p<0.001$, 120. Dakika Metformin+DM grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{ee}p<0.01$; 30. Dakika MNS-30+DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p<0.05$; 60. Dakika MNS-30+DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<}p<0.05$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Açlık kan glukoz değerlerine ilişkin bulgular, OGTT'ye ilişkin bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde mianserin'in hem 30 hem de 45 mg.kg^{-1} dozda subakut uygulamasının diyabetik hayvanların kan glukoz seviyelerinde düşüşe neden olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Mianserin'in normoglisemik hayvanların kan glukoz seviyeleri üzerine anlamlı bir etki göstermeksizin diyabetik hayvanların yüksek kan glukoz seviyelerinde düşüşe neden olması, söz konusu etkinin diyabetik koşullarda ortaya çıkan "antihiperglisemik" bir etki olduğuna işaret etmektedir. Antihiperglisemik etkinlik açısından mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozunun 45 mg.kg^{-1} dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, mianserin'in antihiperglisemik etkisinin bifazik olabileceğine işaret etmektedir. Mianserin'in ilk kez bu çalışma ile ortaya konulan antihipergliemik etkisinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Metabolik Kafes Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Su tüketimine ilişkin bulgular

7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak 30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan normoglisemik sıçanların su tüketim değerleri, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu normoglisemik sıçanların su tüketim değerlerinden farklı bulunmamıştır. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların su tüketim değerleri üzerinde ne tedavi faktörünün [F (6,54)=0.32, P>0.05] ne de zaman faktörünün [F (6,54)=2.70, P>0.05] etkili olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmamaktadır [F (6,54)=0.41, P>0.05] **(Çizelge 7)**.

		Tedavi öncesi (0. hafta)	Tedavi öncesi (4. hafta)	7 gün tedavili (5. hafta)	14 gün tedavili (6. hafta)
Tüketilen su hacmi (ml)	Kontrol	35.20±2.87	39.33±3.00	37.45±3.48	36.34±2.51
	MNS-30	34.21±2.39	37.26±3.16	36.27±3.34	38.27±2.88
	MNS-45	32.51±3.02	35.30±1.32	33.83±2.72	36.1±2.97

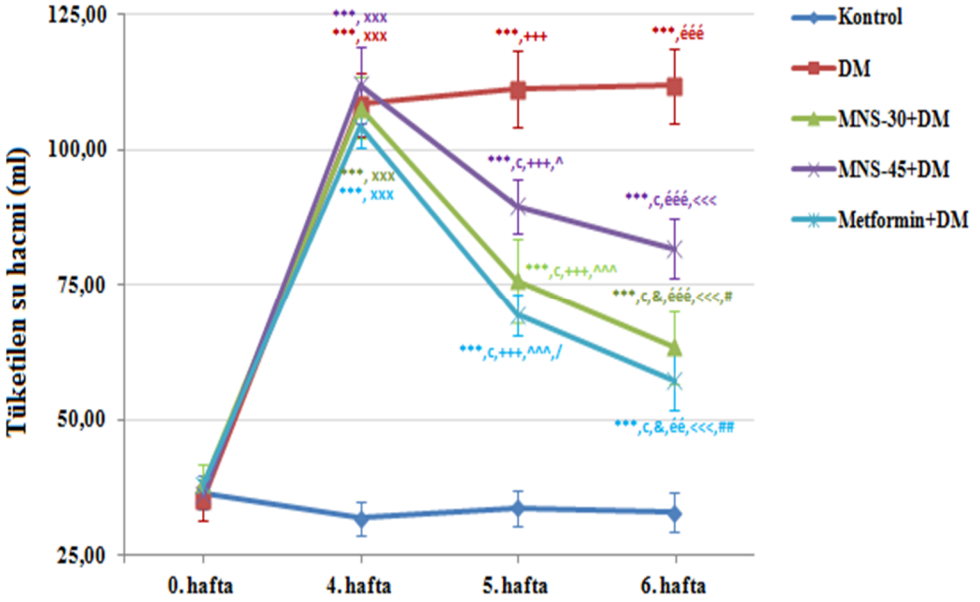
Çizelge 7. Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Su Tüketim Değerleri, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Şekil 3, 14 gün boyunca her gün düzenli olarak serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (kontrol) ve 1 g.kg^{-1} metformin, 30 mg.kg^{-1} mianserin ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan diyabetik sıçanların su tüketim değerlerini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların su tüketim değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=24.86, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=322.8, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=38.04, P<0.001].

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 1 g.kg^{-1} metformin uygulanmış diyabet (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen su tüketim değerlerinin, 0. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde arttığını göstermiştir. Diyabetik hayvanlarda hiperglisemiye bağlı olarak hücre içi ve hücre dışı dehidratasyon ve yüksek miktarlarda su kaybı sonucu ortaya çıkan (Guyton ve Hall, 2006) söz konusu polidipsi tablosu referans madde olarak kullanılan metformin'in (1 g.kg^{-1}) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde düzelmiştir. Metformin'in yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların 4. haftadaki yüksek su tüketim değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır. Mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozunun 14 gün uygulanmasının 7 günlük uygulamadan daha etkili olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca, 14 günlük uygulamaların sonuçları değerlendirildiğinde, mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozunun diyabetik polidipsiyi düzetmekte 45 mg.kg^{-1}'dan daha etkili olduğu belirlenmiştir.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozu, polidipsiyi düzeltmekte metformin (1 g.kg^{-1}) kadar etkili bulunmuştur. Ancak, ne metformin ne de mianserin uygulamaları diyabetik sıçanların artmış su tüketim değerlerini 14 gün süresince serum fizyolojik uygulanmış kontrol hayvanlarının seviyelerine indirememiştir **(Şekil 3)**.



Şekil 3. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 g.kg^{-1} Metformin (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Su Tüketim Değerleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{***}p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{c}p<0.001$; 5. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{\&}p<0.05$; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{xxx}p<0.001$; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{+++}p<0.001$; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{éé}p<0.01$, $^{ééé}p<0.001$; 5. hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p<0.05$, $^{\wedge\wedge\wedge}p<0.001$; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<<<}p<0.001$, 5. Hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{/}p<0.05$; 6. Hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\#}p<0.05$, $^{\#\#}p<0.01$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

İdrar atılımına ilişkin bulgular

7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak 30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan normoglisemik sıçanların idrar atılım değerleri, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu normoglisemik sıçanların idrar atılım değerlerinden farklı bulunmamıştır. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların idrar atılım değerleri üzerinde ne tedavi faktörünün [F (6,54)=0.05, P>0.05] ne de zaman faktörünün [F (6,54)=2.55, P>0.05] etkili olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmamaktadır [F (6,54)=0.47, P>0.05] **(Çizelge 8)**.

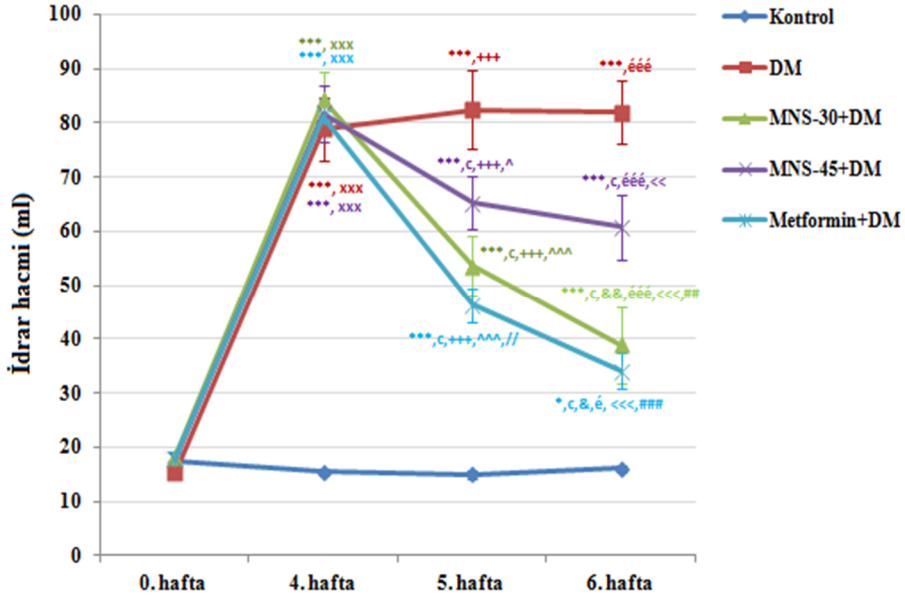
Şekil 4. 14 gün boyunca her gün düzenli olarak serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (kontrol) ve 1 g.kg^{-1} metformin, 30 mg.kg^{-1} mianserin ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan diyabetik sıçanların idrar atılım değerlerini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların idrar atılım değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=30.33, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=263.7, P<0.001] etkili olduğunu ortaya

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=30.6, P<0.001].

Çizelge 8. Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların İdrar Atılım Değerleri, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

		Tedavi öncesi (0. hafta)	Tedavi öncesi (4. hafta)	7 gün tedavili (5. hafta)	14 gün tedavili (6. hafta)
Atılan idrar hacmi (ml)	Kontrol	12,80±1,50	14,19±1,19	13,99±0,94	13,46±1,22
	MNS-30	13,10±0,77	13,71±1,46	13,50±1,09	14,03±1,13
	MNS-45	12,26±0.99	13,87±1,32	12,80±1,04	13,90±1,21



Şekil 4. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 g.kg^{-1} Metformin (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların İdrar Atılım Değerleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{*}p$<0.05,$^{***}p$<0.001; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^{c}p<0.001; 5. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{\&}p$<0.05, $^{\&\&}p$<0.01; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx}p<0.001; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{+++}p<0.001; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{é}p<0.05, ^{ééé}p<0.001; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p$<0.05,$^{\wedge\wedge\wedge}p$<0.001; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<<}p$<0.01,$^{<<<}p$<0.001; 5. hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{//}p$<0.01; 6. hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\#\#}p$<0.01, $^{\#\#\#}p$<0.001, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 1 g.kg^{-1} metformin uygulanmış diyabet (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen idrar atılım değerlerinin, 0. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde arttığını göstermiştir. Diyabette hipergliseminin ve hücre dışı sıvılardaki artmış

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

ozmotik basıncın hücre içerisindeki suyun ozmotik olarak hücre dışına taşınmasına, yani hücrelerde dehidratasyona neden olduğu bilinmektedir. Glukozun ozmotik etkisi renal tübüllerde sıvıların tübüler geri emilimini büyük oranda azaltmakta ve idrarla yüksek ölçüde sıvı kaybedilmektedir (Kim ve ark., 2004). Söz konusu poliüri tablosu referans madde olarak kullanılan metformin'in (1 $g.kg^{-1}$) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde düzelmiştir. Metformin'in yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 $mg.kg^{-1}$ dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların artmış idrar atılım değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır.

Mianserin'in 30 $mg.kg^{-1}$ dozunun 14 gün uygulanmasının 7 günlük uygulamadan daha etkili olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca, 14 günlük uygulamaların sonuçları değerlendirildiğinde, mianserin'in 30 $mg.kg^{-1}$ dozunun diyabetik sıçanların poliüriyi düzeltmekte 45 $mg.kg^{-1}$'dan daha etkili olduğu belirlenmiştir. Mianserin'in 30 $mg.kg^{-1}$ dozu, poliüriyi düzeltmekte metformin (1 $g.kg^{-1}$) kadar etkili bulunmuştur. Ancak, ne metformin ne de mianserin uygulamaları diyabetik sıçanların artmış idrar atlım değerlerini 14 gün süresince serum fizyolojik uygulanmış kontrol hayvanlarının seviyelerine indirememiştir **(Şekil 4)**.

Yem tüketimine ilişkin bulgular

7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak 30 ve 45 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanan normoglisemik sıçanların yem tüketim değerleri, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu normoglisemik sıçanların yem tüketim değerlerinden farklı bulunmamıştır. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların yem tüketim değerleri üzerinde ne tedavi faktörünün [$F_{(6,54)}=0.30$, $P>0.05$] ne de zaman faktörünün [$F_{(6,54)}=1.63$, $P>0.05$] etkili olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmamaktadır [$F_{(6,54)}=1.52$, $P>0.05$] **(Çizelge 9)**.

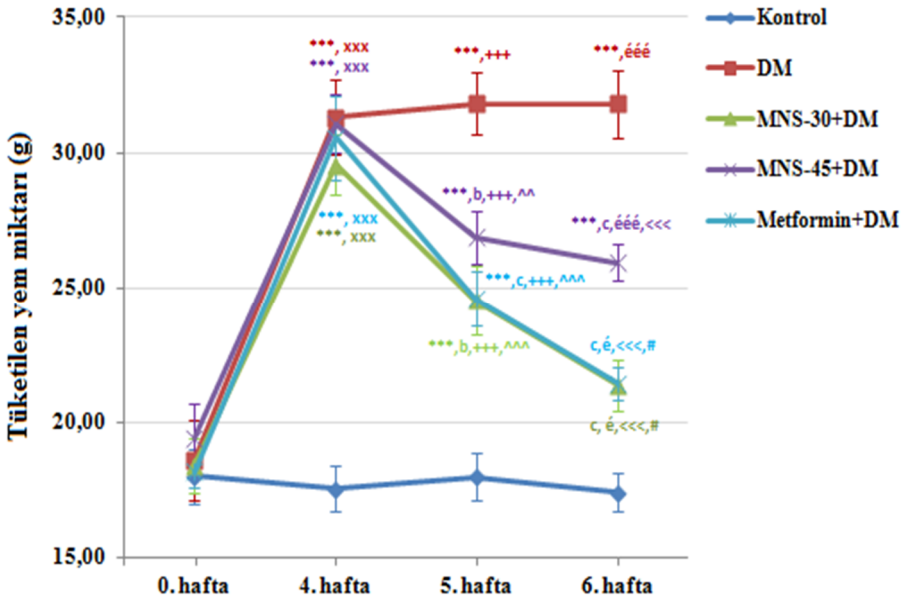
Çizelge 9. Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-30) ve 45 $mg.kg^{-1}$ Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Yem Tüketim Değerleri, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

		Tedavi öncesi (0. hafta)	Tedavi öncesi (4. hafta)	7 gün tedavili (5. hafta)	14 gün tedavili (6. hafta)
Tüketilen yem miktarı (g)	Kontrol	19.57±1.22	18.61±1.39	19.92±1.76	18.80±1.13
	MNS-30	19.10±1.60	17.98±1.52	16.82±1.74	18.13±1.82
	MNS-45	18.51±1.39	19.37±1.48	16.84±1.32	17.17±0.81

Şekil 5, 14 gün boyunca her gün düzenli olarak serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (kontrol) ve 1 $g.kg^{-1}$ metformin, 30 $mg.kg^{-1}$ mianserin ve 45 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanan diyabetik sıçanların yem tüketim değerlerini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların yem tüketim değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [$F_{(12,90)}=30.17$, $P<0.001$] hem de zaman faktörünün [$F_{(12,90)}=92.43$, $P<0.001$] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [$F_{(12,90)}=10.89$, $P<0.001$].

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 1 g.kg^{-1} metformin uygulanmış diyabet (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen yem tüketim değerlerinin, 0. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde arttığını göstermiştir. Diyabetik hayvanlardaki artmış yem tüketiminin, SSS'de besin alımı ve enerji metabolizmasını düzenlemekte görevli hormonlar olan, insülinin ve leptinin miktarlarındaki azalma ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Barber ve ark., 2003; Havel ve ark., 1998; Sivitz ve ark., 1998).



Şekil 5. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 g.kg^{-1} Metformin (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Yem Tüketim Değerleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{***}p$<0.001; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^{b}p<0.01, ^{c}p<0.001; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx}p<0.001; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{+++}p<0.001; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{é}p<0.05, ^{ééé}p<0.001; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge\wedge}p$<0.01, $^{\wedge\wedge\wedge}p$<0.001; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<<<}p$<0.001; 6. Hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\#}p$<0.05, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Diyabetik sıçanlarda ortaya çıkan söz konusu hiperfajii tablosu, referans madde olarak kullanılan metformin'in (1 g.kg^{-1}) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde düzelmiştir. Metformin'in yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların 4. haftadaki yüksek yem tüketim değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır. 14 günlük uygulamaların sonuçları değerlendirildiğinde, mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozunun diyabetik hiperfajiyi düzeltmekte 45 mg.kg^{-1}'dan daha etkili olduğu belirlenmiştir. Mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozu, hiperfajiyi düzeltmekte metformin (1 g.kg^{-1}) kadar etkili bulunmuştur. Ancak, ne metformin ne de mianserin uygulamaları diyabetik sıçanların artmış yem tüketim değerlerini 14 gün süresince serum fizyolojik uygulanmış kontrol hayvanlarının seviyelerine indirememiştir. **(Şekil 5)**.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Dışkı atılımına ilişkin bulgular

7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak 30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan normoglisemik sıçanların dışkı atılım değerleri, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu normoglisemik sıçanların dışkı atılım değerlerinden farklı bulunmamıştır. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların dışkı atılım değerleri üzerinde ne tedavi faktörünün [F (6,54)=0.63, P>0.05] ne de zaman faktörünün [F (6,54)=0.72, P>0.05] etkili olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmamaktadır [F (6,54)=0.91, P>0.05] **(Çizelge 10)**.

		Tedavi öncesi (0. hafta)	Tedavi öncesi (4. hafta)	7 gün tedavili (5. hafta)	14 gün tedavili (6. hafta)
Atılan dışkı miktarı (g)	Kontrol	14,67±1,38	13,83±1,30	15,02±1,11	14,08±1,06
	MNS-30	14,12±0,91	13,64±1,15	11,75±1,34	13,87±1,29
	MNS-45	13,09±1,46	14,03±1,57	12,05±1,35	12,48±0,96

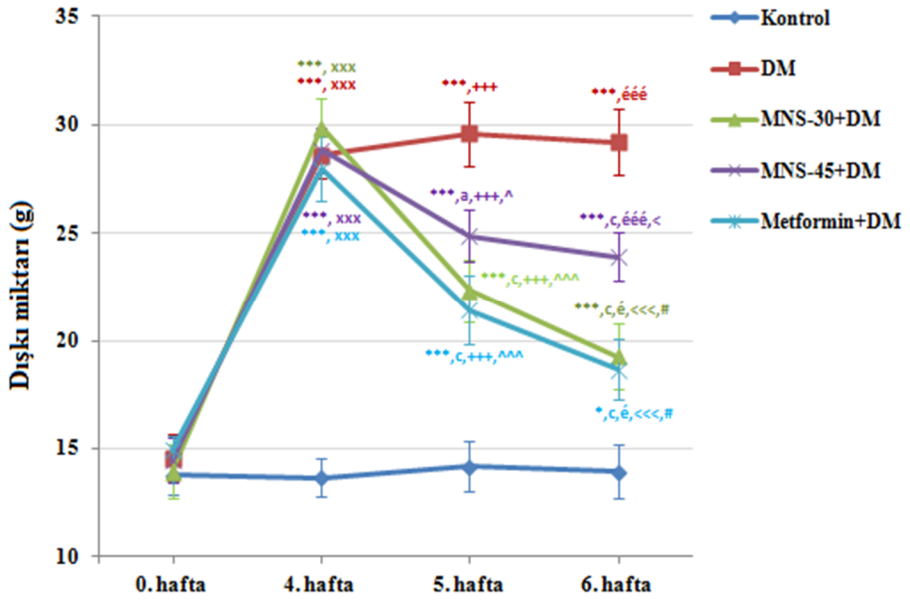
Çizelge 10. Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Dışkı Atılım Değerleri, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Şekil 6, 14 gün boyunca her gün düzenli olarak serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (kontrol) ve 1 g.kg^{-1} metformin, 30 mg.kg^{-1} mianserin ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan diyabetik sıçanların dışkı atılım değerlerini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların dışkı atılım değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=19.54, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=144.6, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=15.34, P<0.001].

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 1 g.kg^{-1} metformin uygulanmış diyabet (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen dışkı atılım değerlerinin, 0. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde arttığını göstermiştir. Diyabetik hayvanların dışkı miktarlarındaki artışın, hiperfajinin yanı sıra insülin eksikliği nedeniyle tüketilen besinin vücut tarafından kullanılamamasına bağlı olduğu ileri sürülebilir. Diyabetik sıçanlarda dışkı atılımında görülen artış, referans madde olarak kullanılan metformin'in (1 g.kg^{-1}) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde azalmıştır. Metformin'in yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların 4. haftadaki yüksek dışkı atılım değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır. 14 günlük uygulamaların sonuçları değerlendirildiğinde, mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozunun 45 mg.kg^{-1}'dan daha etkili olduğu belirlenmiştir. Mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozu, yüksek dışkı atılım değerlerini düzeltmekte metformin (1 g.kg^{-1}) kadar etkili bulunmuştur. Ancak, ne metformin ne de mianserin uygulamaları diyabetik sıçanların artmış dışkı atılım

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

miktarlarını 14 gün süresince serum fizyolojik uygulanmış kontrol hayvanlarının seviyelerine indirememiştir. **(Şekil 6)**.



Şekil 6. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 g.kg^{-1} Metformin (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Dışkı Atılım Değerleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{*}p<0.05$,$^{***}p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{a}p<0.05$, $^{c}p<0.001$; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{xxx}p<0.001$; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{+++}p<0.001$; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{é}p<0.05$, $^{ééé}p<0.001$; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p<0.05$, $^{\wedge\wedge\wedge}p<0.001$; 6. hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<}p<0.05$, $^{<<<}p<0.001$; 6. Hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\#}p<0.05$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Metabolik kafes ölçümlerinden elde edilen bulgular toparlandığında, diyabet oluşturulmuş sıçanlarda polidipsi, poliüri ve hiperfaji geliştiği görülmüştür. Diyabetik hayvanların dışkı atılım miktarları hem diyabet öncesi dışkı atılım miktarlarına; hem de kontrol grubu hayvanların karşılık gelen haftadaki dışkı atılım miktarlarına göre anlamlı biçimde artmıştır. Referans ilaç olarak uygulanan metformin 1 g.kg^{-1} dozda ve etkisi araştırılan mianserin 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarda diyabetik hayvanlarda meydana gelen metabolik bozuklukları istatistiksel olarak anlamlı biçimde düzeltmiştir. Diğer yandan, normoglisemik hayvanlarda yapılan ölçümler, mianserin'in normoglisemik sıçanların su ve yem tüketimini; idrar ve dışkı atılımını değiştirmediğini ortaya koymuştur.

Mianserin'in normoglisemik hayvanların metabolik parametrelerini etkilemeksizin yalnızca diyabetik hayvanların bozulmuş metabolik parametrelerini düzeltici etki göstermesi, bu ilacın diyabetik hayvanlardaki antihiperglisemik etkinliği ile ilişkili gibi görünmektedir. Nitekim mianserin'in kan glukozunu düşürmekte daha etkin olan 30 mg.kg^{-1} dozu, metabolik parametreleri düzeltmekte de ve 45 mg.kg^{-1} dozundan daha etkin bulunmuştur. Metformin ya da mianserin uygulamalarının diyabetik sıçanların bozulmuş metabolik parametrelerini normoglisemik kontrol hayvanlarının seviyesine düşürememesinin de bu ilaçların diyabetik hayvanların kan glukozlarını

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

normoglisemik sıçanların seviyesine indirememesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak 30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan normoglisemik sıçanların vücut ağırlıkları, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu normoglisemik sıçanların vücut ağırlıklarından farklı bulunmamıştır.

Çizelge 11. Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Sıçanların Vücut Ağırlıkları, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

		Tedavi öncesi (0. hafta)	Tedavi öncesi (4. hafta)	7 gün tedavili (5. hafta)	14 gün tedavili (6. hafta)
Vücut ağırlığı (g)	Kontrol	265.57±11.83	273.29±9.33	284.86±8.85	298.71±10.91*
	MNS-30	272.86±7.16	279.00±10.09	285.43±7.94	293.14±8.85
	MNS-45	268.00±9.10	274.29±7.88	292.14±11.15	296.43±17.86

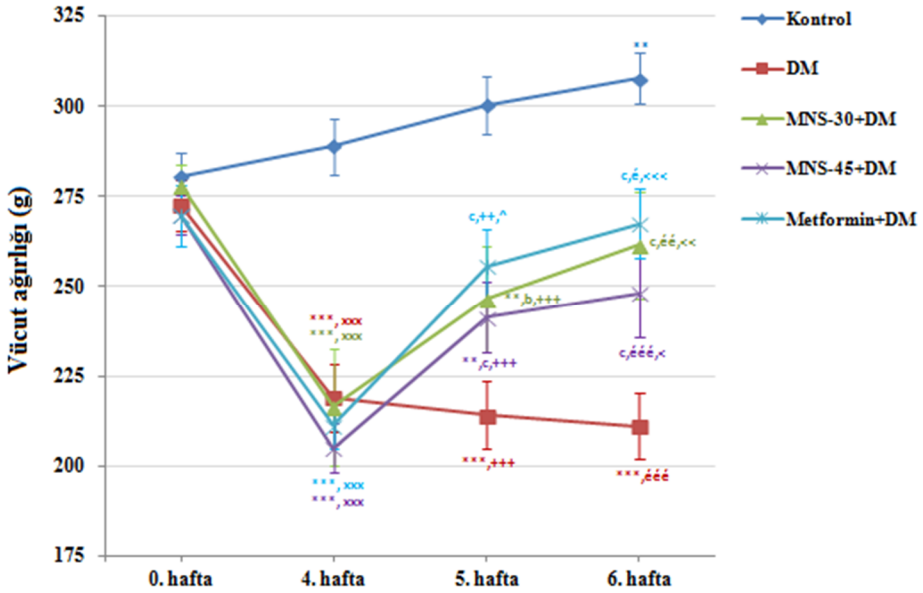
Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların vücut ağırlığı üzerinde tedavi faktörünün [F (6,54)=0.03, P>0.05] etkili olmadığını ortaya koymaktadır. Diğer yandan, zaman faktörünün vücut ağırlığı üzerinde anlamlı etki gösterdiği belirlenmiştir [F (6,54)=6.06, P<0.01]. Tedavi ile zaman faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim bulunmamaktadır [F (6,54)=0.19, P>0.05] **(Çizelge 11)**. Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, kontrol grubunda bulunan sıçanların vücut ağırlıklarının 14 gün içerisinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir biçimde arttığını ortaya koymuştur **(Çizelge 11)**.

Şekil 7, 14 gün boyunca her gün düzenli olarak metformin ve mianserin uygulanan diyabetik sıçanların vücut ağırlıklarının değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları diyabetik sıçanların vücut ağırlığı değerleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=8.76, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=51.65, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=9.12, P<0.001].

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, metformin, mianserin 30 mg.kg^{-1} ve mianserin 45 mg.kg^{-1} gruplarında bulunan hayvanların 4. hafta ölçülen vücut ağırlığı değerlerinin 0. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir. Söz konusu gruplarda bulunan hayvanların 5. ve 6. hafta ölçülen vücut ağırlığı değerleri ise 4. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde artmıştır. Diyabetik sıçanlarda vücut ağırlıklarında görülen azalma, referans madde olarak kullanılan metformin'in (1 g.kg^{-1}) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde düzelmiştir. Metformin'in yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların 4. haftadaki azalmış vücut ağırlıklarını istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırmıştır. Ayrıca, ne metformin ne de mianserin uygulamaları diyabetik sıçanların düşük vücut

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

ağırlıklarını 14 gün süresince serum fizyolojik uygulanmış kontrol hayvanlarının seviyelerine ulaştıramamıştır **(Şekil 7)**.



Şekil 7. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 1 g.kg^{-1} Metformin (Metformin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Vücut Ağırlıkları, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{**}p<0.05$, $^{***}p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{b}p<0.01$, $^{c}p<0.001$; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{xxx}p<0.001$; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{++}p<0.01$, $^{+++}p<0.001$; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{é}p<0.05$, $^{éé}p<0.01$, $^{ééé}p<0.001$; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p<0.05$; 6. hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<}p<0.05$, $^{<<}p<0.01$, $^{<<<}p<0.001$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

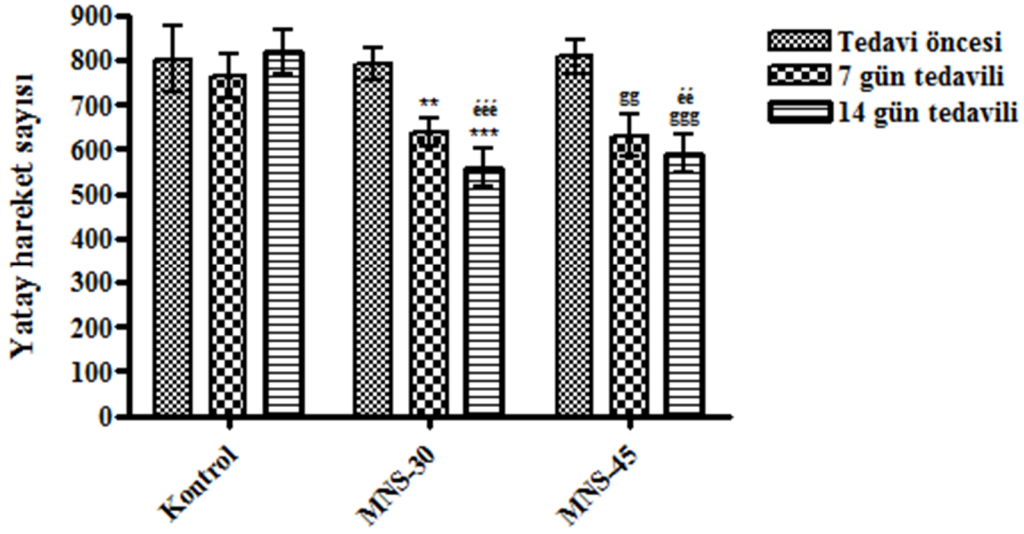
Spontan Lokomotor Aktivite Değerlerine İlişkin Bulgular

Şekil 8 ve **9**, 7 ve 14 günlük mianserin (30 ve 45 mg.kg^{-1}) uygulamalarının normoglisemik sıçanların yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktivite sayıları üzerine etkisini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların yatay aktivite sayıları üzerinde tedavi faktörünün [F (4,36)=3.43, P>0.05] etkili olmadığını ortaya koymaktadır. Diğer yandan, zaman faktörünün yatay aktivite sayıları üzerinde anlamlı etki gösterdiği belirlenmiştir [F (4,36)=16.70, P<0.001]. Tedavi ile zaman faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim bulunmuştur [F (4,36)=4.53, P<0.01]. Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, mianserin'in hem 30 hem de 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 günlük uygulamalarının yatay aktivite sayılarını tedavi öncesi değerlere göre anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur.

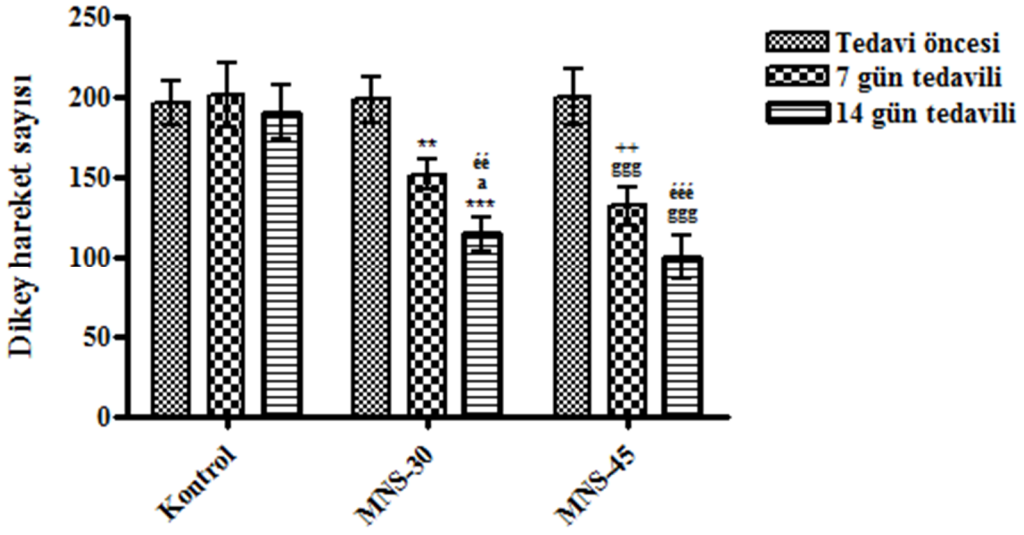
Dikey aktivite sayıları ile ilişkili olarak yapılan değerlendirmede de dikey aktivite sayıları üzerinde hem tedavi faktörünün [F (4,36)=5.04, P<0.05] hem de zaman faktörünün [F (4,36)=32.93, P<0.001] etkili olduğunu göstermiştir. Tedavi ile zaman faktörleri arasında etkileşim bulunmaktadır [F (4,36)=7.44, P<0.001] **(Şekil 9)**. Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, mianserin'in hem 30 hem de 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 günlük uygulamalarının dikey aktivite

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

sayılarını tedavi öncesi değerlere göre anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur.



Şekil 8. 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay Hareket Sayıları, MNS-30 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık $^{**}p$<0.01, $^{***}p$<0.001; MNS-45 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık ^{gg}p<0.01, ^{ggg}p<0.001; Kontrol grubuna (14. gün) Göre Anlamlı Farklılık ^{éé}p<0.01, ^{ééé}p<0.001, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

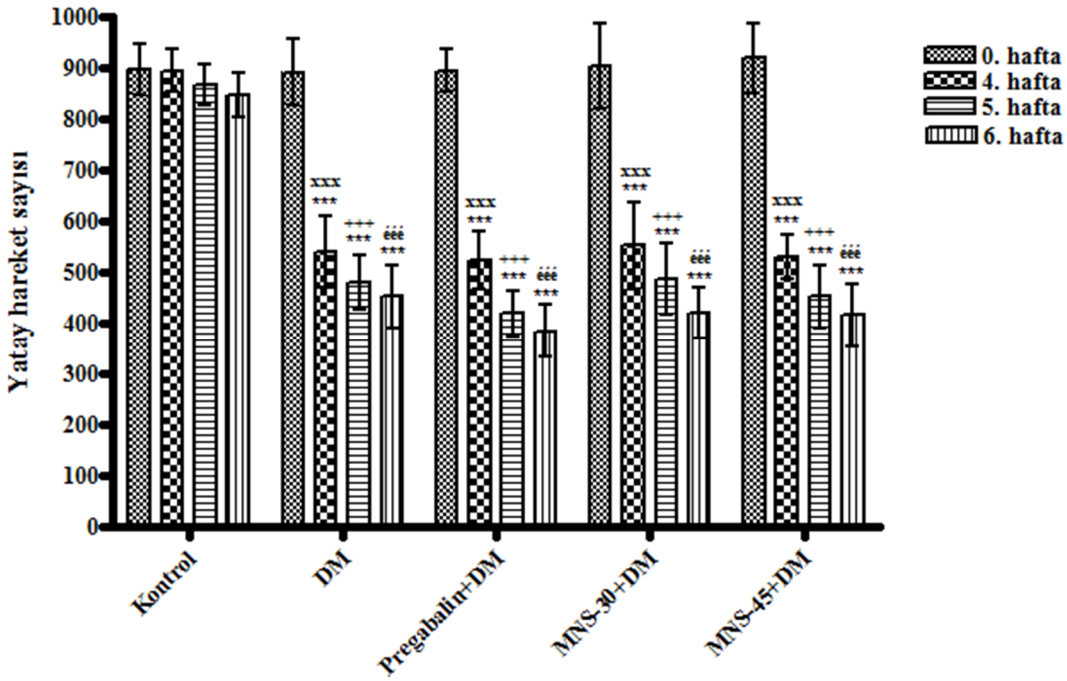


Şekil 9. 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Dikey Hareket Sayıları, MNS-30 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık $^{**}p$<0.01, $^{***}p$<0.001; MNS-30 Grubunda 7. gün Ölçümlerine Göre Anlamlı Farklılık ^{a}p<0.05; MNS-45 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık ^{ggg}p<0.001; Kontrol grubuna (7. gün) Göre Anlamlı Farklılık ^{++}p<0.01, Kontrol grubuna (14. gün) Göre Anlamlı Farklılık ^{éé}p<0.01, ^{ééé}p<0.001, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Mianserin uygulaması ile sıçanların yatay ve dikey hareket sayılarında görülen azalma bu ilacın SSS üzerinde depresan bir etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bu bulgu, mianserin'in sıçanlarda lokomotor aktivite düşüşüne neden olduğuna (Arias ve Spear, 2011) ve sedatif etkinlik gösterdiğine işaret eden önceki çalışmaları (Mayers ve Baldwin, 2005; Perez ve Ashford, 1990; Pinder ve van Delft, 1983) destekler niteliktedir.

Şekil 10 ve **11**, 7 ve 14 günlük pregabalin (10 mg.kg^{-1}) ve mianserin (30 ve 45 mg.kg^{-1}) uygulamalarının diyabetik sıçanların yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktivite sayıları üzerine etkisini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların yatay aktivite sayıları üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=7.39, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=115.7, P<0.001] etkili olduğunu göstermiştir. Tedavi ile zaman faktörleri arasında etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=6.02, P<0.001] **(Şekil 10)**.



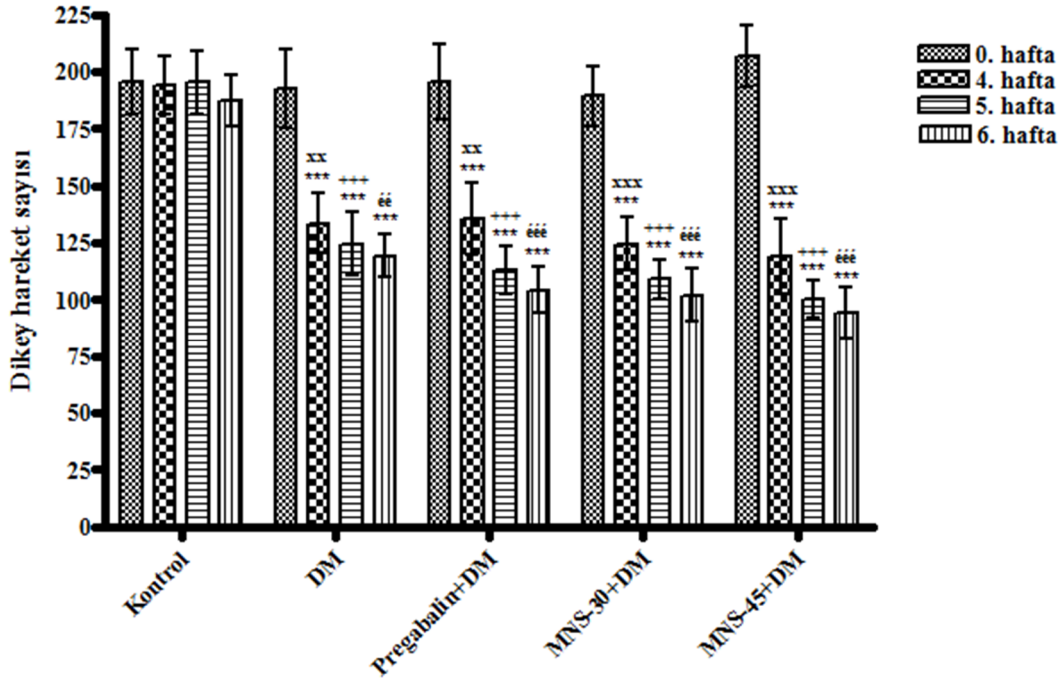
Şekil 10. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay Hareket Sayıları, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{***}p$<0.001; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{xxx}p<0.001; 5. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{+++}p<0.001; 6. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{ééé}p<0.001, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Dikey aktivite sayıları ile ilişkili olarak yapılan değerlendirmede de dikey aktivite sayıları üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=6.69, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=66.95, P<0.001] etkili olduğu ve tedavi ile zaman faktörleri arasında anlamlı etkileşim bulunduğu [F (12,90)=4.24, P<0.001] sonucuna ulaşılmıştır **(Şekil 11)**.

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testleri, STZ enjeksiyonunu izleyen 4., 5. ve 6. haftalarda, diyabetik sıçanların yatay (**Şekil 10**) ve dikey (**Şekil 11**) yönlerdeki spontan lokomotor aktivite sayılarının diyabet öncesi değerlere göre anlamlı biçimde azaldığını ortaya koymuştur. Pregabalin ya da mianserin

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

uygulamaları diyabetik sıçanların yatay (**Şekil 10**) ve dikey (**Şekil 11**) aktivite sayılarını tedavi öncesi değerlere göre anlamlı biçimde değiştirmemiştir.



Şekil 11. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Dikey Hareket Sayıları, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{***}p<0.001$; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $^{xx}p<0.01$, $^{xxx}p<0.001$; 5. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $^{+++}p<0.001$; 6. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $^{éé}p<0.01$, $^{ééé}p<0.001$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Şekil 10 ve 11, diyabet (DM), 10 mg.kg^{-1} pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen yatay ve dikey hareket sayılarının, 0. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermektedir. Diyabetik hayvanlarda azalmış olan spontan lokomotor aktivitenin, özellikle beyinde striatumda dopamin sentez hızının, salımının (Shimizu ve ark., 1990; Trulson ve Himmel, 1983), turnoverının (Kwok ve Juorio, 1986; Shimomura ve ark., 1988) ve dopaminerjik postsinaptik reseptör duyarlılığının (Shimizu ve ark., 1990) azalması, santral motor nöronlarda ileti hızının düşmesi, kortikospinal motor disfonksiyon (Abbruzzese ve ark., 1993; Emerick ve ark., 2005; Tchen ve ark., 1992), iskelet kası disfonksiyonları, periferik nöropati ve buna bağlı ağrı, beslenme yetersizlikleri (Van Lunteren ve ark., 2004) gibi nedenler ile ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, ne pregabalin ne de mianserin uygulamaları diyabetik hayvanlarda azalmış olan spontan lokomotor aktivite sayılarını anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Mianserin'in sağlıklı hayvanlarda lokomotor aktiviteyi düşürücü etkisine karşın diyabetik hayvanlarda daha ileri düzeyde bir düşüşe neden olmamasının, bu ilacın diyabetik hayvanlardaki antihiperglisemik etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

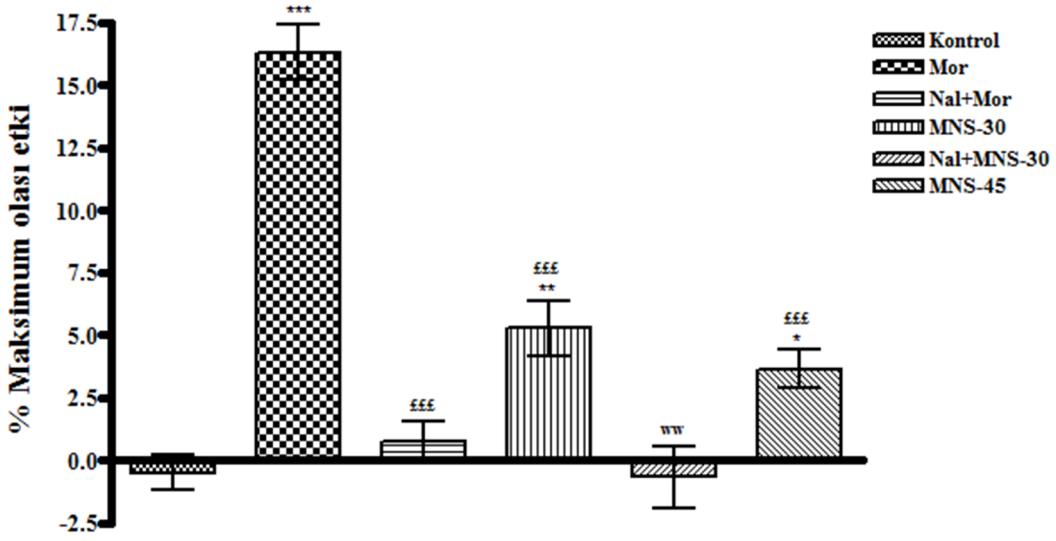
Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular

Akut ağrı deneylerine ilişkin bulgular

Kuyruk sıkıştırma testine ilişkin bulgular

30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin'in ve 10 mg.kg^{-1} morfin'in akut uygulamalarının normoglisemik sıçanların kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen reaksiyon süreleri üzerine etkileri **Şekil 12**'de verilmiştir [F (5,36)=43.65, P<0.001]. Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları hem referans ilaç olarak kullanılan morfin'in hem de mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının kuyruk sıkıştırma testi için hesaplanan %MPE değerlerini, kontrol grubunun %MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur. Diğer yandan, nalokson ön-uygulaması, morfin ve 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulamasına bağlı olarak %MPE değerlerinde görülen artışı anlamlı biçimde antagonize etmiştir (**Şekil 12**).

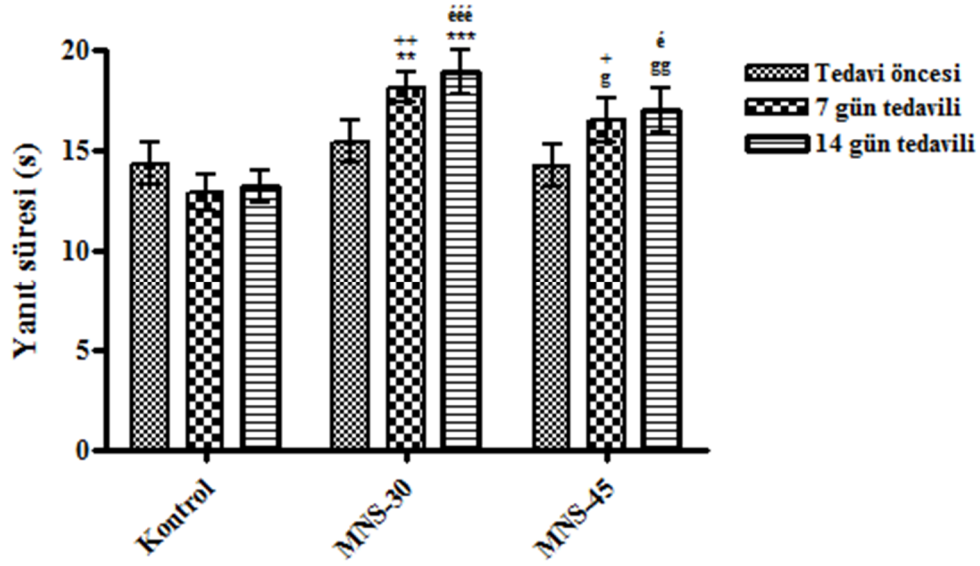
Şekil 13, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak 30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan normoglisemik sıçanların kuyruk sıkıştırma testi bulgularını göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların reaksiyon süreleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (4,36)=5.32, P<0.05] hem de zaman faktörünün [F (4,36)=6.26, P<0.01] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (4,36)=5.42, P<0.01].



Şekil 12. Serum Fizyolojik (Kontrol), Morfin (Mor, 10 mg.kg^{-1}), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanan Normoglisemik Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Testinde Ölçülen %MPE Değerleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık $^{*}p<0.05$, $^{**}p<0.01$, $^{***}p<0.001$; Morfine Göre Anlamlı Farklılık $^{£££}p<0.001$, MNS-30 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{ww}p<0.01$, Tek Yönlü Varyans Analizi, Takiben Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarda subakut olarak uygulanan mianserin'in kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen reaksiyon sürelerini, kontrol grubunun reaksiyon sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur (**Şekil 13**).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ



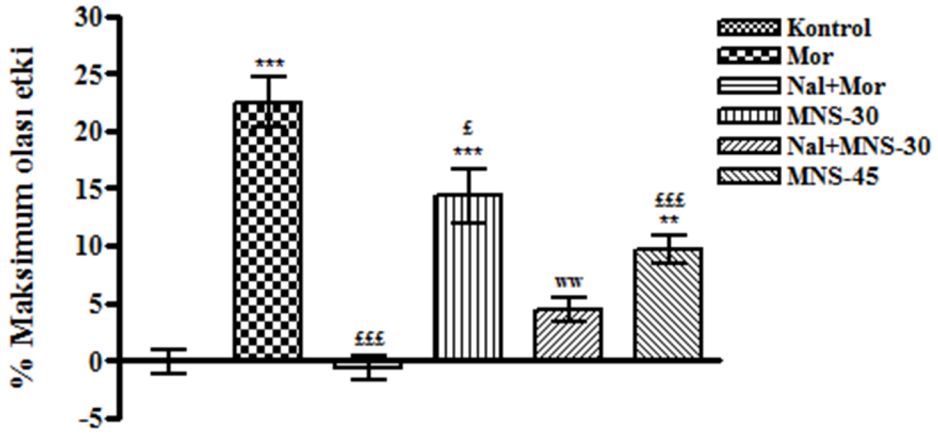
Şekil 13. 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri, MNS-30 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık $^{**}p<0.01$, $^{***}p<0.001$; MNS-45 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık $^{g}p<0.05$, $^{gg}p<0.01$; Kontrol grubuna (7. gün) Göre Anlamlı Farklılık $^{+}p<0.05$, $^{++}p<0.01$, Kontrol grubuna (14. gün) Göre Anlamlı Farklılık $^{é}p<0.05$, $^{ééé}p<0.001$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Sıcak plaka (55±1^{o}C) testine ilişkin bulgular

30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin'in ve 10 mg.kg^{-1} morfin'in akut uygulamalarının normoglisemik sıçanların 55±1^{o}C sıcak plaka testinde ölçülen reaksiyon süreleri üzerine etkileri **Şekil 14**'da verilmiştir [F (5,36)=32.08, P<0.001]. Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları hem referans ilaç olarak kullanılan morfin'in hem de mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının sıcak plaka testi için hesaplanan %MPE değerlerini, kontrol grubunun %MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur. Diğer yandan, nalokson ön-uygulaması, morfin ve 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulamasına bağlı olarak %MPE değerlerinde görülen artışı anlamlı biçimde antagonize etmiştir.

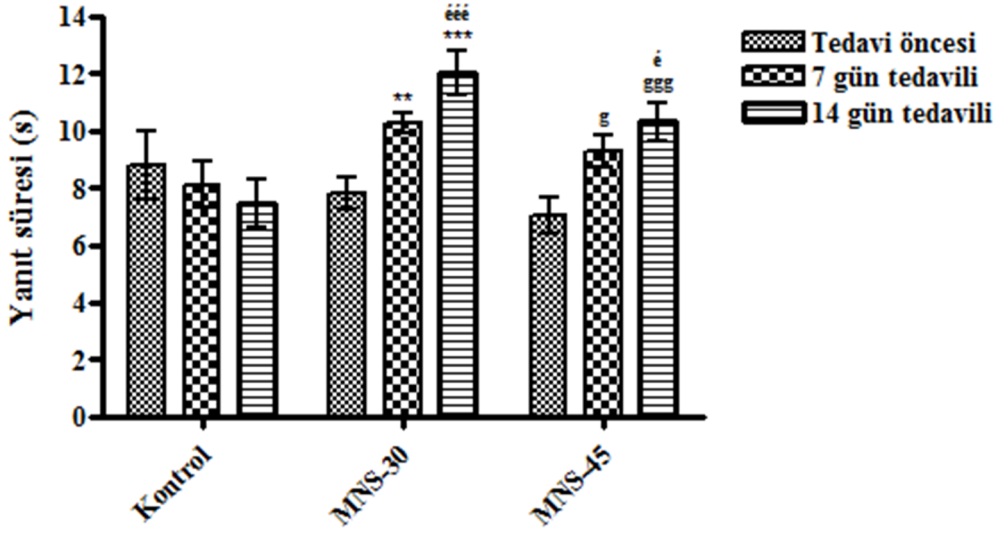
Şekil 15, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak 30 ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanan normoglisemik sıçanların 55±1^{o}C sıcak plaka testi bulgularını göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların reaksiyon süreleri üzerinde zaman faktörünün [F (4,36)=11.20, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak tedavi faktörü etkisiz bulunmuştur [F (4,36)=2.61, P>0.05]. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (4,36)=7.59, P<0.001]. Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonuçları, 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarda subakut olarak uygulanan mianserin'in sıcak plaka testinde ölçülen reaksiyon sürelerini, kontrol grubunun reaksiyon sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ



Şekil 14. Serum Fizyolojik (Kontrol), Morfin (Mor, 10 mg.kg^{-1}), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Sıcak Plaka Testinde Ölçülen %MPE Değerleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık $^{**}p$<0.01,$^{***}p$<0.001; Morfine Göre Anlamlı Farklılık $^{£}p$<0.05 ,$^{£££}p$<0.001, MNS-30 grubuna göre anlamlı farklılık ^{ww}p<0.01, Tek Yönlü Varyans Analizi, Takiben Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Akut ağrı deneylerinin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarda akut ve subakut uygulamalarının hem kuyruk sıkıştırma testlerinde hem de sıcak plaka testlerinde hayvanların yanıt sürelerinde artışa neden olduğu görülmüştür. Mianserin'in kuyruk sıkıştırma testlerinde sıçanların reaksiyon sürelerinin uzamasına neden olması bu ilacın mekanik ağrılı uyarana; sıcak plaka testlerinde reaksiyon sürelerinin uzamasına neden olması da termal ağrılı uyarana karşı antinosiseptif etki gösterdiğine işaret etmektedir **(Şekil 12-15)**. Diğer bir ifade ile mianserin hem mekanik hem de termal ağrılı uyaranları taşıyan nosiseptif yolaklar üzerine etki göstermektedir.



Şekil 15. 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Sıcak Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri, MNS-30 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık $^{**}p$<0.01,$^{***}p$<0.001; MNS-45 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık ^{g}p<0.05, ^{ggg}p<0.001; Kontrol grubuna (14. gün) Göre Anlamlı Farklılık ^{é}p<0.05, ^{éééé}p<0.001, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sıcak plaka testleri özellikle supraspinal, kuyruk sıkıştırma testleri ise spinal nosisepsiyon ile ilişkili testlerdir (Wong ve ark., 1994; Gabra ve Sirois, 2003). Mianserin'in her iki testte de hayvanların reaksiyon sürelerinde uzamaya neden olmuş olması, söz konusu etkinin hem supraspinal ve hem de spinal yolaklar üzerine etkili olduğunu diğer bir ifade ile santral antinosiseptif etkinin varlığını göstermektedir.

Mianserin'in antinosiseptif etkisinin opioid mekanizmalar ile ilişkili olup olmadığını araştırmak üzere non selektif opioid reseptör antagonisti nalokson ile antagonizma çalışması yapılmıştır. Nalokson 1 $mg.kg^{-1}$ dozunda uygulandığında, her iki nosiseptif testte de mianserin'in 30 $mg.kg^{-1}$ dozunun akut uygulanması ile ortaya çıkan antinosiseptif etkiyi ortadan kaldırmıştır **(Şekil 12** ve **14)**. Nalokson ön-tedavisinin mianserin'in antinosiseptif etkisini antagonize etmiş olması, mianserin'in akut antinosiseptif etkisinde opioid reseptörlerin rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgu mianserin'in opioid reseptörler üzerine agonist etki gösterdiğine dair önceki yayınları destekler özelliktedir (Olianas ve ark., 2012; Reichenberg ve ark., 1985; Schreiber ve ark., 1998).

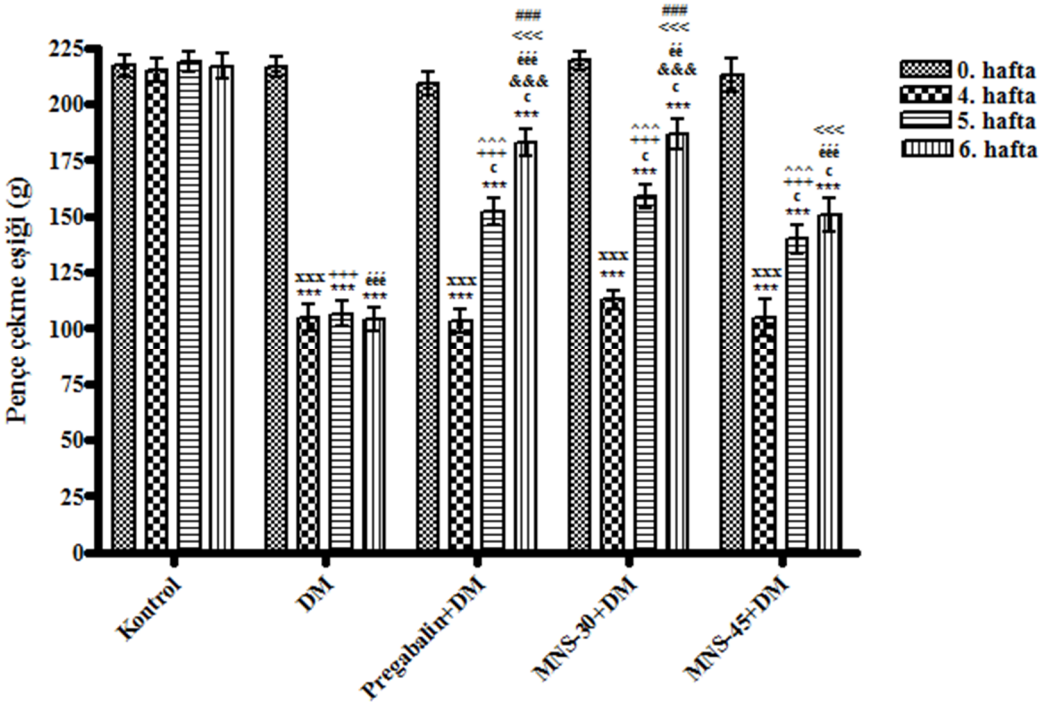
Nöropatik ağrı deneylerine ilişkin bulgular

Randal-Sellito testine ilişkin bulgular

Şekil 16, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak pregabalin (10 $mg.kg^{-1}$) ve mianserin (30 ve 45 $mg.kg^{-1}$) uygulanan diyabetik sıçanların Randal-Sellito testinde mekanik ağrılı uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [$F_{(12,90)}=50.78$, $P<0.001$] hem de zaman faktörünün [$F_{(12,90)}=337.7$, $P<0.001$] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [$F_{(12,90)}=33.74$, $P<0.001$].

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 $mg.kg^{-1}$ pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 30 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 $mg.kg^{-1}$ mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen pençe çekme eşik değerlerinin, 0. haftada ölçülen pençe çekme eşik değerlerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir. Diyabetik sıçanlarda pençe çekme eşik değerlerinde görülen azalma, referans madde olarak kullanılan pregabalin'in (10 $mg.kg^{-1}$) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde artmıştır. Pregabalin'inin yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 $mg.kg^{-1}$ dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan pençe çekme eşik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır. Hem pregabalin'in hem de mianserin'in 30 $mg.kg^{-1}$ dozunun 14 günlük uygulanmalarının 7 günlük uygulamadan daha etkili olduğu dikkati çekmektedir. 14 günlük uygulamaların sonuçları değerlendirildiğinde, mianserin'in 30 $mg.kg^{-1}$ dozunun 45 $mg.kg^{-1}$'dan daha etkili olduğu belirlenmiştir. Mianserin'in 30 $mg.kg^{-1}$ dozu, azalmış olan pençe çekme eşik değerlerini düzeltmekte pregabalin (10 $mg.kg^{-1}$) ile kıyaslanabilir ölçüde etkili bulunmuştur (**Şekil 16**).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ



Şekil 16. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Randal-Sellito Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşik Değerleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{***}p$<0.001; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^{c}p<0.001; 5. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{\&\&\&}p$<0.01; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx}p<0.001; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{+++}p<0.001; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{éé}p<0.01, ^{ééé}p<0.001; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge\wedge\wedge}p$<0.001; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<<<}p$<0.001; 6. Hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\#\#\#}p$<0.001, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

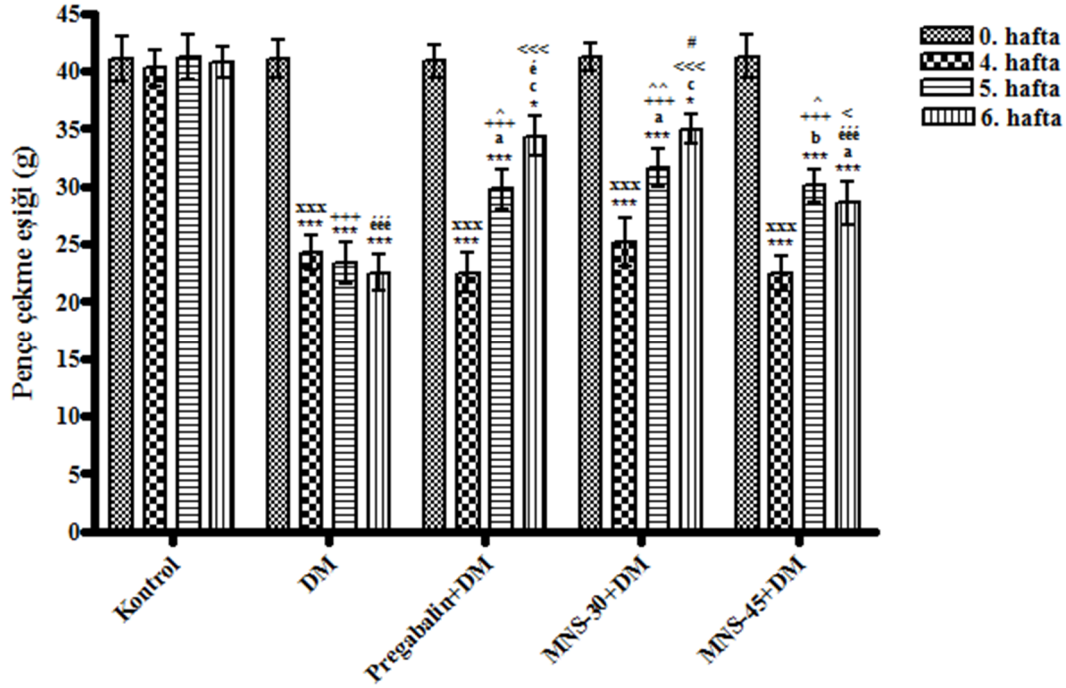
Dinamik plantar testine ilişkin bulgular

Şekil 17, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak pregabalin (10 mg.kg^{-1}) ve mianserin (30 ve 45 mg.kg^{-1}) uygulanan diyabetik sıçanların dinamik plantar testte mekanik uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=32.15, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=66.21, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=6.35, P<0.001].

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 mg.kg^{-1} pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada dinamik plantar cihazı ile ölçülen pençe çekme eşik değerlerinin, 0. haftada ölçülen pençe çekme eşik değerlerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir. Diyabetik sıçanlarda pençe çekme eşik değerlerinde görülen azalma, referans madde olarak kullanılan pregabalin'in (10 mg.kg^{-1}) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde artmıştır. Pregabalin'inin yanı sıra mianserin'in 30

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan pençe çekme eşik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır. 14 günlük uygulamaların sonuçları değerlendirildiğinde, mianserin'in 30 mg.kg^{-1} dozunun 45 mg.kg^{-1}'dan daha etkili olduğu belirlenmiştir. Mianserin'in hem 30 hem de 45 mg.kg^{-1} dozu, azalmış olan pençe çekme eşik değerlerini düzeltmekte pregabalin (10 mg.kg^{-1}) kadar etkili bulunmuştur (**Şekil 17**).



Şekil 17. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Dinamik Plantar Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşik Değerleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{*}p<0.05$, $^{***}p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{a}p<0.05$, $^{b}p<0.01$, $^{c}p<0.001$; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{xxx}p<0.001$; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{+++}p<0.001$; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{é}p<0.05$, $^{ééé}p<0.001$; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p<0.05$, $^{\wedge\wedge}p<0.01$; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<}p<0.05$, $^{<<<}p<0.001$; 6. Hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\#}p<0.05$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Hargreave's (Plantar Test) testine ilişkin bulgular

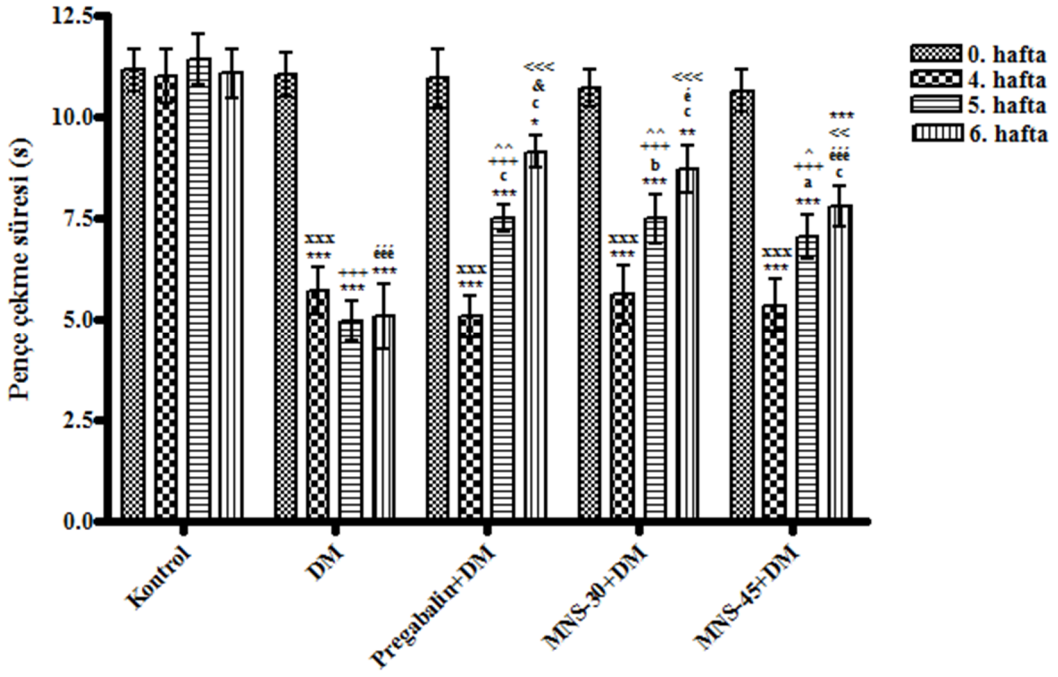
Şekil 18, 14 gün boyunca her gün düzenli olarak pregabalin ve mianserin uygulanan diyabetik sıçanların plantar testte termal ağrılı uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=13.25, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=99.80, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=10.70, P<0.001].

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 mg.kg^{-1} pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

(MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada plantar cihazı ile ölçülen pençe çekme sürelerinin, 0. haftada ölçülen pençe çekme sürelerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir.

Diyabetik sıçanlarda pençe çekme sürelerinde görülen azalma, referans madde olarak kullanılan pregabalin'in (10 mg.kg^{-1}) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde artmıştır. Pregabalin'inin yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan pençe çekme sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır. Mianserin'in hem 30 hem de 45 mg.kg^{-1} dozu, azalmış olan pençe çekme sürelerini düzeltmekte pregabalin (10 mg.kg^{-1}) kadar etkili bulunmuştur (**Şekil 18**).



Şekil 18. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Plantar Testte Ölçülen Pençe Çekme Süreleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{**}p<0.05$, $^{**}p<0.01$, $^{***}p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{a}p<0.05$, $^{b}p<0.01$, $^{c}p<0.001$; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $^{xxx}p<0.001$; 5. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $^{+++}p<0.001$; 6. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $^{é}p<0.05$, $^{ééé}p<0.001$; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p<0.05$, $^{\wedge\wedge}p<0.01$; 6. hafta DM grubuna göre Anlamlı Farklılık $^{<<}p<0.01$, $^{<<<}p<0.001$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

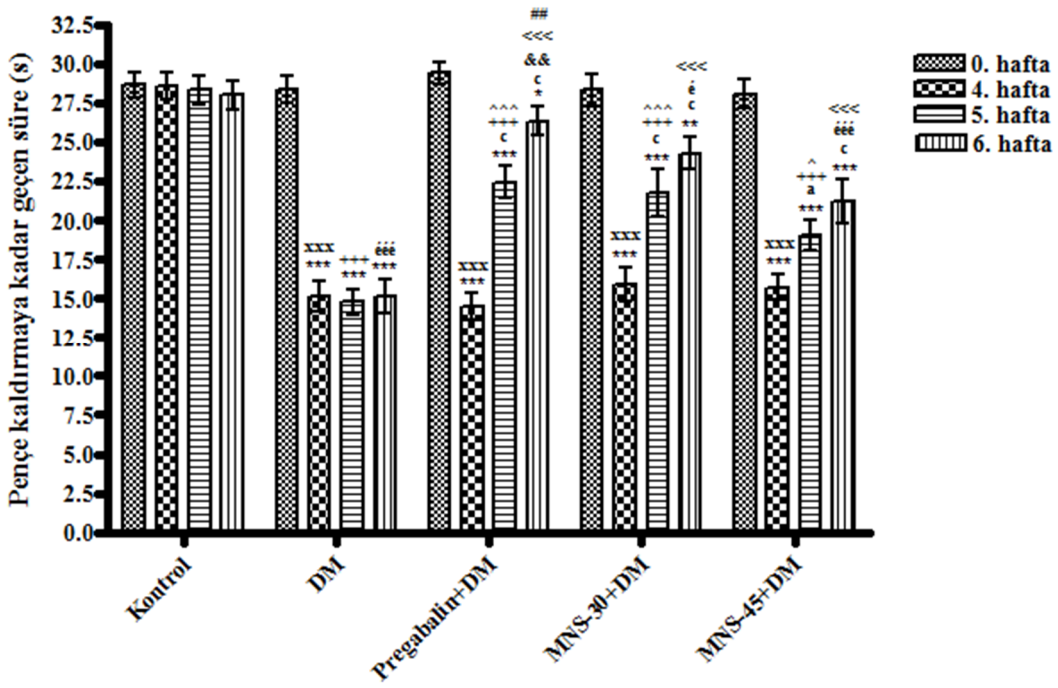
Soğuk plaka (4±1^{o}C) testine ilişkin bulgular

Şekil 19, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak pregabalin (10 mg.kg^{-1}) ve mianserin (30 ve 45 mg.kg^{-1}) uygulanan diyabetik sıçanların soğuk plaka testinde termal ağrılı uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=23.93, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=167.0, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=17.94, P<0.001].

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 mg.kg^{-1} pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada soğuk plaka test cihazı ile ölçülen pençe çekme sürelerinin, 0. haftada ölçülen pençe çekme sürelerine göre anlamlı biçimde kısaldığını göstermiştir.



Şekil 19. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Soğuk Plaka Testinde Ölçülen İlk Pençe Kaldırma Süreleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{*}p<0.05$, $^{**}p<0.01$, $^{***}p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{a}p<0.05$, $^{c}p<0.001$; 5. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{\&\&}p<0.01$; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{xxx}p<0.001$; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{+++}p<0.001$; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{é}p<0.05$, $^{ééé}p<0.001$; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p<0.05$, $^{\wedge\wedge\wedge}p<0.001$; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<<<}p<0.001$; 6. Hafta MNS-45 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\#\#}p<0.01$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Diyabetik sıçanlarda ilk pençe kaldırmaya kadar geçen sürede görülen azalma, referans madde olarak kullanılan pregabalin'in (10 mg.kg^{-1}) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde artmıştır.

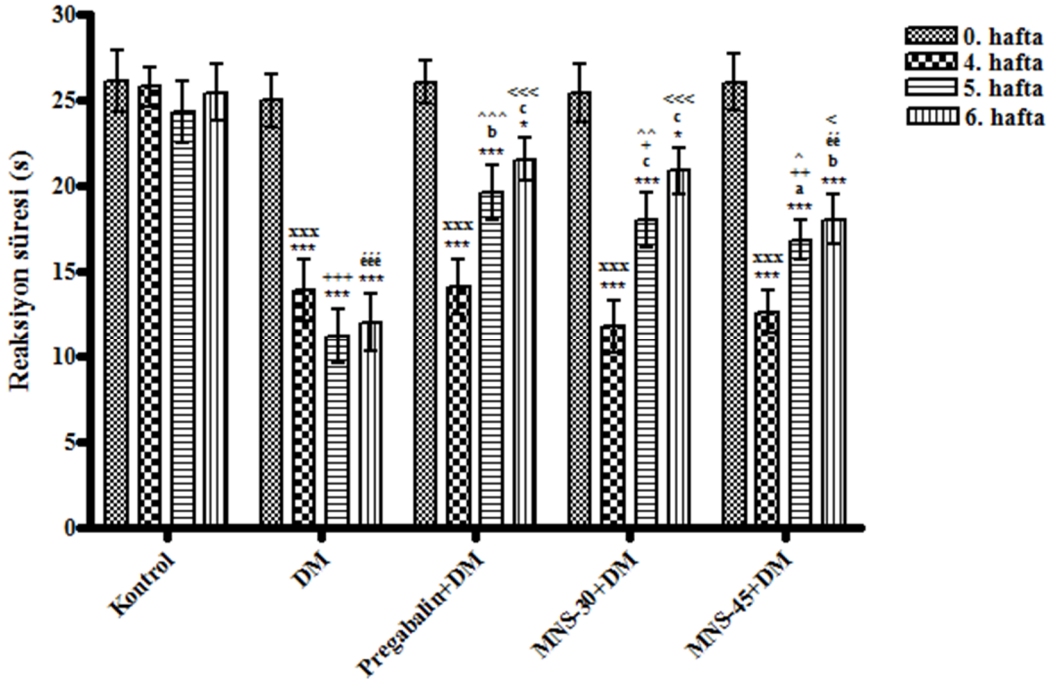
Pregabalin'in yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan ilk pençe kaldırma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır.

Mianserin'in hem 30 mg.kg^{-1} dozu, azalmış olan ilk pençe kaldırma sürelerini düzeltmekte pregabalin (10 mg.kg^{-1}) kadar etkili bulunmuştur (**Şekil 19**).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Ilık plaka (38±1°C) testine ilişkin bulgular

Şekil 20, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak pregabalin (10 mg.kg^{-1}) ve mianserin (30 ve 45 mg.kg^{-1}) uygulanan diyabetik sıçanların ılık plaka testinde termal uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,90)=9.16, P<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,90)=75.68, P<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,90)=7.64, P<0.001].



Şekil 20. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} Mianserin (MNS-45+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Ilık Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{*}p$<0.05, $^{***}p$<0.001; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^{a}p<0.05, ^{b}p<0.01, ^{c}p<0.001; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{xxx}p<0.001; 5. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{+}p<0.05, ^{++}p<0.01, ^{+++}p<0.001; 6. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{éé}p<0.01, ^{ééé}p<0.001; 5. hafta DM grubuna göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p$<0.05, $^{\wedge\wedge}p$<0.01, $^{\wedge\wedge\wedge}p$<0.001; 6. hafta DM grubuna göre Anlamlı Farklılık $^{<}p$<0.05, $^{<<<}p$<0.001, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=7.

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 mg.kg^{-1} pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 30 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 45 mg.kg^{-1} mianserin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ılık plaka test cihazı ile ölçülen reaksiyon sürelerinin, 0. haftada ölçülen değerlere göre anlamlı biçimde kısaldığını göstermiştir. Diyabetik sıçanlarda reaksiyon sürelerinde görülen azalma, referans madde olarak kullanılan pregabalin'in (10 mg.kg^{-1}) 7 ve 14 gün subakut uygulaması ile anlamlı ölçüde artmıştır. Pregabalin'inin yanı sıra mianserin'in 30 ve 45 mg.kg^{-1} dozlarının 7 ve 14 gün subakut uygulamaları da diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan reaksiyon sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır. Mianserin'in

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

hem 30 hem de 45 $mg.kg^{-1}$ dozu, azalmış olan reaksiyon sürelerini düzeltmekte pregabalin (10 $mg.kg^{-1}$) kadar etkili bulunmuştur (**Şekil 20**).

Nöropatik ağrı sinirlerde hasar ya da işlev kaybı ile karakterize bir tablodur. Ağrılı uyarana karşı oluşan artmış ağrı yanıtı olarak tanımlanan "hiperaljezi" ve ağrısız uyaran tarafından oluşturulan ağrı yanıtı olarak tanımlanan"allodini" nöropatik ağrının iki ana bulgusudur (Zhu ve ark., 2008).

Bu tez çalışmasında sıçanlarda periferik DN'ye bağlı olarak hiperaljezi ve allodina gelişimi hem mekanik hem de termal uyaranlar kullanılarak değerlendirilmiştir. Hiperaljezi çalışmaları için mekanik ağrılı uyaran Randal-Sellito cihazıyla; termal ağrılı uyaran ise plantar test (Hargreave's testi) ve soğuk plaka (4±1^{o}C) test cihazları ile uygulanmıştır. Allodini çalışmaları için mekanik uyarana karşı eşik değerlerin ölçüldüğü dinamik plantar aesthesiometer cihazı kullanılmıştır. Termal allodini ise ılık plaka (38±1^{o}C) testi ile değerlendirilmiştir.

Bu araştırmada diyabet modeli oluşturulan sıçanların Randal-Sellito testinde mekanik ağrılı uyarana karşı pençe çekme yanıtlarının STZ uygulamasını izleyen 4. haftada, diyabet öncesine göre anlamlı biçimde azalmış olması bu hayvanlarda mekanik hiperaljezi geliştiğine işaret etmektedir (**Şekil 16**). Diyabetik sıçanların mekanik uyarana karşı dinamik plantar aesthesiometer cihazında ölçülen pençe çekme eşik değerlerinin, diyabet öncesine göre anlamlı biçimde azalmış olması da diyabetik sıçanlarda mekanik allodini geliştiğini göstermektedir (**Şekil 17**).

Diyabete bağlı olarak mekanik hiperaljezi ve mekanik allodini gelişimi daha önce pek çok araştırma grubu tarafından rapor edilmiştir (Beyreuther ve ark., 2007; Bordet ve ark., 2008; Cegielska-Perun ve ark., 2012; Chauhan ve ark., 2012., Doğrul ve ark., 2004; Li ve ark., 2005a, Li ve ark., 2005b; Romanovsky ve ark., 2004, Romanovsky ve ark., 2006; Suzuki ve ark., 2002a). Diyabete bağlı olarak derideki mekanoseptörlerin duyarlılığında artış (Suzuki ve ark., 2002a; Suzuki ve ark., 2002b), primer duyusal Aδ ve Aβ liflerinin uyarı eşiklerinde azalma, ektopik deşarjlar (Khan ve ark., 2002; Suzuki ve ark., 2002a), duyusal C liflerinde mekanik uyarana karşı duyarlılıkta ve ileti hızında artış (Chen ve Levine, 2001), dorsal kök gangliyonu (DRG) nöronlarında Ca^{+2} sinyallemede ve spontan elektrofizyolojik aktivitede artış (Hall ve ark., 1995; Hall ve ark., 1996; Pertovaara ve ark., 2001; Voitenko ve ark., 1999; Voitenko ve ark., 2000), medulla spinaliste glutamat ve P maddesi salımında görülen artışlar (Chen ve Pan, 2002; Dougherty ve ark., 1992; Dougherty ve Willis 1991; Kamei ve ark., 1994), medulla spinaliste ağrı iletimini baskı altında tutan inhibitör mekanizmalarda zayıflama (Malcangio ve Tomlinson, 1998), dorsolateral periakvaduktal grey'de NO sentezinde artış (Jang ve ark., 2003), medulla spinaliste TLR4 (Toll benzeri reseptör 4) mRNA'sının ekspresyonunda artış (Yan ve ark., 2012), spinotalamik yolağın nöronlarında duyarlılık artışı ve reseptör alanlarında genişleme (Chen ve Pan, 2002) diyabetik hayvanlarda mekanik hiperaljezi oluşumuna katkıda bulunan başlıca süreçler olarak bildirilmiştir.

Deneysel diyabet modellerinde, diyabetin oluşturulmasını izleyen haftalar içerisinde miyelinsiz C liflerinde kayıplar olduğu ve deaferentasyon görüldüğü bildirilmiştir (Kapur, 2003) Diyabette C liflerinin kaybı ile birlikte, Aβ liflerinin dallanarak C lifleri ile patolojik sinaptik bağlantılar yaptığı ve oluşan bu yeni sinapslardan eksitatör nörotransmitterlerin salındığı gösterilmiştir (Woolf ve ark.,

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

1995). Bu bağlantılar nedeniyle, normal koşullarda dokunma duyusunu ileten ama ağrı ile ilişkili olmayan Aβ liflerinin ağrı duyusu ile ilişkili hale geldiği; hafif bir dokunmanın ağrı stimulusu yarattığı ve taktil allodinanın da bu mekanizma ile geliştiği ileri sürülmüştür (Kapur, 2003). Medulla spinaliste RhoA/ROCK (Ras homolog gen ailesi, üye A/ Rho kinaz) yolağının aktivasyonunun da mekanik allodini gelişimi ile ilgili olduğu rapor edilmiştir (Ohsawa ve ark., 2011).

Yapılan literatür taramalarında, diyabetik hayvanların termal ağrılı uyarana karşı verdikleri yanıtın araştırıldığı çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmüştür. Çeşitli deneysel diyabet modellerinde diyabetik hayvanlarda termal hiperaljezi (Beyreuther ve ark., 2007; Chauhan ve ark., 2012; Courteix ve ark., 1993; Lee ve McCarty, 1992; Ohsawa ve ark., 2011; Ohsawa ve Kamei, 1999a; Ohsawa ve Kamei, 1999b) ve termal allodini (Beyreuther ve ark., 2007; Bordet ve ark., 2008; Ohsawa ve Kamei, 1999a; Ohsawa ve Kamei, 1999b) geliştiği rapor edilmiştir. Diğer yandan, diyabetin termal hipoaljeziye neden olduğunu ileri süren çalışmalara da rastlamak mümkündür (Apfel ve ark., 1994; Calcutt ve ark., 2003; Kotla ve ark., 1996). Diyabetik kemirgenlerde termal ağrılı uyarana karşı oluşan yanıtın periyodik olarak izlendiği bazı çalışmalarda ise, STZ enjeksiyonunu izleyen ilk haftalarda termal hiperaljezi, daha ileri haftalarda ise termal hipoaljezi geliştiği rapor edilmiştir (Calcutt ve ark., 2004; Can ve ark., 2011a; Kotla ve ark., 1996; Ulugol ve ark., 2012). Sözü edilen raporlardaki bu farklı bulguların, oluşturulan diyabet modelinin şiddetinin ve süresinin farklılığı, uygulanan termal uyarının şiddetinin ve süresinin farklılığı, cinsiyet ve tür farklılıkları gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bu araştırmada deneysel diyabet modeli oluşturulan sıçanların plantar testte ağrılı ısı uyaranına ve soğuk plaka testinde ağrılı soğuk uyaranına verdikleri yanıtlarının STZ uygulamasını izleyen 4. haftada, diyabet öncesine göre anlamlı biçimde azalmış olması bu hayvanlarda termal hiperaljezi geliştiğine işaret etmektedir (**Şekil 18 ve 19**). Diyabetik sıçanların 38±1^{o}C'de ılık plaka üzerinde ölçülen yanıt sürelerinin, diyabet öncesine göre anlamlı biçimde azalmış olması da diyabetik sıçanlarda termal allodini geliştiğini göstermektedir (**Şekil 20**).

Diyabetik hayvanlarda termal hiperaljezinin farklı patogenetik mekanizmaların katılımı ile geliştiği bildirilmiştir (Obrosova, 2009). Küçük miyelinli Aδ ve miyelinsiz C-liflerinde hiperglisemi ile ilişkili olarak meydana gelen hasarın diyabette termal hiperaljezi gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Kapur, 2003). Duyusal C liflerinde sensitizasyon, artan ateşleme yeteneği ve ileti hızında artış (Burchiel ve ark., 1985; Chen ve Levine, 2001; Chen ve Levine, 2003), DRG nöronlarında Ca^{+2} sinyallemede (Hall ve ark., 1995; Hall ve ark., 1996; Voitenko ve ark., 1999; Voitenko ve ark., 2000), Nav1.7 ve p-ERK1/2 ekspresyonunda artış (Zhang ve ark., 2013), medulla spinaliste TLR4 mRNA'sının ekspresyonunda artış (Yan ve ark., 2012) ve spinal RhoA/ROCK yolağının aktivasyonu (Ohsawa ve ark., 2011) termal hiperaljezi gelişimine katkıda bulunan mekanizmalar arasındadır. Diyabette termal hiperaljezi gelişiminde periferal sensitizasyona ek olarak, santral sensitizasyonun da önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Chen ve ark., 2009).

Mianserin, çeşitli ülkelerde major depresyon tedavisi için onaylanmış bir tetrasiklik bileşiktir. Mianserin'in TSA'lardan hem kimyasal yapısı hem de

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

farmakolojik profili açısından farklılık gösterdiği bilinmektedir. TSA'lardan farklı olarak mianserin serotoninin nöronal geri alımını etkilemezken, noradrenalinin nöronal geri alımını zayıf biçimde inhibe etmektedir (Marshall, 1983). Ayrıca, mianserin'in kolinerjik muskarinik reseptörlere düşük afinite gösterirken, 5-HT_2 serotonerjik, H_1 histaminerjik ve α_2-adrenerjik reseptörleri yüksek afinite ile bloke ettiği belirlenmiştir (Peroutka ve Snyder, 1981; Richelson ve Nelson, 1984). Nitekim mianserin antidepresan etkisinin presinaptik, oto- ve hetero-α_2-adrenoreseptörlerin blokajı sonucu noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyondaki artış ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Marshall, 1983; Pinder, 1985).

STZ-diyabetik sıçanların, SSRI ilaçların (Anjaneyulu ve Chopra, 2004) ve morfin'in (Chen ve Pan, 2002) analjezik etkilerine karşı duyarlılıklarının, normoglisemik hayvanlara göre anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Diyabetik hayvanlarda azalmış olan bu yanıtların, ağrının inhibitör sistemlerinden olan serotonerjik, noradrenerjik ve opioid nöronlarda ve ilgili reseptör mekanizmalarda oluşan yapısal ya da işlevsel aksamalar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnhibitör mekanizmalardaki aksamaların diyabetik hayvanlarda hiperaljezi oluşumu ile ilişkili olabileceği açıktır. Sinaptik aralıkta serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyonun güçlenmesinin, ağrı ile ilişkili bulbospinal inici inihibitör yolakları etkinleştirerek ağrı oluşumunu önlediği bilinmektedir (Ardid ve ark., 1995; Mico ve ark., 2006). Bu bilgilerden hareketle, mianserin'in bu çalışmada diyabetik hayvanlarda gelişen mekanik ve termal hiperaljeziyi düzeltici etkisinin SSS'de noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyonu güçlendirmesi (Marshall, 1983; Pinder, 1985) ile ilişkili olması olası görünmektedir. Diğer yandan hem bizim bulgularımızın (**Şekil 12** ve **14**) hem de bu ilacın opioid reseptörler aracılıklı analjezik etkinliğini ortaya koyan önceki çalışmaların (Reichenberg ve ark., 1985; Schreiber ve ark., 1998) ışığında mianserin'in bu çalışmada saptanan anti-hiperaljeziketkisine opioid nörotransmisyonu güçlendirici etkisinin de katkıda bulunabileceği ileri sürülebilir.

DM'de, sinirlerin onarımını ve rejenerasyonunu düzenleyen nörotrofik peptitlerin (sinir büyüme faktörü, beyin nörotrofik faktörü, nörotrofin-3, insülin benzeri büyüme faktörleri, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi) kaybının, periferal sinir onarımının bozulmasına neden olduğu bunun da DN gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Stevens ve ark., 1995; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008). Mianserin'in BDNF (beyin kökenli nörotrofik faktör) (Nibuya ve ark., 1995), GDNF (glial hücre kökenli nörotrofik faktör) (Hisaoka ve ark., 2001), FGF2 (fibroblast büyüme faktörü) (Mallei ve ark., 2002) gibi nörotrofik faktörlerin ekspresyonlarını artırıcı etkisinin de bu çalışmada diyabete bağlı olarak gelişen hiperaljezinin ve allodinin düzelmesine katkıda bulunması olası görünmektedir.

Yang ve arkadaşları tarafından 2012 yılında, STZ-diyabetik sıçanlar ile yapılan bir araştırmada, aktivasyonları medulla spinaliste proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olan, böylece hem inflamatuvar hem de nöropatik ağrı süreçlerinde rol oynayan (Kim ve ark., 2007; Obata ve ark., 2008; Tanga ve ark., 2005) TLR4 reseptörlerinin ekspreyonlarında diyabete bağlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, TLR4 sinyal yolağının iki proinflamatuvar sitokini olan TNF-α (tümör nekroz faktörü-α) ve IL-1 (interlökin-1) seviyelerinin bu hayvanlarda görülen mekanik ve termal hipersensitivite ile korele olarak

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

yükseldiği belirlenmiştir (Yan ve ark., 2012). Mianserin'in TLR4 sinyal yolağını inhibe ettiğine ilişkin (Hutchinson ve ark., 2010) rapordan hareketle, mianserin'in bu çalışmada ortaya konan anti-hiperaljezik ve anti-allodinik etkilerinin TLR4 sinyal yolağının mianserin tarafından inhibisyonu ile ilişkili olabileceği ileri sürülebilir.

Bu tez çalışmasında mianserin'in STZ diyabetik sıçanlarda ortaya çıkan hiperaljezi ve allodiyi tedavi edici etkisi ile ilişkili olası bazı mekanizmalar olarak yukarıda sıralanmıştır. Diğer yandan, diyabette ortaya çıkan hiperaljezi ve allodinanın kronik hiperglisemi zeminide geliştiği ve glisemik kontrolün nöropatik ağrı tedavisindeki önemli dikkate alındığında, bu çalışmada gösterilen anti-hiperaljezik ve anti-allodinik etkilerin mianserin'in antihiperglisemik etkisi ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu araştırma ile mianserin'in 30 ve 45 $mg.kg^{-1}$ dozlarda 7 ve 14 gün süre subakut uygulamasının STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki hiperglisemiyi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan polidipsi, poliüri ve hiperfaji gibi metabolik parametreleri etkin biçimde düzelttiği ortaya konulmuştur. Mianserin'in metformine yakın antihiperglisemik etkinliği bu tez çalışması ile ilk kez ortaya konulmuştur. Diğer yandan, sözü edilen mianserin uygulamasının diyabetik hayvanlarda, STZ enjeksiyonunu izleyen 4. haftada ortaya çıkan mekanik ve termal hiperaljezi ve allodini yanıtlarını istatistiksel olarak anlamlı biçimde düzelttiği saptanmıştır. Yine bu çalışma ile ilk kez bildirilen pregabaline yakın anti-hiperaljezik ve anti-allodinik etkilerin mianserin'in antihiperglisemik ve antinosiseptif etkileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Mianserin'in antihiperglisemik, anti-hiperaljezik ve anti-allodinik etkilerinin mekanizmalarının aydınlatılması bu tez çalışmasının bir sonraki adımını oluşturabilecek özelliktedir. Mianserin'in söz konusu antihiperglisemik etkisinin mekanizmasının aydınlatılması için, bu ilacın diyabetik koşullarda insülin sentezi/salınımı, dokuların insüline duyarlılıkları ve barsaklardan karbonhidrat emilimi üzerine etkilerinin detaylı biçimde incelenmesi gerekmektedir. Diğer yandan, mianserin'in diyabetik hayvanlardaki antihiperglisemik etkisinin bu hayvanlardan toplanan kan örneklerinde HbA1c oranların karşılaştırılması ile desteklenmesinin yararlı olacağı açıktır.

Mianserin'in nöropatik ağrı ile ilişkili iyileştirici etkilerinin olası mekanizmaları ise bu etkilere aracılık etmesi olası olan çeşitli nöromediyatörler (serotonerjik, noradrenerjik, glutaminerjik, opioiderjik, nitrerjik vs.) sistemlerin olası katılımlarının incelenmesi ile gerçekleştirilebilecektir. Ayrıca bu ilacın, DN'ye bağlı ağrının ortaya çıkmasında rol oynayan sitokinlerin ve diyabetik koşullarda ekspresyonları ve işlevleri değişen nörotrofik faktörlerin üzerine etkilerinin araştırılmasının da yararlı olacağı düşünülmektedir.

Mianserin'in antihiperglisemik ve antinosiseptif etkileri aynı anda taşıdığı göz önünde bulundurulduğunda, bu ilacın DN tedavisi için iyi bir alternatif olma potansiyeli yüksek görünmektedir. Diğer yandan, mianserin'in sahip olduğu antidepresan etkinlik, bu ilacı diyabetik hastalarda gerek nöropatiye bağlı olarak ortaya çıkan ağrının (Amerikan Diyabet Birliği, 2005), gerekse diyabetin doğrudan kendisinin neden olduğu duygu-durum bozukluklarının (Berlin ve ark., 1997; Kovacs ve ark., 1997; Petrak ve ark., 2003; Peyrot ve Rubin, 1997) tedavisi açısından da ayrıca önemli kılmaktadır.

Bu tez çalışmasının en önemli sonucu, diyabetik hastalarda insidansı yüksek olan nöropatik ağrının tedavisinde uygun ilaç seçimine yönelik yeni yaklaşımlara preklinik bir temel sağlayacak olmasıdır. Diğer yandan, mianserin'in DN tedavisinde etkin bir alternatif ilaç olarak kabul edilebilmesi için, bu pre-klinik

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

çalışma ile elde edilen bulguların klinik çalışmalar ile doğrulanmasının gerekliliği açıktır.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

KAYNAKLAR

Abbruzzese, G., Schenone, A., Scramuzza, G., Caponnetto, C., Gasparetto, B., Adezati, L., Abbruzzese, M., Viviani, G.L., Impairment of central motor conduction in diabetic patients, Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 89 (5), 335-340 (1993).

Abram, S. E., Neural blockade for neuropathic pain, Clin. J. Pain, 16 (2), S56-S61 (2000).

Acıbucu, F., Dökmetaş, H.S., Diyabetik kraniyal nöropati ve tedavisi, Türkiye Klinikleri J. Endocrin-Special Topics, 1 (1), 12-15 (2008).

Alp, R., Diyabetik nöropatide sınıflandırma ve klinik özellikler, J. Kartal T.R., 19 (1), 48-56 (2008).

Al-Tabakha, M.M., Arida, A.I., Recent challenges in insulin delivery systems: a review, Indian J. Pharm. Sci., 70 (3), 278-286 (2008).

Amerikan Diyabet Birliği, Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care, 28 (4), 956-962 (2005).

Amerikan Diyabet Birliği, Standards of medical care in diabetes-2010, Diabetes Care, 33 (Suppl. 1), S11-S61 (2010).

Amerikan Diyabet Birliği, Diagnosis and classification of *diabetes mellitus*, Diabetes Care, 35 (Suppl. 1), S64-S71 (2012).

Amthor, K.F., Dahl-Jørgensen, K., Berg, T.J., Heier, M.S., Sandvik, L., Aagenaes, O., Hanssen, K.F., The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study, Diabetologia, 37 (6), 579-584 (1994).

Andersohn, F., Schade, R., Suissa, S., Garbe, E., Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of *diabetes mellitus*, Am. J. Psychiatry, 166 (5), 591-598 (2009).

Anjaneyulu, M., Chopra, K., Fluoxetine attenuates thermal hyperalgesia through 5-$HT_{1/2}$ receptors in streptozotocin-induced diabetic mice, Eur. J. Pharmacol., 497 (3), 285-292 (2004).

Apfel, S.C., Arezzo, J.C., Brownlee, M., Federoff, H., Kessler, J.A., Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy, Brain Res., 634 (1), 7-12 (1994).

Ardid, D., Jourdan, D., Mestre, C., Villanueva, L., Le Bars, D., Eschalier, A., Involvement of bulbospinal pathways in the antinociceptive effect of clomipramine in the rat, Brain Res., 695 (2), 253-256 (1995).

Arias, C., Spear, N.E.., Mianserin, but not ondansetron, reduces the locomotor stimulating effect of ethanol in preweanling rats, Pharmacol. Biochem. Behav., 100 (1), 81-85 (2011).

Bağrıaçık, N., Tanı, Komplikasyonlara Yaklaşım ve Tedavi Konsensus El Kitabı, Nova Nordisk diyabet servisi yayınları, İstanbul, 1997.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Barber, M., Kasturi, B.S., Austin, M.E., Patel, K.P., MohanKumar, S.M., MohanKumar, P.S., Diabetes-induced neuroendocrine changes in rats: role of brain monoamines, insulin and leptin, Brain Res., 964 (1), 128-135 (2003).

Bekaroğlu, M., Etit, A.N., Soylu, C., Uluutku, N., Obsesif-kompulsif bozukluğun tedavisinde mianserin'in etkinliği, Düşünen Adam, 6 (3), 10-14 (1993).

Benneth, P.H., Knowler, W.C., Definition, diagnosis, and classification of *diabetes mellitus* and glucose homeostasis, In: *Joslin's Diabetes mellitus*, C.R. Kahn, G.C. Weir, G.L. King, A.M. Jacobson, A.C. Moses, R.J. Smith. (Eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Taunton, 331-341 (2005).

Berlin, I., Bisserbe, J.C., Eiber, R., Balsa, N., Sachon, C., Bosquet, F., Grimaldi, A., Phobic symptoms, particularly the fear of blood and injury are associated with poor glycemic control in type I diabetic adults, Diabetes Care, 20 (2), 176-178 (1997).

Betterle, C., Zanette, F., Pedini, B., Presotto, F., Rapp, L.B., Monciotti C.M., Rigon, F., Clinical and subclinical organ–specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin–dependent) diabetic patients and their first–degree relatives, Diabetologia, 26 (6), 431-436 (1984).

Beyreuther, B.K., Callizot, N., Brot, M.D., Feldman, R., Bain, S.C., Stöhr, T., Antinociceptive efficacy of lacosamide in rat models for tumor- and chemotherapy-induced cancer pain, Eur. J. Pharmacol., 565 (1-3), 98-104 (2007).

Bianchi, C., Franceschini, J., Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs, Br. J. Pharmacol. Chemother., 9 (3), 280-284 (1954).

Bloomgarden, Z.T., Glucose tolerance, diabetes and cancer, glycemic control, monitoring, and related topics, Diabetes Care, 24 (4), 779-784 (2001).

Bordet, T., Buisson, B., Michaud, M., Abitbol, J.L., Marchand, F., Grist, J., Andriambeloson, E., Malcangio, M., Pruss, R.M., Specific antinociceptive activity of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy-induced neuropathy, J. Pharmacol. Exp. Ther., 326 (2), 623-632 (2008).

Botero, D., Wolfsdorf, J.I., *Diabetes mellitus* in children and adolescents, Arc. Med. Res., 36 (3), 281-290 (2005).

Boulton, A.J., Vileikyte, L., Ragnarson-Tennvall, G., Apelqvist, J., The global burden of diabetic foot disease, Lancet, 366 (9498), 1719-1724 (2005).

Boulton, A.J.M., Diyabetik nöropati: sınıflanması, ölçümü ve tedavisi, Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes., 2 (3), 142-144 (2007).

Bozdemir, H., Diyabetik otonomik nöropatilerin klinik özellikleri, I. Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyumu Kitabı, 31 Mayıs-3 Haziran, Mersin, Türkiye, 143-153 (2002).

Bril, V., Treatments for diabetic neuropathy, J. Peripher. Nerv. Syst., 17 (Suppl. 2), 22-27 (2012).

Buchanan, T.A., Xiang, A.H., Gestational diabetes mellitus, J. Clin. Invest., 115,485-491 (2005).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Burchiel, K.J., Russell, L.C., Lee, R.P., Sima, A.A., Spontaneous activity of primary afferent neurons in diabetic BB/Wistar rats. A possible mechanism of chronic diabetic neuropathic pain, Diabetes, 34 (11), 1210-1213 (1985).

Burke, N.N., Hayes, E., Calpin, P., Kerr, D.M., Moriarty, O., Finn, D.P., Roche, M., Enhanced nociceptive responding in two rat models of depression is associated with alterations in monoamine levels in discrete brain regions, Neuroscience, 171 (4), 1300-1313 (2010).

Calcutt, N.A., Allendoerfer, K.L., Mizisin, A.P., Middlemas, A., Freshwater, J.D., Burgers, M., Ranciato, R., Delcroix, J.D., Taylor, F.R., Shapiro, R., Strauch, K., Dudek, H., Engber, T.M., Galdes, A., Rubin, L.L., Tomlinson, D.R., Therapeutic efficacy of sonic hedgehog protein in experimental diabetic neuropathy, J. Clin. Invest., 111 (4), 507-514 (2003).

Calcutt, N.A., Freshwater, J.D., Mizisin, A.P., Prevention of sensory disorders in diabetic Sprague–Dawley rats by aldose reductase inhibition or treatment with ciliary neurotrophic factor, Diabetologia, 47 (4), 718-724 (2004).

Callaghan, B.C., Little, A.A., Feldman, E.L., Hughes, R.A., Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy, Cochrane Database Syst. Rev., 6, CD007543 (2012).

Cameron, N.E., Eaton, S.E.M., Cotter, M.A., Tesfaye, S., Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy, Diabetologia, 44 (11),1973-1988 (2001).

Campbell, P.J., Carlson, M.G., Impact of obesity on insulin action in NIDDM, Diabetes, 42 (3), 405-410 (1993).

Can, Ö.D., Öztürk, Y., Öztürk, N., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., Maggi, F., Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats, Fitoterapia, 82 (4), 576-584 (2011a).

Can, O.D., Oztürk, Y., Ozkay, U.D., Effects of insulin and St. John's Wort treatments on anxiety, locomotory activity, depression, and active learning parameters of streptozotocin-diabetic rats, Planta Med., 77 (18), 1970-1976 (2011b).

Can, Ö.D., Ulupinar, E., Özkay, Ü.D., Yeğin, B., Öztürk, Y., The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet, Behav. Pharmacol., 23 (5-6), 582-592 (2012).

Cannon, K.E., Hough, L.B., Inhibition of chemical and low-intensity mechanical nociception by activation of histamine H3 receptors, J. Pain., 6 (3), 193-200 (2005).

Cegielska-Perun, K., Bujalska-Zadrożny, M., Makulska-Nowak, H.E., Modification of morphine analgesia by venlafaxine in diabetic neuropathic pain model, Pharmacol. Rep., 64 (5), 1267-1275 (2012).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Chattopadhyay, M., Zhou, Z., Hao, S., Mata, M., Fink, D.J., Reduction of voltage gated sodium channel protein in DRG by vector mediated miRNA reduces pain in rats with painful diabetic neuropathy, Mol. Pain, 8, 17 (2012).

Chauhan, N., Taliyan, R., Sharma, P.L., Effect of dipyrone and thalidomide alone and in combination on STZ-induced diabetic neuropathic pain, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 385 (5), 527-538 (2012).

Chen, S.R., Pan, H.L., Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats, J. Neurophysiol., 87 (6), 2726-2733 (2002).

Chen, S.R., Samoriski, G., Pan, H.L., Antinociceptive effects of chronic administration of uncompetitive NMDA receptor antagonists in a rat model of diabetic neuropathic pain, Neuropharmacology, 57 (2), 121-126 (2009).

Chen, X., Levine, J.D., Altered temporal pattern of mechanically evoked C-fiber activity in a model of diabetic neuropathy in the rat. Neuroscience, 121 (4), 1007-1015 (2003).

Chen, X., Levine, J.D., Hyperresponsivity in a subset of C-fiber nociceptors in a model of painful diabetic neuropathy in the rat, Neuroscience, 102 (1), 185-192 (2001).

Coppen, A., Gupta, R., Montgomery, S., Ghose, K., Bailey, J., Burns, B., Ridder, J.J., Mianserin hydrochloride: a novel antidepressant, Br. J. Psychiatry, 129, 342-345 (1976).

Courteix, C., Eschalier, A., Lavarenne, J., Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain, Pain, 53 (1), 81-88 (1993).

Cryan, J.F., Lucki, I., Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-Hydroxytryptamine(2C) receptors, J. Pharmacol. Exp. Ther., 295 (3), 1120-1126 (2000).

Çelebi, N., Canbay, Ö., Şahin, A., Nöropatik ağrıda tanı ve tedavide güncel yaklaşımlar, Turkiye Klinikleri J. Med. Sci., 27 (6), 862-869 (2007).

Çorakçı, A., İnsülin analogları ile intensif insülin tedavisi ve inhale insülinler, Turk. JEM., 7 (1), 21-26 (2003).

Daousi, C., MacFarlane, I.A., Woodward, A., Nurmikko, T.J., Bundred, P.E., Benbow, S.J., Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: A controlled comparison of people with and without diabetes, Diabet. Med., 21 (9), 976-982 (2004).

Davidson, J.K., Clinical *Diabetes mellitus*: A Problem-Oriented Approach, Thime Medical Publishers Inc., New York, 39, 437, 2000.

Deckert, T., Kofoed-Enevoldsen, A., Nørgaard, K., Borch-Johnsen, K., Feldt-Rasmussen, B., Jensen, T., Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease, Diabetes Care. 15 (9), 1181-1191 (1992).

DeFronzo, R.A., Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes, Diabetes Rev., 5 (3), 177-269 (1997).

Demiraslan H., Karaca Z., Bayram F., Diyabetik ayak ülserleri, Turkiye Klinikleri J. Endocrin.-Special Topics, 1 (1), 44-55 (2008).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu, The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy, Ann. Intern. Med., 122 (8), 561-568 (1995).

Dogrul, A., Gul, H., Yildiz, O., Bilgin, F., Guzeldemir, M.E., Cannabinoids blocks tactile allodynia in diabetic mice without attenuation of its antinociceptive effect, Neurosci. Lett., 368 (1), 82-86 (2004).

Dougherty, P.M., Palecek, J., Paleckova, V., Sorkin, L.S., Willis, W.D., The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neurons by mechanical, chemical, thermal, and electrical stimuli, J. Neurosci., 12 (8), 3025-3041 (1992).

Dougherty, P.M., Willis, W.D., Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined microiontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P, Pain, 47 (1), 85-93 (1991).

Drenska, D., Varadinova, M., Boyadjieva, N., Bozhilova-Pastirova, A., Effect of anthocyanins and mianserin on neuronal density in rat hippocampus in a model of oxidative stres, Pharmacologyonline, 2, 133-138 (2008).

Drum, D., Zierenberg, T., The Type 2 Diabetes Sourcebook, McGraw-Hill, Newyork, 266, 2006.

Dünya Sağlık Örgütü, Definition and diagnosis of *diabetes mellitus* and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation, Geneva, Switzerland, 1-46 (2006).

Dyck, P.J., Thomas, P.K., Peripheral Neuropathy, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1219-1250, 1993.

Edelman, S.V., Henry, R.R., Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes, Professional Communications Inc., New York, 33, 2010.

Emerick, A.J., Richards, M.P., Kartje, G.L., Neafsey, E.J., Stubbs, E.B. Jr., Experimental diabetes attenuates cerebral cortical-evoked forelimb motor responses, Diabetes, 54 (9), 2764-2771 (2005).

Endo, S., Maedo, K., Suto, M., Kaji, T., Morine, M., Kinoshita, T., Yasui, T., Irahara, M., Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus, Gynecological Endocrinol., 22 (6), 343–349 (2006).

Erdogan, G., Diabetes Mellitusun tedavisi, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 1997.

Ertekin, C., Diyabetik Nöropatiler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik, İzmir, 211-228, 2006.

Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A., Grodsky, G.M., Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?, Diabetes, 52 (1), 1-8 (2003).

Fiçicioğlu, C., Aydin, A., Haktan, M., Kiziltan, M., Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus, Turk. J. Pediatr., 36 (2), 97-104 (1994).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Field, M.J., McCleary, S., Hughes, J., Singh, L., Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat, Pain, 80 (1-2), 391-398 (1999).

Fishbein, H., Palumbo, P.J., Acute metabolic complications in diabetes, In: Diabetes in America, National Diabetes Data Group (Eds.), NIH Publication, Washington, 283-291 (1995).

Fowler, M. J., Microvascular and macrovascular complications of diabetes, Clin. Diabetes, 26 (2), 77-82 (2008).

Gabra, B.H., Sirois, P., Beneficial effect of chronic treatment with the selective bradykinin B1 receptor antagonists, R-715 and R-954, in attenuating streptozotocin-diabetic thermal hyperalgesia in mice, Peptides, 24 (8), 1131-1139 (2003).

Gale, E.A., The discovery of type 1 diabetes, Diabetes, 50 (2), 217-226 (2001).

Gomez R, Huber J, Tombini G, Barros H.M., Acute effect of different antidepressants on glycemia in diabetic and non-diabetic rats. Braz. J. Med. Biol. Res. 34 (1), 57-64 (2001).

Grodsky, G.M., Kinetics of insulin secretion: underlying metabolic events in *diabetes mellitus,* In: *Diabetes mellitus*: A Fundamental and Clinical Text, D. LeRoith, S.I. Taylor, J.M. Olefsky (Eds.), Lippicott Williams and Wilkins Inc., Philadelphia, 2-11 (2000).

Guastella, V., Mick, G., Laurent, B., Non pharmacologic treatment of neuropathic pain, Presse Med., 37 (2 Pt 2), 354-357 (2008).

Guyton, A.C., Hall J.E., Endocrinology and Reproduction, Insulin, Glucagon, and *Diabetes mellitus*, In: Textbook of medical physiology, L. Belfus, W. Schmitt, R. Gruliow (Eds.), Elsevier Inc., 361, 961-962, 973 (2006).

Gürel, C., Özgün, M.T., Batukan, C., Başbuğ, M., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran gebelerde gestasyonel diyabet sıklığı, Erciyes Tıp Derg., 31 (4), 323-330 (2009).

Gürlek A, Kayaalp, O.S., İnsülin, oral antidiyabetik ilaçlar ve glukagon, In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, O.S. Kayaalp (Ed.), Hacettepe-TAŞ Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 1177-1220 (2002).

Hall, K.E., Sima, A.A.F., Wiley, J.W., Opiate-mediated inhibition of calcium signaling is decreased in dorsal root ganglion neurons from the diabetic BB/W rat, J. Clin. Invest., 97 (5), 1165-1172 (1996).

Hall, K.E., Sima, A.A.F., Wiley, J.W., Voltage-dependent calcium currents are enhanced in dorsal root ganglion neurons from the Bio Bred/Worchester diabetic rat, J. Physiol., 486 (2), 313-322 (1995).

Hargreaves, K., Dubner, R., Brown, F., Flores, C., Joris, J., A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia, Pain, 32 (1), 77-88 (1988).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Havel, P.J., Uriu-Hare, J.Y., Liu, T., Stanhope, K.L., Stern, J.S., Keen, C.L., Ahren, B., Rapid and marked decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin, Am. J. Physiol., 274, 1482-1491 (1998).

Henkin, R.I., Inhaled insülin-intrapulmonary, intranasal, and other routes of administration: mechanisms of action, Nutrition, 26 (1), 33-39 (2010).

Hennings, J.M., Schaaf, L., Fulda, S., Glucose metabolism and antidepressant medication, Curr. Pharm. Des., 18 (36), 5900-5919 (2012).

Hirano, S., Miyata, S., Onodera, K., Kamei, J., Effects of histamine H (1) receptor antagonists on depressive-like behavior in diabetic mice, Pharmacol. Biochem. Behav., 83 (2), 214-220 (2006).

Hirsch, I.B., Type 1 *diabetes mellitus* and the use of flexible insulin regimens, Am. Fam. Physician., 60 (8), 2343-2352 (1999).

Hisaoka, K., Nishida, A., Koda, T., Miyata, M., Zensho, H., Morinobu, S., Ohta, M., Yamawaki, S., Antidepressant drug treatments induce glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) synthesis and release in rat C6 glioblastoma cells, J. Neurochem., 79(1), 25-34 (2001).

Hutchinson, M.R., Loram, L.C., Zhang, Y., Shridhar, M., Rezvani, N., Berkelhammer, D., Phipps, S., Foster, P.S., Landgraf, K., Falke, J.J., Rice, K.C., Maier, S.F., Yin, H., Watkins, L.R., Evidence that tricyclic small molecules may possess toll-like receptor and myeloid differentiation protein 2 activity, Neuroscience, 168(2), 551-563 (2010).

Isotani, H., Kameoka, K., Hypoglycemia associated with maprotiline in a patient with type I diabetes. Diabetes Care, 22 (5), 862-863 (1999).

Jackson, KC 2nd., Pharmacotherapy for neuropathic pain, Pain Pract., 6 (1), 27-33 (2006).

Jang, M.H., Shin, M.C., Koo, G.S., Lee, C.Y., Kim, E.H., Kim, C.J., Acupuncture decreases nitric oxide synthase expression in periaqueductal gray area of rats with streptozotocin-induced diabetes, Neurosci. Lett., 337 (3), 155-158 (2003).

Kamei, J., Iwamoto, Y., Hitosugi, H., Misawa, M., Nagase, H., Kasuya, Y., Streptozotocin-induced diabetes in mice reduces the nociceptive threshold, as recognized after application of noxious mechanical stimuli but not of thermal stimuli, Neurosci. Lett., 165 (1-2), 141-143 (1994).

Kapur, D., Neuropathic pain and diabetes, Diabetes Metab. Res. Rev., 19 (Suppl. 1), 9-15 (2003).

Khan, G.M., Chen, S.R., Pan, H.L., Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats, Neuroscience, 114 (2), 291-299 (2002).

Kahn, R., Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy, Muscle Nerve, 15, 1143–1170 (1992).

Khazaie, H., Rahimi, M., Tatari, F., Rezaei, M., Najafi, F., Tahmasian, M., Treatment of depression in type 2 diabetes with fluoxetine or citalopram, Neurosciences (Riyadh), 16 (1), 42-45 (2011).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Kilo, S., Berghoff, M., Hilz, M., Freeman, R., Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy, Neurology, 54 (6), 1246-1252 (2000).

Kim, C., Newton, K.M., Knopp, R.H., Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review, Diabetes Care, 25 (10), 1862-1868 (2002).

Kim, D., Kim, M.A., Cho, I.H. , Kim, M.S., Lee,, S., E.K. Jo, S.Y. Choi, K. Park, J.S. Kim, S. Akira, H.S. Na, S.B. Oh, S.J. Lee, A critical role of toll-like receptor 2 in nevre injury-induced spinal cord glial cell activation and pain hypersensitivity, J. Biol. Chem., 282 (20), 14975-14983 (2007).

Kim, D., Sands, J. M., Klein J.D., Role of vasopressin in *diabetes mellitus*-induced changes in medullary transport proteins involved in urine concentration in Brattleboro rats, Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 286 (4), 760-766 (2004).

Kivimäki, M., Hamer M., Batty G.D., Geddes, J.R., Tabak A.G., Pentti J, Virtanen M, Vahtera J., Antidepressant medication use, weight gain and risk of type 2 diabetes mellitus: a population-based study antidepressant medication use, Diabetes Care, 33 (12), 2611-2616 (2010).

Kotla, M.G., Ngong, J.M., Rutledge, L.P., Pierzchala, K., Van Loon, G.R., Endogenous opioid peptide mediation of hypoalgesic response in long-term diabetic rats, Neuropeptides, 30 (4), 335-344 (1996).

Kovacs, M., Goldston, D., Obrosky, D.S., Bonar, L.K., Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors, Diabetes Care, 20 (1), 36-44 (1997).

Kwok, R.P., Juorio, A.V., Concentration of striatal tyramine and dopamine metabolism in diabetic rats and effect of insulin administration, Neuroendocrinology, 43 (5), 590-596 (1986).

Laakso, M., Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia, Curr. Opin. Lipidol., 15 (2), 115-120 (2004).

Lee, J.H., McCarty, R., Pain threshold in diabetic rats: effects of good versus poor diabetic control, Pain, 50 (2), 231-236 (1992).

Li, F., Drel, V.R., Szabo, C., Stevens, M.J., Obrosova, I.G., Low-dose poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor-containing combination therapies reverse early peripheral diabetic neuropathy, Diabetes, 54 (5), 1514-1522 (2005a).

Li, F., Obrosova, I.G., Abatan, O., Tian, D., Larkin, D., Stuenkel, E.L., Stevens, M.J., Taurine replacement attenuates hyperalgesia and abnormal calcium signaling in sensory neurons of STZ-D rats, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 288 (1), 29-36 (2005b).

Liu, E, Eisenbarth, G,S., Type 1 A *diabetes mellitus*-associated autoimmunity, Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 31 (2), 391-410 (2002).

Lustman, P.J., Freedland, K.E., Griffith, L.S., Clouse, R.E., Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial, Diabetes Care, 23 (5), 618-623 (2000).

Lustman, P.J., Griffith, L.S., Clouse, R.E., Freedland, K.E., Eisen, S.A., Rubin, E.H., Carney, R.M., McGill, J.B., Effects of nortriptyline on depression and

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial, Psychosom. Med., 59(3), 241-250 (1997).

Madsen, O.D., Stem cells and diabetes treatment, APMIS, 113 (11-12), 858-875 (2005).

Mahmood, D., Akhtar, M., Vohora, D., Khanam, R., Comparison of antinociceptive and antidiabetic effects of sertraline and amitriptyline on streptozotocin-induced diabetic rats, Hum. Exp. Toxicol., 29 (10), 881-886 (2010).

Maji, D., Prevention of microvascular and macrovascular complications in *diabetes mellitus*, J. Indian. Med. Assoc., 102 (8), 426, 428, 430 (2004).

Malcangio, M., Tomlinson, D.R., A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats, Pain, 76 (1-2), 151-157 (1998).

Mallei, A., Shi, B., Mocchetti, I., Antidepressant treatments induce the expression of basic fibroblast growth factor in cortical and hippocampal neurons, Mol. Pharmacol., 61(5), 1017-1024 (2002).

Marcus, A., Diabetes care - insulin delivery in a changing world, Medscape J. Med., 10 (5), 120 (2008).

Marshall, R.J. The pharmacology of mianserin. An update, Br. J. Clin. Pharmacol., 15 (Suppl 2), 263S-268S (1983).

Mastrandrea, L.D., Quattrin, T., Clinical evaluation of inhaled insulin, Adv. Drug Deliv. Rev., 58 (9-10), 1061-1075 (2006).

Mayers, A.G., Baldwin, D.S., Antidepressants and their effect on sleep, Hum. Psychopharmacol., 20 (8), 533-559 (2005).

Mayfield, J., Diagnosis and classification of *diabetes mellitus*: new criteria, Am. Fam. Physician, 58 (6), 1355-1362 (1998).

McIntyre, R.S., Soczynska, J.K., Konarski, J.Z., Kennedy, S.H., The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms, Expert. Opin. Drug Saf., 5 (1), 157-168 (2006).

Mico, J.A., Ardid, D., Berrocoso, E., Eschalier, A., Antidepressants and pain, Trends. Pharmacol. Sci., 27 (7), 348-354 (2006).

Mika, J., Osikowicz, M., Makuch, W., Przewlocka, B., Minocycline and pentoxifylline attenuate allodynia and hyperalgesia and potentiate the effects of morphine in rat and mouse models of neuropathic pain, Eur. J. Pharmacol., 560 (2-3), 142-149 (2007).

Mizisin, A.P., Powell, H.C., Pathogenesis and pathology of diabetic neuropathy, Histopathology, Diabetic peripheral neuropathy, Textbook of Diabetic Neuropathy, F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler, Thieme, Stuttgart, 83-87 (2003).

Mushaninga, K.M., Miles, J.M. *Diabetes mellitus*, In: Nutrition Secrets, C.W. Van Way, C. Ireton-Jones (Eds.), Hanley&Belfus Inc., Philadelphia, 103 (2004).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Neumiller, J.J., Campbell, R.K., Technosphere insulin: an inhaled prandial insulin product, BioDrugs, 24 (3), 165-172 (2010).

Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R.S., Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments, J. Neurosci., 15 (11), 7539-7547 (1995).

Obata, K., Katsura, H., Miyoshi, K., Kondo, T., Yamanaka, H., Kobayashi, K., Dai, Y., Fukuoka, T., Akira, S., Noguchi, K., Toll-like receptor 3 contributes to spinal glial activation and tactile allodynia after nerve injury, J. Neurochem., 105 (6), 2249-2259 (2008).

Obrosova, I.G., Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments, Neurotherapeutics, 6 (4), 638-647 (2009).

Ohsawa, M., Aasato, M., Hayashi, S.S., Kamei, J., RhoA/Rho kinase pathway contributes to the pathogenesis of thermal hyperalgesia in diabetic mice, Pain, 152 (1), 114-122 (2011).

Ohsawa, M., Kamei, J., Possible involvement of spinal protein kinase C in thermal allodynia and hyperalgesia in diabetic mice, Eur. J. Pharmacol., 372 (3), 221-228 (1999a).

Ohsawa, M., Kamei, J., Role of intracellular calcium in thermal allodynia and hyperalgesia in diabetic mice, Brain Res, 833 (2), 278-281 (1999b).

Olianas, M.C., Dedoni, S., Onali, P., The atypical antidepressant mianserin exhibits agonist activity at κ-opioid receptors, Br. J. Pharmacol., 167 (6), 1329-1341 (2012).

Ong, K.W., Hsu, A., Song, L., Huang, D., Tan, B.K., Polyphenols-rich Vernonia amygdalina shows anti-diabetic effects in streptozotocin-induced diabetic rats, J. Ethnopharmacol., 133 (2), 598-607 (2011).

Ortega-Álvaro, A., Berrocoso, E., Rey-Brea, R., Leza, J.C., Mico, J.A., Comparison of the antinociceptive effects of ibuprofen arginate and ibuprofen in rat models of inflammatory and neuropathic pain, Life Sci., 90 (1-2), 13-20 (2012).

Özçimen, E.E., Uckuyu, A., Ciftci, F.C., Yanik, F.F., Bakar, C., Diagnosis of gestational *diabetes mellitus* by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester, Gynecol. Endocrinol., 24 (4), 224-229 (2008).

Pakulska, W., Czarnecka, E., Influence of mianserin on the antinociceptive effect of morphine, metamizol and indomethacin in mice, Pharmacol. Res., 46 (5), 415-423 (2002).

Perez, A., Ashford, J.J., A double-blind, randomized comparison of fluvoxamine with mianserin in depressive illness, Curr. Med. Res. Opin., 12(4), 234-241 (1990).

Peroutka, S., Snyder, S.H.,. [3H]Mianserin: differential labeling of serotonin and histamine receptors in rat brain, J. Pharmacol. Exp. Ther., 216 (1), 142-148 (1981).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Pertovaara, A., Wei, H., Kalmari, J., Ruotsalainen, M., Pain behavior and response properties of spinal dorsal horn neurons following experimental diabetic neuropathy in the rat: modulation by nitecapone, a COMT inhibitor with antioxidant properties, Exp. Neurol., 167 (2), 425-434 (2001).

Petrak, F., Hardt, J., Wittchen, H.U., Kulzer, B., Hirsch, A., Hentzelt, F., Borck K, Jacobi, F., Egle, U.T., Hoffmann, S.O., Prevalence of psychiatric disorders in an onset cohort of adults with type 1 diabetes, Diabetes, Metab. Res. Rev., 19 (3), 216-222 (2003).

Peyrot, M., Rubin, RR., Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults, Diabetes Care, 20 (4), 585-590 (1997).

Pickup, J.C., Keen, H., Parsons, J.A., Alberti, K.G., Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia, Br. Med. J. 1 (6107), 204-207 (1978).

Pinder, R.M., Adrenoreceptor interactions of the enantiomers and metabolites of mianserin: are they responsible for the antidepressant effect ? Acta Psychiatr. Scand., 72 (Suppl. 320), 1-9 (1985).

Pinder, R.M., van Delft, A.M., Pharmacological aspects of mianserin, Acta Psychiatr. Scand., 302, 59-71 (1983).

Pini, L.A., Vitale, G., Ottani, A., Sandrini, M., Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat, J. Pharmacol. Exp. Ther., 280 (2), 934-940 (1997).

Pirondi, S, Kuteeva, E., Giardino. L., Ferraro, L., Antonelli, T., Bartfai, T., Ogren, S.O., Hokfelt, T., Calza, L., Behavioral and neurochemical studies on brain aging in galanin overexpressing mice, Neuropeptides, 39 (3), 305-312 (2005).

Poitout, V., Robertson, R.P., An integrated view of beta cell dysfunction in type-II diabetes, Annu. Rev. Med., 47, 69-83 (1996).

Porte, D., Sherwin, R.S., Baron, A., Ellenberg and Rifkin's *Diabetes mellitus*, McGraw-Hill, New York, 265-268 (2003).

Pospisilik, J.A., Martin, J., Doty, T., Ehses, J.A., Pamir, N., Lynn, F.C., Piteau, S., Demuth, H.U., McIntosh, C.H., Pederson, R.A., Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats, Diabetes, 52 (3), 741-750 (2003).

Rakieten, N., Rakieten, L., Nadkarni, M.V., Studies on the diabetogenic action of streptozotocin, Cancer Chemother. Rep., 29, 91-98 (1963).

Reichenberg, K., Gaillard-Plaza, G., Montastruc, J.L., Influence of naloxone on the antinociceptive effects of some antidepressant drugs, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 275 (1): 78-85 (1985).

Richelson, E., Nelson, A., Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro, J. Pharmacol. Exp. Ther., 230 (1), 94-102 (1984).

Robertson, K.E., Glazer, N.B., Campbell, R.K., The latest developments in insulin injection devices, Diabetes Educ., 26 (1), 135-138, 141-146, 149-152 (2000).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Romanovsky, D., Cruz, N.F., Dienel, G.A., Dobretsov, M., Mechanical hyperalgesia correlates with insulin deficiency in normoglycemic streptozotocin-treated rats, Neurobiol. Dis., 24 (2), 384-394 (2006).

Romanovsky, D., Hastings, S.L., Stimers, J.R., Dobretsov, M., Relevance of hyperglycemia to early mechanical hyperalgesia in streptozotocin-induced diabetes, J. Peripher. Nerv. Syst., 9 (2), 62-69 (2004).

Rosellini, W., Casavant, R., Engineer, N., Beall, P., Pierce, D., Jain, R., Dougherty, P.M., Wireless peripheral nerve stimulation increases pain threshold in two neuropathic rat models, Exp. Neurol., 235 (2), 621-626 (2012).

RX Media Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2012.

Said, G., Diabetic neuropathy: an update, J. Neurol., 243 (6), 431-440 (1996).

Said, G., Diabetic neuropathy—a review, Nature Clin. Prac. Neurol., 3(6), 331-340 (2007).

Salman, S., Diyabetik nöropati, Ağrı, 14 (3), 7-15 (2002).

Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., Tütüncü, Y., Sargin, M., Dinççag, N., Karsidag, K., Kalaça, S., Ozcan, C., King, H., Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP), Diabetes Care, 25 (9), 1551-1556 (2002).

Schreiber, S., Backer, M.M., Kaufman, J.P., Pick, C.G., Interaction between the tetracyclic antidepressant mianserin HCl and opioid receptors, Eur. Neuropsycopharmacol., 8 (4), 297-302 (1998).

Shapiro, A.M., Lakey, J.R., Ryan, E.A., Korbutt, G.S., Toth, E., Warnock, G.L., Kneteman, N.M., Rajotte, R.V., Islet transplantation in seven patients with type 1 *diabetes mellitus* using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen, N. Engl. J. Med., 343 (4), 230-238 (2000).

Sharma, K.R., Cross, J., Farronay, O., Ayyar, D.R., Shebert, R.T., Bradley, W.G., Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus, Arch. Neurol., 59, 758-765 (2002).

Shi, L., Zhang, H.H., Hu, J., Jiang, X.H., Xu, G.Y., Purinergic P2X receptors and diabetic neuropathic pain, Sheng Li Xue Bao., 64 (5), 531-542 (2012).

Shimizu, H., Shimomura, Y., Takahashi, M., Kobayashi, I., Kobayashi, S., Dopamine receptor in the streptozotocin-induced diabetic rats, Exp. Clin. Endocrinol., 95 (2), 263-266 (1990).

Shimomura, Y., Shimizu, H., Takahashi, M., Sato, N., Uehara, Y., Suwa, K., Kobayashi, I., Tadokoro, S., Kobayashi, S., Changes in ambulatory activity and dopamine turnover in streptozotocin-induced diabetic rats, Endocrinology, 123 (6), 2621-1625 (1988).

Shrivastava, R.K., Edwards, D., Hypoglycemia associated with imipramine, Biol. Psychiatry, 18 (12), 1509-1510 (1983).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Silva, J., Abebe, W., Sousa, S.M., Duarte, V.G., Machado, M.I., Matos, F.J., Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of Eucalyptus, J. Ethnopharmacol., 89 (2-3), 277-283 (2003).

Singleton, J.R., Smith, A.G., The diabetic neuropathies: practical and rational therapy, Semin. Neurol., 32 (3), 196-203 (2012).

Sivitz, W.I., Walsh, S., Morgan, D., Donohue, P., Haynes, W., Leibel, R.L., Plasma leptin in diabetic and insulin-treated diabetic and normal rats, Metabolism, 47 (5), 584-591 (1998).

Skalska, S., Kyselova, Z., Gajdosikova, A., Karasu, C., Stefek, M., Stolc, S., Protective effect of stobadine on NCV in streptozotocin-diabetic rats: augmentation by vitamin E, Gen. Physiol. Biophys., 27 (2), 106-114 (2008).

Stevens, M.J., Feldman, E.L., Greene, D.A., The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects, Diabet. Med., 12 (7), 566-579 (1995).

Stojanovic, M.P., Stimulation methods for neuropathic pain control, Curr. Pain Headache Rep., 5(2), 130-137 (2001).

Sumiyoshi, T., Ichikawa, J., Meltzer, H.Y., The effect of streptozotocin-induced diabetes on dopamine[2], serotonin[1A] and serotonin[2A] receptors in the rat brain, Neuropsychopharmacology, 16 (3), 183-190 (1997).

Suzuki, Y., Sato, J., Kawanishi, M., Mizumra, K., Lowered response threshold and increased responsiveness to mechanical stimulation of cutaneous nociceptive fibers in streptoxotocin-diabetic rat skin in vitrocorrelates of mechanical allodynia and hyperalgesia observed in the early stage of diabetes, Neurosci. Res., 43 (2), 171-178 (2002a).

Suzuki, Y., Sato, J., Kawanishi, M., Mizumura, K., Tissue glucose level modulates the mechanical responses of cutaneous nociceptors in streptozotocin-diabetic rats but not normal rats *in vitro*, Pain, 99 (3), 475-484 (2002b).

Şen, C., Madazlı, R., Uludağ, S., Ocak, V., Gebelik diyabeti, Perinatoloji Derg.,1 (2), 118-121 (1993).

Takahashi, R.N., Paz, M.M., Influence of naloxone on analgesic effects of antidepressants in mice, Braz. J. Med. Biol. Res., 20 (5), 607-610 (1987).

Tanga, F.Y., Nutile-McMenemy, N., DeLeo, J.A., The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102 (16), 5856-5861 (2005).

Tchen, P.H., Fu, C.C., Chiu, H.C., Motor-evoked potentials in *diabetes mellitus*, J. Formos. Med. Assoc., 91 (1), 20-23 (1992).

Teng, J., Mekhail, N., Neuropathic pain: mechanisms and treatment options, Pain Pract., 3 (1), 8-21 (2003).

Terada, T., Hara, K., Haranishi, Y., Sata, T., Antinociceptive effect of intrathecal administration of taurine in rat models of neuropathic pain, Can. J. Anaesth., 58 (7), 630-637 (2011).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Terzi, M., Cengiz, N., Onar, M.K., Diyabetik nöropati, O.M.Ü. Tıp Derg., 21 (1), 39-49 (2004).

Thiagarajan, V.R., Shanmugam, P., Krishnan, U.M., Muthuraman, A., Ameliorative effect of *Vernonia cinerea* in vincristine-induced painful neuropathy in rats. Toxicol. Ind. Health, Baskıda, (2012).

Thomas, P.K., Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes, 46 (Suppl. 2), S54-S57 (1997).

Thomas, P.K., Tomlinson, D.R., Neuropathy associated with systemic disease, Dyck P.J. (Ed), In: Peripheral Neuropathy, Saunders Company, Mexico, 1219-1241 (1993).

Tonyukuk Gedik, V., Demir, Ö., Periferik diyabetik nöropati, Türkiye Klinikleri J. Endocrin-Special Topics, 1 (1), 101-106 (2008).

Torres, I., Suárez, E., Rodríguez-Sasiaín, J.M., Gomez, E., Calvo, R., Changes in the analgesic effects of mianserin associated with altered plasma protein binding in experimental cancer, Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 89 (3), 341-350 (1995).

Tripathi, B.K., Srivastava, A.K., *Diabetes mellitus*: Complications and therapeutics, Med. Sci. Monit., 12 (7), RA130-RA147 (2006).

Trulson, M.E., Himmel, C.D., Decreased brain dopamine synthesis rate and increased [3H]spiroperidol binding in streptozotocin-diabetic rats, J. Neurochem., 40 (5), 1456-1459 (1983).

Uludağ, M.O., Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar), MİSED, 23-24, 39-44 (2010).

Ulugol, A., Oltulu, C., Gunduz, O., Citak, C., Carrara, R., Shaqaqi, M.R., Sanchez, A.M., Dogrul, A., 5-HT7 receptor activation attenuates thermal hyperalgesia in streptozocin-induced diabetic mice, Pharmacol. Biochem. Behav., 102 (2), 344-348 (2012).

Uluslararası Diyabet Birliği, The global burden of diabetes, In: Diabetes Atlas, D. Gan. (Ed.), International Diabetes Federation, Brussels, 15-71 (2003).

Van Lunteren, E., Moyer, M., Pollarine, J., Reduced amount and disrupted temporal pattern of spontaneous exercise in diabetic rats, Med. Sci. Sports Exerc., 36 (11), 1856-1862 (2004).

Vijayaraghavan, K., Iyyam Pillai, S., Subramanian, S.P., Design, synthesis and characterization of zinc-3 hydroxy flavone, a novel zinc metallo complex for the treatment of experimental diabetes in rats, Eur. J. Pharmacol., 680 (1-3), 122-129 (2012).

Villetti, G., Bergamaschi, M., Bassani, F., Bolzoni, P.T., Maiorino, M., Pietra, C., Rondelli, I., Chamiot-Clerc, P., Simonato, M., Barbieri, M., Antinociceptive activity of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist N-(2-Indanyl)-glycinamide hydrochloride (CHF3381) in experimental models of inflammatory and neuropathic pain, J. Pharmacol. Exp. Ther., 306 (2), 804-814 (2003).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Vinik, A.I., Park, T.S., Stansberry, K.B., Pittenger, G.L., Diabetic neuropathies, Diabetologia. 43 (8), 957-973 (2000).

Voitenko, N.V., Kostyuk, E.P., Kruglikov, I.A., Kostyuk, P.G., Changes in calcium signaling in dorsal horn neurons in rats with streptozocin-induced diabetes, Neurosciences, 94 (3), 887-890 (1999).

Voitenko, N.V., Kruglikov, I.A., Kostyuk, E.P., Kostyuk, P.G., Effect of streptozotocin-induced diabetes on the activity of calcium channels in rat dorsal horn neurons, Neuroscience, 95 (2), 519-524 (2000).

Watkins, P.J., ABC of Diabetes, B.M.J. Publishing Group Ltd, London, 1-3 (2003).

Weinzimer, S.A., Swan, K.L., Sikes, K.A., Ahern, J.H., Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes, Pediatr. Diabetes, 7 (Suppl. 4), 15-19 (2006).

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, Diabetes Care, 27 (5), 1047-1053 (2004).

Wolfsdorf, J., Glaser, N., Sperling, M.A., Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association, Diabetes Care, 29 (5), 1150-1159 (2006).

Wong, C.H, Day, P., Yarmush, J., Wu, W., Zbuzek, U.K., Nifedipine induced analgesic after epidural injections in rats, Anesth. Anal., 79 (2), 303-306 (1994).

Woolf, C.J., Shortland, P., Reynolds, M., Ridings, J., Doubell, T., Coggeshall, R.E., Reorganization of central terminals of myelinated primary afferents in the rat dorsal horn following peripheral axotomy, J. Comp. Neurol. 360 (1), 121-134 (1995).

Woolfe, G., MacDonald, A.D., The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol), J. Pharmacol. Exp. Ther., 80 (3), 300-307 (1944).

Wright, R.A., Nukada, H., Vascular and metabolic factors in the pathogenesis of experimental diabetic neuropathy in mature rats, Brain, 117 (Pt 6),1395-1407 (1994).

Yamamoto, H., Shimoshige, Y., Yamaji, T., Murai, N., Aoki, T., Matsuoka, N., Pharmacological characterization of standard analgesics on mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats, Neuropharmacology, 57 (4), 403-408 (2009).

Yamazaki, S., Yamaji, T., Murai, N., Yamamoto, H., Price, R.D., Matsuoka, N., Mutoh, S., FK1706, a novel non-immunosuppressive immunophilin ligand, modifies the course of painful diabetic neuropathy, Neuropharmacology, 55 (7), 1226-1230 (2008).

Yan, J.E., Yuan, W., Lou, X., Zhu, T., Streptozotocin-induced diabetic hyperalgesia in rats is associated with upregulation of toll-like receptor 4 expression. Neurosci. Lett., 526 (1), 54-58 (2012).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet, İ.Ü basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 126-128, 144-148, 1997.

Yuen, K.C.J., Baker, N.R., Rayman, G., Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray - a double-blind placebo-controlled cross-over study, Diabetes Care, 25(10), 1699-1703 (2002).

Zhang, J.L., Yang, J.P., Zhang, J.R., Li, R.Q., Wang, J., Jan, J.J., Zhuang, Q., Gabapentin reduces allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathy rats by decreasing expression level of Nav1.7 and p-ERK1/2 in DRG neurons, Brain Res., Baskıda, 2013.

Zhu, J., Wei, X., Feng, X., Song, J., Hu, Y., Xu, J., Repeated administration of mirtazapine inhibits development of hyperalgesia/allodynia and activation of NF-kappaB in a rat model of neuropathic pain, Neurosci. Lett., 433 (1), 33-37 (2008).

Ziegler, D., Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment, Diabetes Metab, Rev., 10 (4), 339-383 (1994).

Ziegler, D., Diabetic peripheral neuropathy and sexual dysfunction, In: Textbook of Type 2 Diabetes, B.J., Goldstein, D. Müler-Wieland (Eds.), Martin Dunitz, London ve New York, 1-223 (2003).

Ziegler, D., Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain, Diabetes Care, 31 (Suppl. 2), S255–S261 (2008).

Zogno, M.G., Tolfo, L., Draghi, E., Hypoglycemia caused by maprotiline in a patient taking oral antidiabetics, Ann. Pharmacother, 28 (3), 406 (1994).

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

EKLER

EK 1. T.C. Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 05/04/2011
TOPLANTI SAYISI : 22
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2011-9
KARAR NUMARASI : 9-11
ARAŞTIRMACILAR : Yard.Doç.Dr. Özgür Devrim CAN, Araş.Gör. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY Yard.Doç.Dr.Miriş DİKMEN, Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK, Umut İrfan ÜÇEL, Bürge DOĞRUER

HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI : Wistar 96

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden Yard. Doç. Dr Özgür Devrim CAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu **2011-9** kayıt numaralı ve **'Mianserin, tianeptin ve medazepam'ın streptozosin ile diyabet edilmiş sıçanlarda değişen depresyon, anksiyete ve ağrı parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi'** başlıklı çalışma; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

Prof.Dr.Süleyman AYDIN (Başkan Vekili) — Doç.Dr.Tansu KOPARAL (Üye)

Vet.Hek.Erdem ERKUŞ (Üye) — Yrd.Doç.Dr.Selçuk ALANBEK (Üye)

Sultan DERE (Üye)

Anadolu Üniversitesi, Yunusemre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR Tel:0.222.3350580/ 3788
e-posta: hayvanevi@anadolu.edu.tr

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Ek 2. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Belge No: 03 - 10

Sayın *Umut İrfan ÜÇEL*

20 Eylül – 01 Ekim 2010 tarihleri arasında düzenlenen "Deney Hayvanları Kullanımı İle İlgili Eğitim Programı" teorik ve pratik uygulamalarına katılarak başarıyla tamamlamıştır.

Prof.Dr. Kevser EROL
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Fazıl TEKİN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Rektörü

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ