

**ATOMOKSETİN'İN STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA GELİŞEN HİPERALJEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI
Yüksek Lisans Tezi**

Mustafa Burak BARBAROS

Eskişehir 2018

**ATOMOKSETİN'İN STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA GELİŞEN HİPERALJEZİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Mustafa Burak BARBAROS




**Yüksek Lisans Tezi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Özgür Devrim CAN**

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Temmuz 2018**

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1705S549 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Mustafa Burak BARBAROS'un "Atomoksetin'in Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Gelişen Hiperaljezi Üzerine Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi 31/07/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı) :	Doç. Dr. Özgür Devrim CAN	
Üye :	Prof. Dr. Emel ULUPINAR	
Üye :	Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN
Enstitü Müdürü



Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 1705S549).

ÖZET

ATOMOKSETİN'İN STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ SİÇANLARDA GELİŞEN HİPERALJEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mustafa Burak BARBAROS

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temmuz 2018

Danışman: Doç. Dr. Özgür Devrim CAN

Selektif noradrenalin geri alım inhibitörü bir ilaç olan atomoksetin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinde endikedir. Beyinde monoamin konsantrasyonunu artırıcı etki gösteren ilaçların nöropatik ağrı tedavisi için terapötik potansiyele sahip olduğu bilgisinden hareketle, bu çalışmada atomoksetin'in diyabet ile indüklenen nöropatik ağrı üzerine olası etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

Randall-Selitto ve Hargreaves testlerinden elde edilen veriler diyabetin, sıçanların pençe çekme eşik değerlerinde ve pençe çekme sürelerinde anlamlı azalmaya neden olduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan, atomoksetin'in 7 ve 14 gün süre ile 3 mg/kg/gün dozda uygulanması diyabet ile indüklenen söz konusu hiperaljezik yanıtları düzeltmiştir. Bu çalışma kapsamında, atomoksetin'in antihiperaljezik etkisine katekolaminerjik sistemin ve ayrıca α - ve β -adrenerjik reseptörlerin katılımının araştırılması amacıyla sırasıyla α -metil-para-tirozin metil ester (AMPT), fentolamin ve propranolol ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen veriler AMPT, fentolamin ve propranolol ön-uygulamalarının atomoksetin'in antihiperaljezik etkinliğini antagonize ettiğini ortaya koymuştur.

Bu tez çalışmasında atomoksetin'in diyabet ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde kayda değer bir antihiperaljezik etkinlik gösterdiği ilk kez ortaya konulmuş ve bu etkiye katekolaminerjik sistemin ve α - ve β -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Elde edilen bu bulgular atomoksetin için yeni bir endikasyon olasılığına işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Atomoksetin, Hiperalezi, Randall-Selitto, Hargreaves, Nöropati

ABSTRACT

INVESTIGATING THE EFFECTS OF ATOMOXETINE ON NEUROPATHIC PAIN IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Mustafa Burak BARBAROS

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, July 2018

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Atomoxetine is a selective noradrenaline reuptake inhibitor drug that is indicated for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Regarding the fact that the drugs increasing the monoaminergic concentration in the brain have therapeutic potential for neuropathic pain treatment, it is planned to investigate the possible efficacy of atomoxetine on diabetes induced neuropathic pain in this study.

Data from the Randall-Selitto and the Hargreaves tests indicate that diabetes caused a significant decrease in paw withdrawal threshold and paw withdrawal latency in the rats. On the other hand, atomoxetine administered at 3 mg/kg/day for 7 and 14 days, improved the aforementioned hyperalgesic responses induced by diabetes. Mechanistic studies were also carried out using α -methyl-para-tyrosine methyl ester (AMPT), fentolamine and propranolol in order to investigate the participation of catecholaminergic system as well as the α - and β -adrenergic receptors to the antihyperalgesic effect of atomoxetine, respectively. Obtained findings revealed that AMPT, phentolamine and propranolol pre-treatments antagonize the antihyperalgesic activity of atomoxetine.

In this thesis study, it was first demonstrated that atomoxetine exhibits a significant antihyperalgesic activity in diabetic-induced neuropathic pain model and concluded that catecholaminergic system as well as α - and β -adrenergic receptors mediates this effect. These findings point to the possibility of a new indication for atomoxetine.

Keywords: Atomoxetine, Hyperalgesia, Randall-Selitto, Hargreaves, Neuropathy

TEŞEKKÜR

Bu Yüksek Lisans tezinin hazırlanmasındaki emeği ve katkıları dolayısıyla danışman hocam Doç. Dr. Özgür Devrim Can'a,

Hayatım boyunca eğitim konusunda beni daima destekleyen ve teşvik eden, bu çalışmanın hazırlanması sürecinde varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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



Mustafa Burak BARBAROS

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.2. <i>Diabetes mellitus</i>	3
2.2. Tamı Kriterleri.....	3
2.3. Diyabetin Sınıflandırılması.....	3
2.3.1. Tip-I diyabet.....	5
2.3.2. Tip-II diyabet.....	5
2.3.3. Gestasyonel diyabet.....	6
2.4. Diyabetin Komplikasyonları.....	6
2.5. Diyabetik Nöropati.....	7
2.5.1. Diyabetik nöropatide risk faktörleri.....	9
2.5.2. Diyabetik nöropati patogenezi.....	9
2.5.3. Diyabetik nöropatinin tedavisi.....	11
2.6. Atomoksetin.....	15
2.6.1. Atomoksetin'in etki mekanizması.....	16
2.6.2. Atomoksetin'in farmakokinetik özellikleri.....	16
2.6.3. Atomoksetin'in yan etki profili.....	17
2.6.4. Atomoksetin'in diğer ilaçlarla etkileşimi.....	17
2.6.5. Dozaj.....	18
3. GEREÇLER.....	20
3.1. Deney Hayvanları.....	20

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar.....	20
3.3. Kullanılan Cihazlar.....	20
4. YÖNTEMLER.....	21
4.1. Deney Hayvanlarında STZ ile Diyabet Oluşturulması.....	21
4.2. Nöropatik Ağrı Testleri.....	21
4.2.1. Randall-Sellito testi.....	22
4.2.2. Hargreaves testi (Plantar test).....	22
4.3. Mekanizma Çalışmaları.....	22
4.3.1. AMPT.....	23
4.3.2. Fentolamin.....	24
4.3.3. Propranolol.....	24
4.4. Aktivite Kafesi Testleri.....	25
4.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	25
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	26
5.1. Nöropatik Ağrı Testlerine İlişkin Bulgular.....	26
5.1.1. Randall-Selitto testine ilişkin bulgular.....	26
5.1.2. Hargreaves testine ilişkin bulgular.....	27
5.2. Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular.....	29
5.2.1. Atomoksetin'in antihiperalezik etkisine sinaptik aralıkta katekolamin seviyesindeki artışın katılımına dair bulgular.....	29
5.2.2. Atomoksetin'in antihiperalezik etkisine α -adrenerjik reseptörlerin katılımına ilişkin bulgular.....	31
5.2.3. Atomoksetin'in antihiperalezik etkisine β -adrenerjik reseptörlerin katılımına ilişkin bulgular.....	34
5.3. Aktivite Kafesi Testlerine İlişkin Bulgular.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKÇA.....	42
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	
EK-2. DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Diyabet tipleri.....	4
Çizelge 2.2. Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları.....	7
Çizelge 2.3. Thomas tarafından önerilen nöropati sınıflandırması.....	8
Çizelge 2.4. Diyabetik nöropatik ağrıda kullanılan ilaç grupları.....	14

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Diyabetik nöropatinin etyopatogenezi.....	9
Şekil 2.2. Ağrının iletimi.....	12
Şekil 4.1. AMPT'nin katekolamin sentezi üzerine etkisi	23
Şekil 5.1. Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (Kontrol), 10 mg/kg pregabalin uygulanan diyabetik (Pregabalin+DM) ve 3 mg/kg atomoksetin uygulanan diyabetik (Atomoksetin+DM) sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşikleri.....	26
Şekil 5.2. Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (Kontrol), 10 mg/kg pregabalin uygulanan diyabetik (Pregabalin+DM) ve 3 mg/kg atomoksetin uygulanan diyabetik (Atomoksetin+DM) sıçanların Hargreaves testinde (plantar test) ölçülen pençe çekme süreleri.....	28
Şekil 5.3. AMPT ön uygulamasının Randall–Selitto testinde uygulanan mekanik nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperalezik yanıtlar üzerine etkisi.....	29
Şekil 5.4. AMPT ön uygulamasının Hargreaves testte uygulanan termal nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperalezik yanıtlar üzerine etkisi.....	30
Şekil 5.5. Fentolamin ön uygulamasının Randall–Selitto testinde uygulanan mekanik nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperalezik yanıtlar üzerine etkisi	32
Şekil 5.6. Fentolamin ön uygulamasının Hargreaves testte uygulanan termal nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperalezik yanıtlar üzerine etkisi.....	33
Şekil 5.7. Propranolol ön uygulamasının Randall–Selitto testinde uygulanan mekanik nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperalezik yanıtlar üzerine etkisi.	34

- Şekil 5.8.** Propranolol ön uygulamasının Hargreaves testte uygulanan termal nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperalejik yanıtlar üzerine etkisi..... 35
- Şekil 5.9.** Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (Kontrol), 10 mg/kg pregabalin uygulanan diyabetik (Pregabalin+DM) ve 3 mg/kg atomoksetin uygulanan diyabetik (Atomoksetin+DM) sıçanların aktivite kafesi testinde ölçülen yatay hareket sayıları..... 36
- Şekil 5.10.** Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (Kontrol), 10 mg/kg pregabalin uygulanan diyabetik (Pregabalin+DM) ve 3 mg/kg atomoksetin uygulanan diyabetik (Atomoksetin+DM) sıçanların aktivite kafesi testinde ölçülen dikey hareket sayıları..... 37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat derece
ADHD	: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu
AMPT	: α -metil-para-tirozin metil ester
ANOVA	: Varyans analizi
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
AUC	: Eğri altında kalan alan, absorbe edilen toplam miktar
Cmaks	: Doruk konsantrasyon
CYP2D6	: Sitokrom 2D6
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
DN	: Diyabetik nöropati
DPN	: Diyabetik polinöropati
GABA	: γ -aminobutirik asit
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
HbA1c	: Hemoglobin A1c
IR	: Infrared, Kızıl ötesi
<i>i.p.</i>	: İntraperitoneal
<i>i.v.</i>	: İntravenöz
M	: Molar
n	: Denek sayısı
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
<i>p.o.</i>	: Per oral
pH	: Hidrojen iyon derişiminin negatif logaritması
QT	: Elektrokardiyogramda Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonunua kadar olan aralık
SNRI	: Serotonin ve noradrenalin gerialım inhibitörü
SSRI	: Seçici serotonin gerialım inhibitörü
STZ	: Streptozotosin
T _{maks}	: Doruk konsantrasyon zamanı
TSA	: Trisiklik antidepresan

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) ya da kısaca diyabet, kandaki glukoz seviyesini düzenleyen insülin hormonunun pankreas tarafından yeterince salgılanmadığı ya da vücutta üretilen insülinin etkin bir biçimde kullanılmadığı durumlarda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır (Dünya Sağlık Örgütü, 2016, s. 6). Eski Mısır, Pers, Yunan ve Hint kaynaklarında çeşitli belirtilerinden söz edilmiş olan (Eknoyan ve Nagy, 2005, s.223-224; Polonsky, 2012, s.1332; Lakhtakia, 2013, s. 368) ve o zamanlardan bu yana dünyada yaygın olarak görülen bir hastalık olan diyabetin prevalansının önümüzdeki yıllarda giderek artması beklenmektedir. 2010 yılında yayınlanan TURDEP-II çalışmalarından elde edilen veriler Türkiye’de erişkin toplumda diyabet görülme sıklığının %13,7 seviyesine yükseldiğine işaret etmiştir (Günalay vd., 2016, s. 16). Yapılan çalışmalar ışığında diyabet hastalığına sahip nüfusun 20 yıllık bir süreç içerisinde %54 oranında artacağı tahmin edilmektedir (Shaw vd., 2010, s. 10).

DM hastalarda hayati riskleri tetikleyebilen akut komplikasyonlara neden olabilmektedir. Söz konusu akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperozmoloz non-ketotik koma, laktik asidoz ve hipoglisemi olarak sıralanabilir (Hanumanthiah vd., 2017, s. 986). DM’nin neden olduğu süregelen metabolik düzensizlikler ise çeşitli organlarda işlev bozuklukları ile karakterize kronik komplikasyonlara neden olmaktadır (Chawla vd., 2016, s. 546). Sistemik hasara neden olan bu kronik komplikasyonlar ise makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arteriyel hastalığı ve inme) ve mikrovasküler (diyabetik nöropati (DN), nefropati ve retinopati) komplikasyonlardır (Fowler 2008, s. 77; Tripathi ve Srivastava, 2006, s. RA137- RA138). Diyabetik hastaların neredeyse yarısından fazlasında gözlenen DN diyabetin en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir (Chen vd., 2001, s. 1007; Abbott vd., 2011, s. 2220). Nöropatinin duyuşal, motor ve/veya otonom sinir liflerine verdiği hasar sonucu kardiyovasküler hastalıklar, erektil disfonksiyon ve yara iyileşmesinde gecikme gibi çeşitli klinik tablolar ortaya çıkmaktadır (Hasani vd., 2013, s. 132; Forbes ve Cooper, 2013, s. 140). Duyuşal sinir hasarına bağlı olarak ortaya çıkan nöropatik ağrının hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (Themistocleous vd., 2016, s. 1132).

Nöropatinin ilerlemesini durdurmak için alınabilecek en iyi önlem diyabetik hastanın kan glukoz düzeyinin kontrol altında tutulmasıdır. Ağrının semptomatik tedavisi için klinikte duloksetin gibi bazı antiderpresanlardan; gabapentin, pregabalin gibi bazı antikonvülzanlardan ve tramadol gibi ilaçlardan yararlanılmaktadır (Sindrup vd., 2005, s.

400-401, 407; Hovaguiman ve Gibbons, 2011, s. 32). Diğer yandan, günümüzde nöropatik ağrının tedavisi için kullanılmakta olan ilaçlar sınırlı sayıdadır ve etkili ve güvenli ilaçların keşfedilmesi ve geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Atomoksetin sinaptik aralıkta noradrenalin gerilimini selektif olarak inhibe eden ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (ADHD) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (RxMediaPharma®, 2018). Atomoksetin'in sinaptik aralıkta monoaminerjik nörotransmisyonu güçlendirme kapasitesine sahip olması, bu ilacın nöropatik ağrı tedavisinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, atomoksetin'in diyabetik nöropatik ağrı üzerine olası etkinliği ve bu etkinlikte rol oynayabilecek farmakolojik mekanizmalar daha önce araştırılmamıştır.

Bu bilgilerden hareketle, bu çalışmada atomoksetin adlı ilacın streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda gelişen mekanik ve termal hiperaljezi üzerine etkilerinin araştırılması ve bu etkilere aracılık etmesi olası olan bazı mekanizmaların aydınlatılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Diabetes mellitus*

DM, insülin hormonunun salgılanması ve/veya işlevlerindeki aksaklık sonucu ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Sürekli olarak yüksek kan glukoz düzeyleri ile karakterize olan bu hastalıkta karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklara yağ ve protein metabolizmalarındaki olumsuz değişimler de eşlik etmektedir (Bastaki, 2005, s. 111). Endokrin bir bozukluk olan DM tek bir hastalık olarak değil etiyoloji, patogenez ve genetik açıdan farklılıkları olan bir hastalıklar grubu olarak kabul edilmektedir (Kocabaş vd., 2013, s. 114).

2.2. Tanı Kriterleri

DM tanısı hastanın klinik bulgularının ve plazma glukoz düzeylerine ilişkin laboratuvar bulgularının çeşitli ölçütlere dayalı olarak değerlendirilmesi ile konulur. Hastalığın tanısını koyarken esas alınan ölçütler şunlardır (Türkiye Diyabet Vakfı, 2013, s. 22; Amerikan Diyabet Derneği, 2017, s. S13) :

1. Hastada yorgunluk, poliüri, polidipsi gibi diyabete özgü semptomların görülmesi ile birlikte, herhangi bir zaman diliminde alınmış kan örneğinde plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde saptanması
2. Açlık plazma glukoz konsantrasyonunun 126 mg/dl ve üzerinde saptanması (8 saat veya üzeri açlık sonrası)
3. Oral glukoz toleransı testi (OGTT)'nde 75 g anhidroz glukoz solüsyonun tüketilmesinin ardından ikinci saatte ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde saptanması
4. Kan glukoz seviyelerinin 2-3 aylık ortalamasını gösteren ve tanının yanında tedavinin izlenmesi açısından da önemli bir gösterge olan glikohemoglobin (HbA1c) düzeylerinin %6,5 ya da üzerinde saptanması

2.3. Diyabetin Sınıflandırılması

DM'nin bütün klinik tiplerinin ortak noktası hiperglisemi olmakla birlikte, hastalığın farklı etiopatogenezlere sahip 3 temel tipi olduğu kabul edilmektedir. Bunlar, Tip-I DM, Tip-II DM ve gestasyonel DM olarak sıralanabilir.

Çizelge 2.1. Diyabet tipleri

I. Tip-I diyabet (Genel olarak β hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir)	
A. İdiyopatik	
B. İmmünolojik	
II. Tip-II diyabet (İlerleyici insülin direnci ve insülin sekresyonundaki bozukluklarla karakterizedir)	
III. Gestasyonel diyabet (Gebelikte ortaya çıkan ve doğum sonrasında genelde normale dönen tiptir)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β -hücre fonksiyonu genetik defekti	E. İlaç ve kimyasal ajanların oluşturduğu diyabet
<ul style="list-style-type: none">▪ 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)▪ 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)▪ 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)▪ 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)▪ 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)▪ 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)▪ 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)▪ 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)▪ 8. Kromozom, BLK (MODY11)▪ 9. Kromozom, CEL (MODY8)▪ 11. Kromozom, INS (MODY10)▪ 11. Kromozom, Neonatal diyabet (CNJ11, Kir6.2, ABCC8 mutasyonu)• Mitokondriyal DNA▪ Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">▪ Fenitoin▪ α-İnterferon▪ Atipik anti-psikotikler▪ Proteaz inhibitörleri▪ Anti-viral ilaçlar▪ Tiyazid grubu diüretikler▪ β-adrenerjik agonistler▪ Vacor▪ Diazoksid▪ Glukokortikoidler▪ Nikotinik asit▪ Tiroid hormonu▪ Pentamidin▪ Statinler▪ Diğerleri (Transplant reddini önlemede kullanılan ilaçlar)
B. İnsülinin etkisine bağlı genetik defekt	F. İmmün ilişkili seyrek rastlanan diyabet formları
<ul style="list-style-type: none">▪ Lipoatrofik diyabet▪ Leprechaunizm▪ Tip A insülin direnci▪ Rabson Medenhall sendromu▪ Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">▪ Stiff-man sendromu▪ Anti-insülin reseptör antikoru▪ Diğerleri
C. Ekzokrin pankreas hastalıkları	G. Diyabetle beraber görülen genetik sendromlar
<ul style="list-style-type: none">• Hemokromatöz• Kistik fibroz• Travma/pankreatomi• Pankreatit• Neoplazi• Fibrokalkuloz pankreopati• Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">▪ Klinefelter sendromu▪ Porfiriya▪ Huntington korea▪ Alström sendromu▪ Turner sendromu▪ Down sendromu▪ Laurence-Moon-Biedl sendromu▪ Friedreich tipi ataksi▪ Miyotonik distrofi▪ Wolfram (DIDMOAD) sendromu▪ Prader-Willi sendromu• Diğerleri
D. Endokrinopatiler	H. Enfeksiyonlar
<ul style="list-style-type: none">▪ Cushing sendromu▪ Akromegali▪ Hipertiroidi▪ Somatostatinoma▪ Glukagonoma▪ Aldosteronoma▪ Feokromositoma▪ Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">▪ Koksaki B▪ Sitomegalovirus▪ Konjenital rubella▪ Diğerleri (kabakulak, adenovirüs)

2.3.1. Tip-I diyabet

Tip-I diyabet pankreasta insülin üretimini sağlayan β -hücrelerinin hasarı ya da yıkımı sonucunda insülin üretimindeki yetersizlikle karakterizedir (Abacı vd., 2007, s. 7). Diyabet olgularının yaklaşık %5-10'unu meydana getiren bu diyabet tipine her yaşta rastlanabilmekle birlikte hastalığa tanı konulma yaşı bimodal bir özellik göstermektedir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014, s. 14).

5-7 yaş arasında görülen ilk pikin çocuğun okula başlaması ve enfeksiyöz ajanlar ile karşılaşma sıklığının artması ile; ergenlik dönemine denk gelen ikinci pikin de anti-insülinler sistemin aktivasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Bala vd., 2017, s. 86). 2000'li yıllarda yapılan çalışmalar Tip-I diyabet insidansının 5 yaşından küçük çocuklarda da yükseldiğine işaret etmektedir (Gale, 2002, s. 3358; EURODIAB ACE Çalışma Grubu, 2000, s. 873). Genç yaşlarda ortaya çıkan bu Tip-I diyabet tipi "juvenil diyabet" olarak da bilinmektedir (Ekim ve Ekim, 2016, s. 235).

Tip-I diyabet, "idiyopatik" veya "immün kökenli" olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Olguların yalnızca %10'unu oluşturan, otoimmün bir kökeni bulunmayan, nedeni bilinmeyen ve insülinopeni ve ketoasidoz koması ile kendini gösteren Tip-I diyabet türü "idiyopatik diyabet" olarak adlandırılmaktadır. Diğer yandan, olguların yaklaşık %90 kadarını oluşturan ve immün bir etiyoptalojiye bağlı olarak gelişen tip ise "otoimmün tip (Tip-IA)" olarak isimlendirilir (Conget, 2002, s. 532; Vaseghi ve Jadali, 2016, s. 312).

2.3.2. Tip-II diyabet

Tip-II diyabet ise insülin eksikliği ve/veya insülinin fonksiyonlarındaki defektler sebebiyle organizmanın karbonhidrat, protein ve yağdan yeterli ölçüde yararlanamadığı diyabet türüdür (Günalay vd., 2016, s. 16). Bu diyabet tipinde, insülin salgısı normal ya da normalden çok olabildiği halde, insülinin glukozun tüketimi ile artan plazma glukoz düzeylerine yanıtında önemli ölçüde azalma görülmektedir. Hastaların %80 oranından fazlasının 40 yaşın üzerinde olduğu Tip-II diyabet toplumun yaklaşık %5-10'luk kısmında görülen bir sağlık sorunudur (Halifeoğlu vd., 2005, s. 117). Diyabetin başlıca nedenleri arasında kalıtsal etkenler de bulunmakla birlikte, insülin direncinin en önemli sebeplerinden biri obezitedir (Ahmed ve Goldstein, 2006, s. 238). Tip-I diyabete göre daha hafif seyreden bir diyabet türü olan Tip-II diyabet, hastanın sağlık danışmanı kontrolünde yapacağı bazı yaşam tarzı değişiklikleri ile insülin takviyesi olmaksızın kontrol altında tutulabilmektedir (Turan ve Kulaksızoğlu, 2015, s. 86).

2.3.3. Gestasyonel diyabet

Hipergliseminin yanında glukoz intoleransı ile karakterize olan, gebelikte ortaya çıkan veya tanısı gebelik sırasında koyulan diyabet türüdür. Doğumla birlikte glukoz intoleransı normale dönse de bazı hastalarda ilerleyen dönemlerde Tip-II diyabet gelişme riskine işaret eden bulgular bulunmaktadır (Serlin ve Lash, 2009, s. 61).

Gestasyonel diyabet tanısı koymak için ölçüt; açlık kan glukoz düzeyinin 92 mg/dl veya üzeri olması ya da plazma glukoz düzeyinin OGTT'nin ilk saati için 180 mg/dl ve üzeri, ikinci saati için ise 153 mg/dl veya üzeri olması olarak kabul edilmiştir (Metzger vd., 2010, s. 678).

Gestasyonel diyabetin plasentadan salgılanan bazı hormonların insülin aktivitesine yönelik olumsuz etkileri, insülin salgılanmasında meydana gelen birtakım bozukluklar ve insülin direnci sonucu ortaya çıkabileceğine ilişkin çeşitli raporlar bulunmaktadır (Buchanan ve Xiang, 2005, s. 485; Oğuz, 2016, s. 26). Bunun yanı sıra ileri yaş gebeliği, aşırı kilolu/obez olmak, fiziksel aktivite eksikliği ve çeşitli genetik faktörler gebelikteki diyabet için başlıca risk faktörleri arasında bulunmaktadır (Shin ve Yoon, 2010, s. 237).

Tip-I, Tip-II ve gestasyonel diyabet dışındaki diyabet tipleri yukarıdaki çizelgede (**Çizelge 2.1.**) sunulmuştur. Sunulan çizelgede de görüleceği üzere çeşitli genetik defektlere, genetik hastalıklara, ekzokrin pankreas hastalıklarına, endokrinopatilere, çeşitli ilaç ve kimyasal ajanlara, immünolojik nedenlere ve enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan diyabet türleri de bulunmaktadır (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017, s. 22).

2.4. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet hastalığının seyrine bağlı olarak bazı akut ve kronik komplikasyonların oluşmasına neden olabilmektedir. Diyabetin neden olduğu komplikasyonlar **Çizelge 2.2'**de sunulmuştur.

Diyabetin akut komplikasyonları ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma, laktik asidoz ve hipoglisemidir (Tüzün, 2015, s. 32). Sözü edilen akut komplikasyonlar kişinin mental ve fiziksel durumunu ani ve ciddi şekilde etkileyen ve acil müdahale gerektiren özelliktedirler (Weinger ve Jacobson, 1998, s. 242). Bu nedenle özellikle Tip-I diyabet hastaları için yaşamsal risk oluşturabilmektedirler (Weinstock vd., 2013, s. 3411).

Çizelge 2.2. *Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları (Tanrıverdi vd., 2013, s. 564)*

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
Ketoasidoz koması	Makrovasküler komplikasyonlar
Non-ketotik hiperosmolar koma	Koroner arter hastalığı
Laktik asidoz koması	Serebrovasküler hastalık
Hipoglisemi koması	Perifer arter hastalığı
	Makrovasküler komplikasyonlar
	Diyabetik Retinopati
	Diyabetik Nöropati
	Diyabetik Nefropati

Diyabetin kronik komplikasyonları ise uzun yıllar süren metabolik düzensizliklerin meydana getirdiği dejeneratif nitelikte komplikasyonlardır. Sıklıkla geç fark edilen ve uzun vadede doku ve organlarda ciddi hasarlara neden olan bu komplikasyonlar özellikle Tip-II diyabet hastaları için mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olarak kabul edilirler (Wu vd., 2014, s. 1189). Kronik komplikasyonları mikrovasküler komplikasyonlar ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür (Avcı ve Çakır, 2014, s. 15). Mikrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı; mikrovasküler komplikasyonlar ise diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve DN olarak sınıflandırılabilir (**Çizelge 2.2.**) (Salman, 2004, s. 1; Donaghue vd., 2009, s. 195).

2.5. Diyabetik Nöropati

Diyabetin uzun bir süreçte periferik sinir sisteminde meydana getirdiği hasar DN olarak adlandırılmaktadır. Nöropatinin diyabet teşhisi konulmuş hastaların %10'unda zaten mevcut olduğu ve hastalığın 20 yıllık seyri içerisinde bu oranın %50'lere ulaştığı bildirilmiştir (İnal vd., 2016, s. 12; Önmez, 2017, s. 118).

DN'nin tek bir nörolojik klinik tabloya değil, çeşitli sinirlerin tutulumları ile ilişkili olarak farklı klinik tablolara neden olabildiği bilinmektedir. DM'nin seyri sırasında gelişen nöropati tablolarını birbirinden ayırt edebilmek bu nöropatilerin tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır (Fink ve Oaklander, 2005, s. 2).

Çizelge 2.3. *Thomas tarafından önerilen nöropati sınıflandırması*

Hiperglisemik nöropati
Genel simetrik polinöropatiler
Duyusal ve sensorimotor polinöropati
Otonomik nöropati
Akut ağrılı duysal nöropati
Fokal ve multifokal nöropatiler
Kraniyal nöropati
Trakoabdominal radikülönöropati
Fokal ekstremitte nöropatisi
Asimetrik proksimal motor nöropatisi
Süperimpoze kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
Hipoglisemik nöropati

Son yıllarda nöropatiyi topografik veya patolojik açılardan inceleyen pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte kesin olarak kabul edilmiş tek bir nöropati sınıflandırması bulunmamaktadır (Alp, 2008, s. 48). Nöropati sınıflandırmaları içerisinde en pratik ve en kabul göreni olan Thomas tarafından ileri sürülen sınıflanma **Çizelge 2.3.**'te sunulmuştur (Terzi vd., 2004, s. 40).

Diyabetik hastalarda en sık karşılaşılan ve özellikle geriatric hastaların yarısından fazlasında görülen nöropati çeşidi diyabetik polinöropatidir (DPN) (Ünal vd., 2015, s. 45; Özay, 2010, s. 17). Diyabetik hastaların yaklaşık %30-50'sinde görülen ve diyabetli hastalar için yaşamı tehdit eden faktörler arasında olan DPN, hastalarda yaşam kalitesini birçok yönden olumsuz yönde etkileyen bir durumdur (Deshpande vd., 2008, s. 1260; Van Acker vd., 2009, s. 210).

Özellikle küçük sinir liflerinde meydana gelen hasarla karakterize olan DPN, çeşitli semptomlara neden olmakla birlikte hastaların en temel şikâyeti ağrıdır. Nöropatik ağrı kendiliğinden ortaya çıkabildiği gibi belirli bir uyarana bağlı olarak da tetiklenebilir. Geceleri ve özellikle istirahat halinde ortaya çıkan ve kıyafetlerin rahatsızlığı daha da artırdığı allodini, yanma, sızlama ve karıncalanma benzeri semptomlar tek başına görülebileceği gibi tüm bunların bir arada da gözlenmesi de mümkündür. Fiziksel muayenede nöropatiye ilişkin işaretler belirgin olsa da büyük sinir lifleri henüz etkilenmemiş olabilir ve hastaların elektrofizyolojik verilerinde sorun görülmeyebilir (Hartemann vd., 2011; s. 379-380).

Temelde yukarıda bahsedilen şikayetlerin ortaya çıkışı etkilenen sinir lifinin türüyle alakalıdır. A α ve B β olarak adlandırılan kalın sinir liflerinin tutulumu ataksi, güçsüzlük ve vibrasyon hissinde azalma, C ve A δ olarak adlandırılan ince sinir liflerinin tutulumu ise ısı duyusunda gerileme, disestezi ve ağrı gelişimine neden olmaktadır (Nöropatik Ağrı Platformu, 2009, s. 23; Fink ve Oaklander, 2005, s. 1).

2.5.1. Diyabetik nöropatide risk faktörleri

Diyabetli hastalarda nöropati oluşumunu tetikleyebilecek ya da mevcut nöropatiyi şiddetlendirebilecek faktörlerin arasında hipergliseminin kontrol altına alınamamış olması, diyabetin süresi, hastanın yaşı, hipertansiyon, hipoinsülinemi ve hiperinsülinemi sayılabilir. Bağımsız risk faktörleri olarak adlandırılan genetik yatkınlığın, obezitenin, yüksek trigliserit ve kolesterol düzeylerinin ve tütün ve alkol kullanımının da nöropati açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Tüm faktörler içerisinde nöropati gelişimi için en belirleyici olanı ise açlık plazma glukoz düzeyidir (Tesfaye vd., 2005, s. 347; Grisold vd., 2007, s. 109; Papanas ve Ziegler, 2015, s. 50).

2.5.2. Diyabetik nöropati patogenezi

Diyabetik nöropatinin etyopatogenezinde etkili olan başlıca faktörler Şekil 2.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Diyabetik nöropatinin etyopatogenezi (Javed vd., 2015, s. 68)

DN'nin oluşumuna dair "mikrovasküler" ve "metabolik" hipotezler gibi çeşitli hipotezler ortaya atılmış olmakla birlikte bu komplikasyonun oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmaların DN patogenezi ile ilişkili olarak 5 önemli mekanizmaya odaklandığı görülmektedir (Aras Seyit, 2013, s.10):

1. Sinir liflerinin doğrudan metabolik hasarı
2. Sinir liflerini etkileyen vasküler yetmezlik ya da sinire yetersiz kan akımı
3. Birincil duysal nöron gövdesinin doğrudan hedef olması ve nörotrofik retrograd desteğin aksaması
4. Genetik etkenler
5. İmmün etkenler

Bunlardan metabolik etkenler özellikle nöropatinin oluşum aşamasında etkilidir. Kontrol altına alınamayan hiperglisemi sonucunda meydana gelen oksidatif stres sinir lifi ve etrafında polioll yolu akışında artışa neden olur. Bu durum aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimlerinin faaliyetiyle sinir dokusunda birikimi hasara neden sorbitol ve fruktoz artışıyla sonuçlanır. Sonuç olarak polioll aktivitesindeki artış sinir hücresi çevresinde nitrik oksit (NO) miktarının azalarak iskemi gelişmesine ve myoinositolun azalmasına bağlı olarak sinir membranı için önemli role sahip olan Na^+/K^+ -ATPaz enzimin aktivitesinin olumsuz etkilenmesine neden olur. Sinir iletimi yavaşlar. Ayrıca, protein glikolizasyonun doğrudan ya da dolaylı olarak tetiklenmesine bağlı olarak sinir ve damar hücrelerindeki yapısal proteinler glikolize olur ve bu dokuların işlevleri bozulur (Tracy ve Dyck, 2008, s. 3; Llewelyn, 2003, s. ii17).

Hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres ile birlikte sinir hücresi ve membranında yıkım meydana geldiği bilinmektedir. Bu durum katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi, hücreye zarar veren serbest radikallerin oluşumunu engelleyen sitozolik ve lipofilik koruyucu mekanizmaların ortadan kalkmasına neden olarak nöropatiye zemin hazırlamaktadır (Matough vd., 2012, s. 6-7).

Vasküler iskemik bozukluğun özellikle nöropatinin ilerleyen dönemlerinde etkinlik kazandığı düşünülmektedir. Sinir kan akımındaki bozulmanın ve periferik sinir sisteminde meydana gelen mikroiskemilerin sinir hasarında rol oynadığı rapor edilmiştir. Anjiyopatiye neden olan bu durumun altında NO salınımının bozulmasının, oksidatif stresin ve polioll yolundaki değişikliklerin yattığı ileri sürülmüştür (Terzi vd., 2004, s. 43).

Bunların yanı sıra, özellikle primer nosiseptif nöron gibi uzun nöronlar için kritik olan sinir büyüme faktörünün düzeylerinin diyabetle birlikte azalıyor olmasının da nöronal hasara neden olan bir etken olduğu rapor edilmiştir (Nori vd., 2013, s. 10).

Hastaya ait genetik faktörlerin de nöropati oluşumunu destekleyici ya da engelleyici rol oynayabileceği gösterilmiştir (Erdoğan, 2008, s. 23). Nöropati oluşumuna immün süreçlerin etkisinin daha kısıtlı olduğu ancak, bu mekanizmanın bazı spesifik nöropati türlerinde etkili olabildiği düşünülmektedir (Erdoğan, 2008, s. 23).

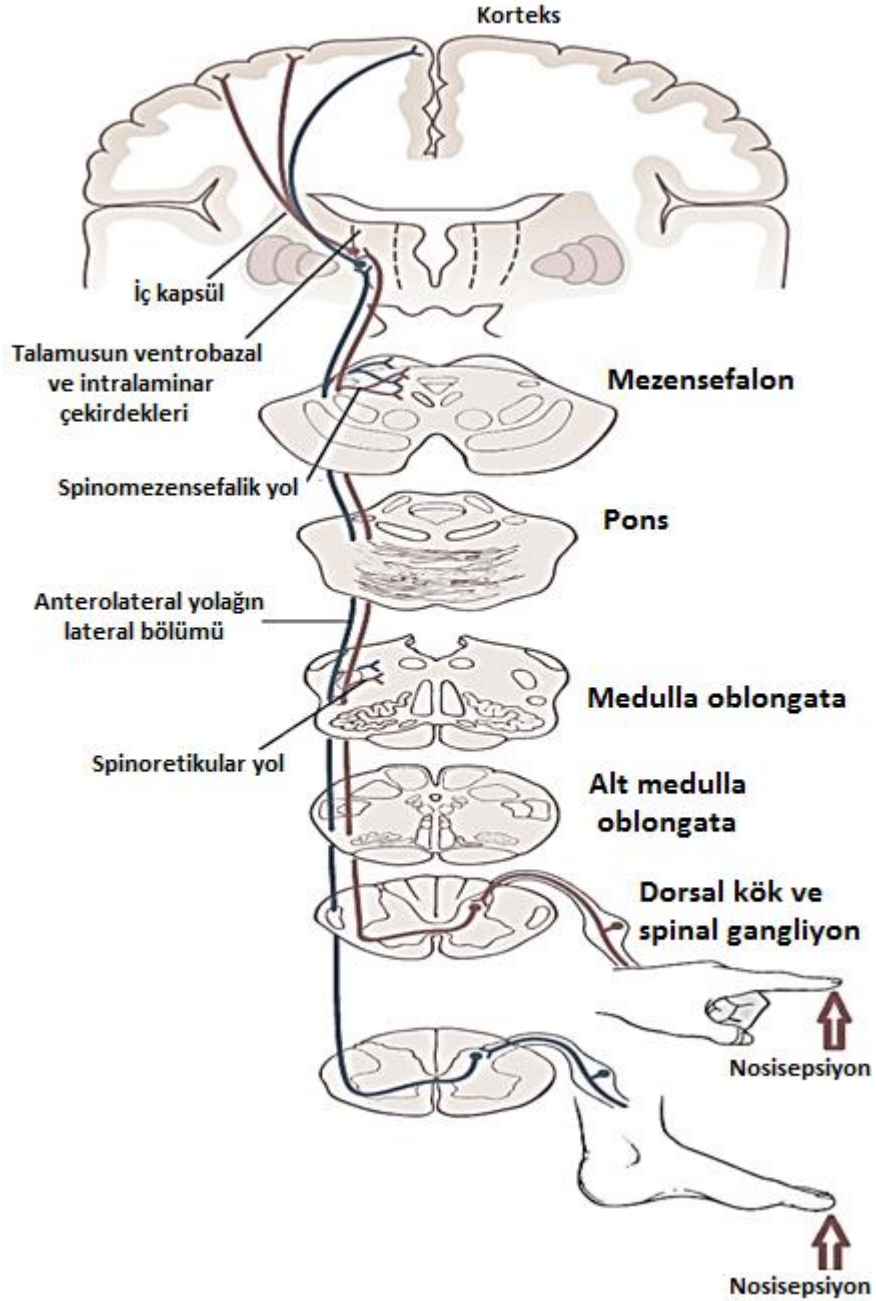
2.5.3. Diyabetik nöropatinin tedavisi

Günümüzde, diyabet kaynaklı nöropatinin radikal tedavisi mümkün değildir (Uludağ, 2010, s. 42). Dolayısıyla DN tedavisinde temel tıbbi yaklaşım hastalığın oluşunun engellemesi ve hastalıkla birlikte meydana gelen minör ve/veya majör komplikasyonların kontrol altına alınması olarak ifade edilebilir. Tedavi edilmeyen DN'nin neden olduğu ağrı nedeniyle hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde azalttığı (Demir ve Alim, 2014, s. 531) bilinmekle birlikte, hastaların %35 kadarının hastalık belli bir evreye ilerleyene kadar herhangi bir tedavi görmediği bildirilmiştir (Daousi vd., 2006, s. 1022). Nöropatinin neden olduğu ağrı duyusunun iletildiği yolaklar **Şekil 2.2.**'de gösterilmiştir.

DN'li hastaların tedavisi için 4 temel tedavi stratejisi benimsenmektedir. Bunlar “normoglisemiyi hedefleyen tedavi yaklaşımları”, “patojenik mekanizmaya yönelik tedavi yaklaşımları”, “semptomatik tedavi” ve “risk faktörleri ve komplikasyonlarla başa çıkılmasına yönelik yaklaşımlar” olarak sıralanabilir (Ko ve Cha, 2012, s. 9; Basic-Kes vd., 2011, s. 294). Bu yaklaşımlar içerisinde farmakoterapinin yanı sıra fizik tedavi ve rehabilitasyon, bilişsel ve davranışsal tedavi ve girişimsel tedavi uygulamaları bulunmaktadır (Feyzioğlu, 2008, s. 10).

Hipergliseminin önlenmesi ve hastanın kan glukozunun normoglisemik sınırlara indirilebilmesi diyabet hastalarında nöropatinin tür ve evresinden bağımsız olarak ulaşılması beklenen birincil hedefdir. Farmakoterapi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlanan glisemik kontrolün nöropatiyi geciktirdiği hatta önleyebildiği; mevcut nöropatinin progresyonunu da önemli ölçüde yavaşlattığı bilinmektedir (Javed vd., 2015, s. 67). Diyabetik hastalarda glisemik kontrolü sağlamak amacıyla sülfonilüreler, metformin, glitazonlar ve inkretinmimetikler (GLP-1 analogları ve dipeptidil-peptidaz-IV inhibitörleri) ve α -glukozidaz inhibitörleri tek başlarına ya da kombine edilerek

kullanılmaktadır. Tip II diyabet tedavisinde bu antidiyabetikler ile başarı sağlanamadığı durumlarda ise insülin uygulanmasına başlanmaktadır (Bayram ve Elçioğlu, 2016, s. 255).



Şekil 2.2. Ağrının iletimi (Guyton ve Hall, 2011, s. 581)

DN tedavisinde diğer bir strateji olan patojenik mekanizmaları hedefleyen yaklaşımlar ise hastalığın semptomlarından çok ortaya çıkışına neden olan süreçlere odaklanmaktadır. Bu tür tedavide kullanılan ya da geliştirilme aşamasında olan ilaçlara verilebilecek bazı örnekler şunlardır (Singh vd., 2014, s. 24; Tahrani vd., 2010, s. 670):

- Poliöl yolağı üzerinde etkili aldoz redüktaz inhibitörleri olan sorbinil, tolrestat, ponalrestat, fidarestat, epalrestat, zenrestat ve ranirestat gibi ilaçlar
- Ruboksistaurin gibi protein kinaz C inhibitörü ilaçlar
- Heksozamin yolağı üzerinde etkili benfotiyamin gibi ajanlar
- İleri glukozlizasyon yolağı üzerinde etkili olan aminoguanidin ve n-fenilaçiltiyazoliyum gibi ajanlar
- Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engelleyen α -lipoik asit, nikotinamid, resveratrol, rutin, taurin ve trigonellin gibi inhibitörler

DN tedavisinde diğer bir strateji olan semptomatik tedavi ise patojenik mekanizmalara yönelik tedavi yaklaşımının aksine sadece nöropatiye ilişkin semptomların ortadan kaldırılmasına yönelik tedavidir (Llewelyn, 2003, s. ii17; Shakher ve Stevens, 2011, s. 297). Başa çıkılması zor bir ağrı türü olan diyabetik nöropatik ağrıda semptomatik tedavi amacıyla sıklıkla kullanılan ilaç grupları **Çizelge 2.4.**'te sunulmuştur (Civelek ve Kuşkonmaz, 2015, s. 592).

Trisiklik antidepresanlar (TSA) sadece DN'de değil, trigeminal nevralji dışındaki bütün nöropatik ağrıların tedavisinde ilk tercih edilen ilaç grubudur. Tersiyer amin yapıda olanların sekonder amin yapılı olanlara göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bu gruptaki ilaçların olumsuz tarafı yan etki profillerinin diğer ilaçlara göre daha yüksek olmasıdır (Feyzioğlu, 2008, s. 10). TSA kullanımının yan etki açısından riskli olduğu durumlarda alternatif olarak seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanılabilir. Hem serotonin hem de noradrenalin geri alımını inhibe eden serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ise SSRI'ların etki yönünden zayıf olması nedeniyle daha çok tercih edilir hale gelmişlerdir (Singh vd., 2014, s. 27). DN tedavisi için TSA'lardan amitriptilin'in, SNRI'lardan ise venlafaksin ve duloksetin'in en sık tercih edilen ilaçlardan olduğu bildirilmiştir (Kumar vd., 1998, s. 1323; Rowbotham vd., 2004, s. 700; Raskin vd., 2005, s. 350).

Antidepresan ilaç tedavisinin DN'ye bağlı hipereksitabiliteyi ve hiperaljeziyi azaltmanın yanı sıra ağrı ve kronik hiperglisemiye bağlı olarak gelişen depresif semptomların tedavisi açısından da yararlı olduğu rapor edilmiştir (Peyrot ve Rubin, 1997, s. 587; Lustman vd., 2000, s. 621).

Çizelge 2.4. Diyabetik nöropatik ağrıda kullanılan ilaç grupları

İlaç Grubu	İlaç	Doz (mg)	Yan Etki
Trisiklik Antidepresanlar	Amitriptilin	50-100	Kuru ağız, görme bozukluğu, uyku hali, sersemlik, taşikardi, üriner retansiyon, konstipasyon
	Desipramin	25-150	Kuru ağız, görme bozukluğu, uyku hali, sersemlik, taşikardi, üriner retansiyon, konstipasyon
	İmipramin	25-150	Konfüzyon, kuru ağız, görme bozukluğu, uyku hali, sersemlik, taşikardi, üriner retansiyon, konstipasyon
SNRI	Venlafaksin	37,5-150 (günde bir kez)	Kardiyak ileti bozukluğu, yorgunluk, sersemlik, kusma,
	Duloksetin	60 (günde bir kez)	Anoreksi, uyku hali, kusma, sersemlik
SSRI	Paroksetin	40 (günde bir kez)	Anoreksi, uyku hali, kusma, sersemlik
	Sitaloprom	40 (günde bir kez)	Diyare, tremor, empotans,
Antiepileptikler	Pregabalin	50-150 (günde üç kez)	Ödem, Uyku hali, kilo alma, konfüzyon
	Gabapentin	300-1200 (günde üç kez)	Uyku hal, ataksi, sersemlik, konfüzyon
	Karbamazepin/ Okskarbazepin	200'e kadar (günde dört kez)	Lökopeni, uyku hali, sersemlik, kusma
Opioidler	Tramadol	50-100 (günde iki kez)	Uyku hali, konstipasyon, kusma
	Oksikodon	10-30 (günde iki kez)	Uyku hali, konstipasyon, kusma
Topikal Ajanlar	Kapsaisin	%0,075 (günde dört kez)	Uygulama bölgesinde İrritasyon
	Lidokain	%0,04 (günde bir kez)	Uygulama bölgesinde İrritasyon
	İzosorbid dinitrat	30 kereye kadar sprey uygulaması (günde dört kez)	Uygulama bölgesinde İrritasyon

Antiepileptikler genellikle DN tedavi kılavuzlarındaki birinci ve ikinci tercih ilaçlardan istenen yarar sağlanamadığında kullanılan ilaçlardır (O'Connor, 2009, s. S29). Ayrıca, çakıcı veya elektrik çarpması benzeri nöropatik ağrıların tedavisinde antiepileptiklerin daha etkili olduğu bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçların etkilerinin olasılıkla GABAerjik sistemle ve Na⁺ akımı üzerine etkili nöronal zarların stabilizasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Teng ve Mekhail, 2003, s. 15; Terzi vd., 2004, s. 47).

Pregabalin, karbamazepin, gabapentin, sodyum valproat, lamotrijin ve topiramet DN tedavisi için sık kullanılan ilaçlar olmakla birlikte çeşitli tedavi kılavuzlarında birbirinden farklı tercihler olduğu dikkati çekmektedir. Örneğin Amerikan Nöroloji Derneği sodyum valproat ve karbamazepini pregabalinin ardından gabapentin ile beraber ikinci tercih olarak önerse de Avrupa Nöroloji Toplulukları Federasyonu bu ilaçların kullanımını tavsiye etmez (Civelek ve Kuşkonmaz, 2015, s. 593). Gabapentin ve benzer etki mekanizmasına sahip bir ilaç olan pregabalin düşük yan etki profilleri ile daha tercih edilebilir seçeneklerken; karbamazepin, fenitoin, lamotrijin gibi ilaçlar kan seviyelerinin izlenmesini gerektiren geniş yan etki profiline sahip ilaçlardır (Kenneth, 2006, s. 30). Zaman zaman tek bir ilacın etkili olmadığı durumlarda ilaç kombinasyonlarının kullanımının gerekli olduğu bilinmektedir (Vinik ve Casselini, 2013, s. 62).

Zayıf bir opioid analjezik olan tramadol ise diyabetik nöropatik ağrıya karşı kendi grubu içindeki en etkili ilaçtır. Dekstrometorfan ve morfinin etkinliği tramadolden daha düşüktür. Oksikodonun kontrollü salım formunun da ağrıyı önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Opiyatların rebound baş ağrısı, bulantı, kabızlık ve sedasyon gibi yan etki ve bağımlılık riskleri kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Opioidlerin kullanımları ancak diğer tedavi seçenekleri başarısız olduğunda değerlendirilmelidir (Civelek ve Kuşkonmaz; 2015, s. 593; Fornasari, 2017, s. S26).

Topikal kullanımda ise kapsaisin, izosorbid dinitrat, lidokain, ketamin ve klonidin gibi ajanların kullanımıyla hastaların ağrı şikâyetlerinde azalma sağlanabilmektedir (Yücel ve Çimen, 2005, s. 10; Bayram ve Elçioğlu, 2016, s. 258).

Bunun yanında nöropati gelişimini yavaşlatarak etki gösteren birtakım ajanlar da bulunmaktadır.

2.6. Atomoksetin

Atomoksetin çocuklar, ergenlik çağındakiler ve yetişkinlerde ADHD'ye karşı kullanımı için 2002 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden ruhat almış bir ilaçtır. Atomoksetin ADHD tedavisi için ruhsatlanan için ilk nonstimülan ilaç olmasının yanında yetişkinler için kullanıma sunulan ilk ADHD ilacı olma özelliğine de sahiptir (Barton, 2005, s. i26). Atomoksetin'in etkinlik yönünden stimülanlara yakın kapasiteye sahip olduğu ancak suistimal edilme potansiyeli yönünden onlardan daha güvenli olduğu rapor edilmiştir (Asherson vd., 2014, s. 838).

2.6.1. Atomoksetin'in etki mekanizması

Atomoksetin'in ADHD tedavisindeki farmakolojik etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, bu ilacın etkisini prefrontal korteksteki noradrenalin gerilimini selektif olarak inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. Atomoksetin'in noradrenalin taşıyıcılarına karşı yüksek afinite ve seçiciliğe sahip olmasına karşın diğer pek çok nörotransmitter taşıyıcısına karşı önemli bir afinite göstermediği bildirilmiştir. Preklinik ve klinik çalışmalar, atomoksetin'in noradrenalin gerilimini inhibe edici etkisini tercihen fronto-kortikal altsistem gibi yoğun noradrenerjik nöron dağılımına sahip bölgelerde gerçekleştirdiğine işaret etmektedir (Corman vd., 2004, s. 2391; Garnock-Jones ve Keating, 2009, s. 206).

Atomoksetin'in ekstraselüler noradrenalin konsantrasyonunu üç kata kadar arttırdığı prefrontal korteks beynin dikkat, yargılama, kendini denetleme, hafıza ve dürtü kontrolünden sorumlu olan alanıdır (Corman vd., 2004, s. 2391).

2.6.2. Atomoksetin'in farmakokinetik özellikleri

Oral yoldan kullanılan bir ilaç olan atomoksetin gastrointestinal kanaldan hızlı bir biçimde emilmekte ve C_{maks} değerine 1-2 saat içerisinde erişmektedir. Besinlerle birlikte kullanımı atomoksetin'in yetişkinlerde absorbe edilen toplam miktarını (AUC) etkilemese de C_{maks} değerinde %37'lik bir düşüşe ve T_{maks} değerinde de 3 saatlik bir değişikliğe neden olmaktadır (Ring vd., 2002, s. 321; Yu vd., 2016, s. 317). Tüm vücut sıvılarına dağılan bir ilaç olan atomoksetin'in plazma proteinlerine bağlanma oranı %98'dir. Atomoksetin önemli ölçüde biyotransformasyona uğrar ve ana ilaç şeklinde elimine edilen miktar sadece %3 civarındadır. Biyotransformasyonu sitokrom 2D6 (CYP2D6) enzimi ile olan bu ilacın biyoyararlanımı %94 civarındadır. Genetik olarak zayıf metabolize eden kişilerde biyoyararlanım %63 olarak hesaplanmıştır ancak bu kişilerde multipl düşük afiniteli CYP enzimleri ilacı aktif metaboliti haline dönüştürerek CYP2D6 eksikliğini telafi edebilmektedir. İlacın en önemli oksidatif metaboliti olan 4-hidroksiatomoksetin dolaşımında düşük düzeylerde bulunmaktadır. İlacın plazma klerensi 0,35 L/saat/kg iken zayıf metabolize eden kişilerde bu değer 0,03 L/saat/kg olarak hesaplanmıştır. Atomoksetin'in eliminasyon yarılanma ömrü 6-8 saat olmakla birlikte bu süre zayıf metabolize eden kişilerde yaklaşık 19 saate kadar uzamaktadır. Atomoksetin'in, ilacı zayıf metabolize eden kişilerin vücutlarında birikebildiği bildirilmiştir. Atomoksetin'in dozunun %80'i idrarla hidroksiatomoksetin-O-glukuronit

olarak ve %17'si de feçesle vücuttan atılır (Aman vd., 2014, s. 1414; Choi vd., 2014, s. 139; Sauer vd., 2005, s. 574-575; Michelson vd., 2002, s. 1900).

Günde tek doz atomoksetin alındığında günün ikinci yarısında ilacın plazma konsantrasyonunun daha düşük seviyelerde olmasına rağmen klinik etkinliğini nasıl devam ettirdiği henüz bilinmemektedir. Bu durumun ilacın beyin farmakokinetiğinin plazmadan değişik olmasıyla ya da ilacın nöroregülatör etkilerinin reseptöre bağlı bulunduğundan daha uzun süre devam etmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Michelson vd., 2002, s. 1900).

2.6.3. Atomoksetin'in yan etki profili

Atomoksetin kullanımında en yaygın görülen yan etkiler baş ağrısı, karın ağrısı ve iştahsızlıktır. Tedavinin ilk dönemlerinde hastalarda geçici olarak somnolans, bulantı ve kusmaya rastlanabilmektedir. Kalp atım hızı ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarında yetişkin ve çocuklarda artışa neden olabileceği kaydedilmiştir. Ayrıca noradrenerjik tonus etkisi sebebiyle hastalarda ortostatik hipotansiyon ve senkop rapor edilmiştir (RxMediaPharma®, 2018).

2.6.4. Atomoksetin'in diğer ilaçlarla etkileşimi

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diazepam, varfarin, asetilsalisilik asit gibi farklı ilaçlarla yapılan çalışmalarda atomoksetin'in bu ilaçların insan albüminine bağlanmasına herhangi bir etkisinin olmadığı, aynı şekilde bu ilaçların da atomoksetin'in insan albüminine bağlanmasını etkilemediği bulunmuştur. Ayrıca, mide pH'ını artıran ilaçların da atomoksetin'in biyoyararlanımı üzerine herhangi bir etkisine rastlanmamıştır.

Atomoksetin'in diğer ilaçlar ile etkileşim potansiyeli aşağıda özetlenmiştir (RxMediaPharma®, 2018);

- Monoamin oksidaz inhibitörleriyle tedavi esnasında ve bu ilaçlarla tedavi kesildikten 2 hafta sonrasına kadar atomoksetin kullanımından kaçınılmalıdır.
- Atomoksetin, CYP2D6 inhibitörü olan kinidin, terbinafin, fluoksetin ve paroksetin gibi ilaçlar ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasının yanında daha yavaş titrasyona gerek duyulabilir.
- Salbutamol'ün kalp damar sistemi üzerindeki etkilerini potensiyelize etme riskinden dolayı, atomoksetin'in yüksek dozda nebülize veya sistemik kullanılan salbutamol ile ve diğer β_2 agonistleri ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

- Sınıf IA ve III antiaritmikler, eritromisin, lityum ve TSA'lar gibi QT uzamasına sebep olan ilaçlar, CYP2D6'yı inhibe eden ilaçlar, tiazid diüretikleri ve diğer elektrolit dengesizliğine yol açan ilaçlar ile birlikte atomoksetin kullanımının QT aralığının uzamasına yönelik riski artırdığı unutulmamalıdır.
- Atomoksetin kullanımı nöbet riskini artırır. Dolayısıyla bu ilacın bupropion, meflokin, nöroleptikler ve antidepresanlar gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.
- Atomoksetin'in kan basıncında artışa neden olabilecek etkileri bilindiğinden dolayı vazopresör bileşiklerle kullanımına dikkat edilmelidir.
- Atomoksetin'in imipramin, venlafaksin veya psödoefedrin gibi noradrenalin seviyelerini etkileyen ilaçlar ile birlikte kullanımının farmakolojik yönden neden olabileceği aditif ya da sinerjik etkiler konusunda tedbirli olunmalıdır.

2.6.5. Dozaj

6 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve vücut ağırlığı 70 kg'a kadar olan ergenlerde atomoksetin için başlangıç dozu 0,5 mg/kg'dır. Daha yüksek doza geçilmeden önce 7 gün boyunca 1,2 mg/kg olan idame dozu ile devam edilmesi önerilmektedir. Daha yüksek dozların klinik olarak bir yararına rastlanmamıştır (RxMediaPharma®, 2018).

70 kg ve üzerinde ağırlığa sahip hastalarda başlangıç dozu 40 mg olup, idame dozu 80 mg'dır. Günlük maksimum doz 100 mg olup, tek seferde 120 mg veya toplamda 150 mg'lık dozlar için sistematik değerlendirme mevcut değildir. Atomoksetin günlük tek doz veya klinik yanıt sağlanamamış hastalarda iki eşit doz halinde önerilmektedir. Bu ilacın dozunun CYP2D6 metabolizması değişmiş hastalarda ayrıca ayarlanması gerektiği unutulmamalıdır (RxMediaPharma®, 2018).

Piyasaya sürülmesinin ardından, atomoksetin'in akut ve kronik kullanımına ilişkin olarak ölümcül olmayan doz aşımaları rapor edilmiştir. Doz aşımında karşılaşılan en yaygın belirtiler çoğu hafif ve orta düzeyde somnolans, anormal davranış, ajitasyon, hiperaktivite ve gastrointestinal semptomlardır. Ayrıca, sempatik sistem aktivasyonuna işaret eden hafif ve orta düzeyde taşikardi, midriyazis, ağız kuruluğu ile prurit ve döküntü gibi semptomlar da bildirilmiştir. Sözü edilen belirtiler tüm hastalarda düzelme göstermiştir. Bunun dışında bazı vakalarda nöbet ve çok seyrek de olsa QT uzaması gibi durumlar da bildirilmiştir (RxMediaPharma®, 2018).

Atomoksetin ile ilgili klinik doz aşımı çalışmaları sınırlıdır ve bu çalışmalarda ölümcül bir doz aşımına rastlanmamıştır. Ölümle sonuçlanmış olan akut doz aşımı vakaları ise atomoksetin'in en az bir diğer ilaç ile birlikte kullanıldığı durumlardır (RxMediaPharma[®], 2018).

Doz aşımı halinde, ilk 1 saat içinde absorpsiyonunu azaltmak amacıyla aktif kömür uygulaması yapılmasında fayda vardır. Böyle bir durumda hastanın solunum yolu açık tutulur ve semptomatik ve destekleyici tedavi yapılır. Atomoksetin'in proteinlere bağlanma oranının yüksek olması ve hastanın diyalizden yarar görmemesi nedeniyle kardiyak ve yaşamsal faaliyetler en az 6 saat süreyle izlenmelidir (RxMediaPharma[®], 2018).

3. GEREÇLER

3.1. DeneY Hayvanları

DeneYler için ağırlıkları 250-300 g olan, aynı yaşta erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar ışıkların 8:00-20:00 arasında açık tutulduğu 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde, iyi havalandırılan 24 ± 1 °C sıcaklıktaki odalarda barındırılmış ve standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Atomoksetin hidroklorür	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Etanol	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Fentolamin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Pregabalin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
α -metil-para-tirozin metil ester (AMPT)	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Propranolol	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Serum Fizyolojik	(Adeka, Samsun, Türkiye)
Sitrik asit	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Streptozotosin (STZ)	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Trisodyum sitrat	(Merck, Darmstadt, Almanya)

3.3. Kullanılan Cihazlar

Aktivite kafesi	(Ugo-basile, 7420, Verase, İtalya)
Glukotrend®	(Roche, Basel, İsviçre)
Hargreaves Test Sistemi	(Ugo-basile, 37370, Verase, İtalya)
Randall-Selitto test cihazı	(Ugo-basile, 37215, prob tip ¼ 1 mm Verase, İtalya)
Hassas terazi	(Ohaus E 12140, İsviçre)
Çeşitli cam malzemeler	
Çeşitli cerrahi malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. Deneysel Hayvanlarında STZ ile Diyabet Oluşturulması

Deneysel diyabet 50 mg/kg tek doz STZ (0,1 M sitrat tamponunda pH değeri 4,5 olarak ayarlanmış) uygulaması ile oluşturulmuştur. STZ bir gece önceden aç bırakılmış sıçanlara kuyruk venlerinden enjekte edilmiştir (Pospisilik vd., 2003, s. 742). Kontrol grubu olarak kullanılacak sağlıklı sıçanların tamamına da intravenöz (*i.v.*) olarak eşit hacimde sitrat tamponu uygulanmıştır (Can vd., 2011a, s. 579).

Enjeksiyonun ardından hiperinsülinemi ve hipoglisemik şok riskini ortadan kaldırmak amacıyla sıçanların kafeslerine 5 mmol/L glukoz solüsyonu içeren suluklar koyulmuştur (Skalska vd., 2008, s. 107). STZ uygulanmasından 72 saat sonra alınan kan örneklerinden Glukotrend® (Roche, Basel, İsviçre) cihazı ile glukoz ölçümleri yapılmıştır (Can vd., 2011a, s. 579).

Bu çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

4.2. Nöropatik Ağrı Testleri

Diyabet oluşturulan hayvanlarda periferik nöropati oluşumu için 4 hafta beklendikten sonra (Yan vd., 2012, s. 56), hiperaljezi yanıtları Randall-Selitto ve Hargreaves testleri ile değerlendirilmiştir.

Nöropatik ağrı deneylerinin yapıldığı deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur:

Kontrol grubu	:	<i>İ.v.</i> sitrat tamponu enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile serum fizyolojik uygulanan grup
DM grubu	:	<i>İ.v.</i> STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile serum fizyolojik uygulanan grup
Atomoksetin+DM grubu	:	<i>İ.v.</i> STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile 3 mg/kg (intraperitoneal (<i>i.p.</i>)) atomoksetin uygulanan grup (Swanson vd., 2006, s. 755)
Pregabalin+DM grubu	:	<i>İ.v.</i> STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile 10 mg/kg pregabalin (<i>p.o.</i>) (Field vd., 1999, s. 392-393 ; Yamamoto vd., 2009, s. 404) uygulanan grup

Her bir deney grubu 8 adet sıçandan oluşmaktadır.

4.2.1. Randall-Selitto testi

Mekanik nosiseptif uyaran ile indüklenen hiperaljezi, Randall-Sellitto cihazı (Ugo-basile, 37215, Verase, İtalya) yardımıyla sıçanların arka pençelerinin dorsal kısımlarına şiddeti artan basınç uygulanarak değerlendirilmiştir. Mekanik eşik olarak sıçanın cihazdan pençesini çektiği kuvvet (gram) esas alınmıştır. Pençeyi olası doku hasarından korumak amacıyla uygulanacak maksimum kuvvet 250 g olarak belirlenmiştir (Bordet vd., 2008, s. 624).

4.2.2. Hargreaves testi (Plantar test)

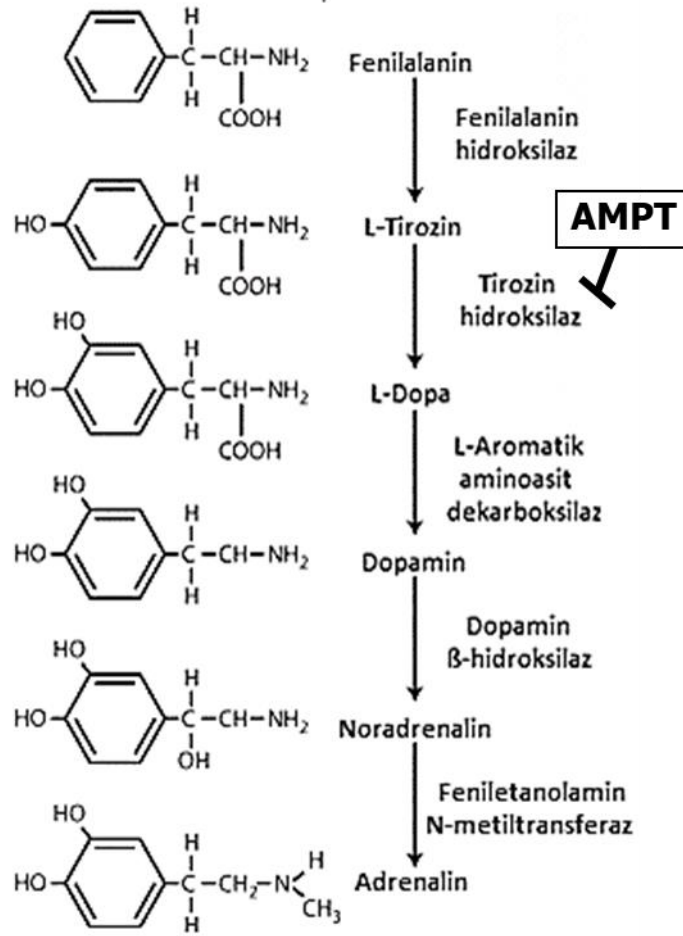
Termal nosiseptif uyaran ile indüklenen hiperaljezi, Hargreaves test cihazı (Ugo-basile, 37370, Verase, İtalya) ile değerlendirilmiştir. Nöropatik ağrı çalışmalarında sıklıkla kullanılan bu test, sıçanların arka pençelerine odaklanan radyant ısıya karşı gösterdikleri “pençe çekme” tepkisinin süresinin belirlenmesi esasına dayanmaktadır (Hargreaves vd., 1988, s. 78).

Deneyin başlangıcında sıçanlar cihazın pleksiglas bölmelerine yerleştirilmiş ve cihaza alışmaları için 30 dakika beklenmiştir (Chattopadhyay vd., 2012, s. 7). Ardından cihaz çalıştırılmış ve radyant ısı ayna yardımıyla hayvanların arka pençelerine odaklandırılmıştır. “Pençe çekme süresi” yani ısının iletmeye başlanması ile hayvanın pençesini çekmesi arasında geçen süre cihaz tarafından 0,1 saniye hassasiyet ile kaydedilmiştir. Yanıt süresi 5’er dakika aralıklarla gerçekleştirilen üç ölçümün ortalaması alınarak hesaplanmıştır (Chattopadhyay vd., 2012, s. 7).

Pençeyi olası doku hasarından korumak amacıyla ısı uygulanacak maksimum süre 20 saniye olarak belirlenmiştir ve bu sürede yanıt vermeyen sıçanlar deney dışı bırakılmıştır (Terada vd., 2011, s. 632).

4.3. Mekanizma çalışmaları

Atomoksetin’in santral sinir sisteminde noradrenerjik nörotransmisyonu arttırmasından yola çıkılarak (RxMediaPharma®, 2018), bu ilacın antihiperalezik etkinliğine katekolaminerjik nörotransmisyonun olası katılımının araştırılması amacıyla AMPT ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır (Soulage vd., 2004, s. 980). AMPT’nin katekolamin sentezi üzerine etkisi **Şekil 4.1.**’te gösterilmiştir.



Şekil 4.1. AMPT'nin katekolamin sentezi üzerine etkisi (Vegh vd., 2016, s. 6)

Ayrıca, atomoksetin farmakolojik etkisine α -adrenerjik reseptörlerin olası katılımı fentolamin (non-selektif α -adrenerjik reseptör antagonisti) (Safieh-Garabedian vd., 2002, s. 865) ve β -adrenerjik reseptörlerin katılımı ise propranolol (non-selektif β -adrenerjik reseptör antagonisti) (Safieh-Garabedian vd., 2002, s. 865) ön uygulamaları yapılarak araştırılmıştır.

Bu çalışmada uygulanan antagonistlerin dozlarının belirlenmesinde literatürdeki benzer araştırmalar ve laboratuvarımızda daha önce yapılan çalışmalar temel alınmıştır.

Mekanistik çalışma yapılan deney grupları ise aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur.

4.3.1. AMPT

14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan serum
 Kontrol+DM grubu : fizyolojikin son dozundan 24 saat ve 1 saat önce *i.p*
 serum fizyolojik uygulanan grup

- 14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan serum
- AMPT+DM grubu : fizyolojikin son dozundan 24 saat ve 1 saat önce AMPT (200 mg/kg, *i.p.*) uygulanan grup
- 14 gün süre ile günlük 3 mg/kg (*i.p.*) dozunda uygulanan
- Kontrol+ Atomoksetin grubu : atomoksetin'in son dozundan 24 saat ve 1 saat önce *i.p.* serum fizyolojik uygulanan grup
- 14 gün süre ile günlük 3 mg/kg (*i.p.*) dozunda uygulanan
- AMPT+ Atomoksetin grubu : atomoksetin'in son dozundan 24 saat ve 1 saat önce AMPT (200 mg/kg, *i.p.*) uygulanan grup

4.3.2. Fentolamin

- 14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan serum
- Kontrol+DM grubu : fizyolojikin son dozundan 30 dakika önce *i.p.* serum fizyolojik uygulanan grup
- 14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan serum
- Fentolamin+DM grubu : fizyolojikin son dozundan 30 dakika önce fentolamin (5 mg/kg, *i.p.*) uygulanan grup
- 14 gün süre ile günlük 3 mg/kg (*i.p.*) dozunda uygulanan
- Kontrol+ Atomoksetin grubu : atomoksetin'in son dozundan 30 dakika önce *i.p.* serum fizyolojik uygulanan grup
- 14 gün süre ile günlük 3 mg/kg (*i.p.*) dozunda uygulanan
- Fentolamin +Atomoksetin grubu : atomoksetin'in son dozundan 30 dakika önce fentolamin (5 mg/kg, *i.p.*) uygulanan grup

4.3.3. Propranolol

- 14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan serum
- Kontrol+DM grubu : fizyolojikin son dozundan 30 dakika önce *i.p.* serum fizyolojik uygulanan grup
- 14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan serum
- Propranolol +DM grubu : fizyolojikin son dozundan 30 dakika önce propranolol (5 mg/kg, *i.p.*) uygulanan grup

Kontrol+	:	14 gün süre ile günlük 3 mg/kg (<i>i.p.</i>) dozunda uygulanan
Atomoksetin grubu	:	atomoksetin'in son dozundan 30 dakika önce <i>i.p</i> serum fizyolojik uygulanan grup
Propranolol	:	14 gün süre ile günlük 3 mg/kg (<i>i.p.</i>) dozunda uygulanan
+Atomoksetin grubu	:	atomoksetin'in son dozundan 30 dakika önce propranolol (5 mg/kg, <i>i.p</i>) uygulanan grup

4.4. Aktivite Kafesi Testleri

Deney gruplarında bulunan sıçanların spontan lokomotor aktivitelerini değerlendirmek amacıyla 40x40x31 cm ebatlarında saydam pleksiglas malzemedendir yapılmış bir aktivite kafesi cihazı (Ugo-basile, 7420, Verase, İtalya) kullanılmıştır. Cihaz, deney hayvanının dikey ve yatay düzlemdeki hareketlerinin karşılıklı iki kenar arasından geçen kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınları kesintiye uğratması esasına göre çalışmaktadır.

Bu çalışmada, deney hayvanının dikey ve yatay doğrultudaki spontan lokomotor aktivitelerinin toplamı 10 dakika süre ile kaydedilmiştir (Can vd., 2011b, s. 1971; Pironi vd., 2005, s. 306).

4.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamaların yapılmasında Graphpad Prism ver. 6.01 paket programından yararlanılmıştır. Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik gruplar ile serum fizyolojik, referans madde (pregabalin) ve atomoksetin uygulanan diyabetik sıçan gruplarının haftalar arasındaki karşılaştırma gerektiren verileri, çift yönlü tekrarlı varyans analizi (ANOVA) ve sonrasında Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri ile, antagonizma çalışmalarının verileri ise çift-yönlü ANOVA ve sonrasında Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri ile değerlendirilmiştir.

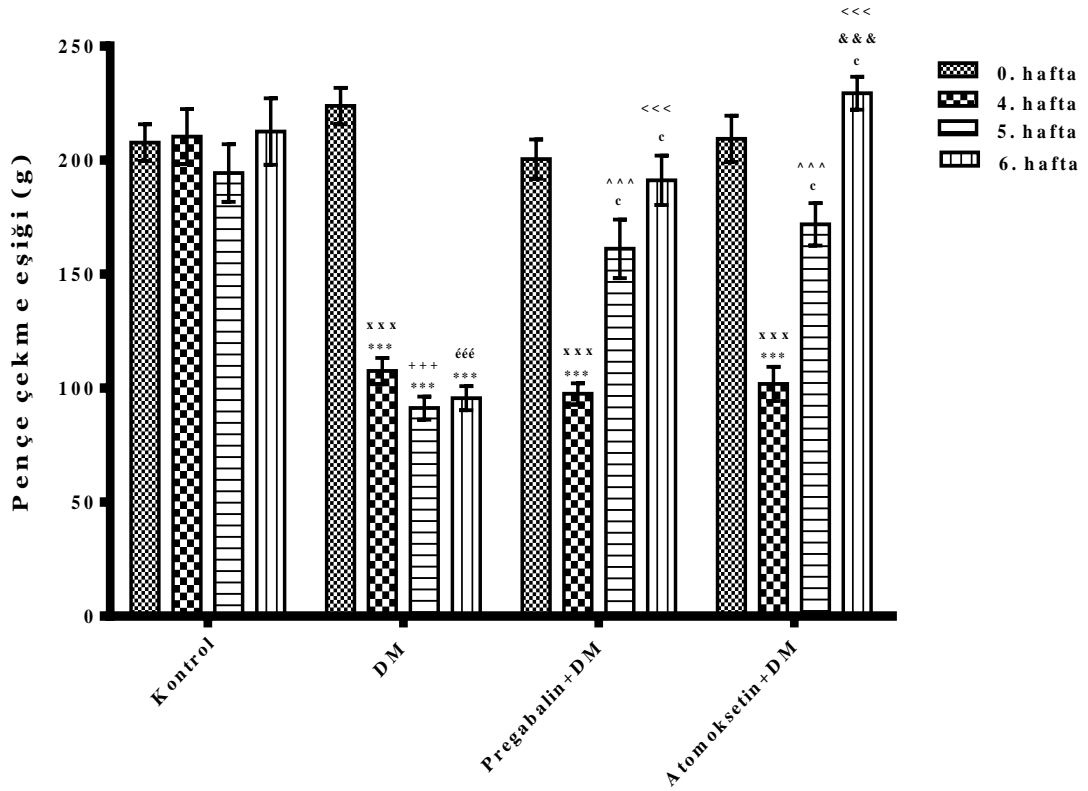
Analizlerin sonuçları ortalama±ortalamanın standart hatası şeklinde ifade edilmiş, $p < 0,05$ olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1. Nöropatik Ağrı Testlerine İlişkin Bulgular

5.1.1. Randall-Selitto testine ilişkin bulgular

Atomoksetin (3 mg/kg/gün, 2 hafta) tedavisinin, diyabetik sıçanlarda mekanik nosiseptif uyaran ile indüklenen hiperaleji yanıtları üzerine etkisi Şekil 5.1.'te gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (Kontrol), 10 mg/kg pregabalin uygulanan diyabetik (Pregabalin+DM) ve 3 mg/kg atomoksetin uygulanan diyabetik (Atomoksetin+DM) sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşikleri. 0. haftaya göre anlamlı farklılık *** $p < 0,001$; 4. haftaya göre anlamlı farklılık $p < 0,001$; 5. 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 $^{ééé}p < 0,001$; 5. hafta DM grubuna göre anlamlı farklılık $^{^^}p < 0,001$; 6. hafta DM grubuna göre anlamlı farklılık $^{<<<}p < 0,001$, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA testinden elde edilen sonuçlar sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşikleri üzerinde hem tedavi $[F(3, 28) = 38,73$,

$p<0,001$] hem de zaman faktörünün [$F(3, 84) = 59,21, p<0,001$] etkili olduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan, “tedavi” faktörü ve “zaman” faktörü arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu görülmüştür [$F(9, 84) = 18,14, p<0,001$].

İstatistiksel analizler sırasında, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları, diyabet oluşturulmuş tüm deney gruplarında 4. haftada ölçülen “pençe çekme eşik değerlerinin”, diyabet öncesi (0. hafta) ölçülen değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğunu ortaya koymuştur (**Şekil 5.1.**). Bu bulgulara dayanılarak, çalışmada hedeflenen mekanik hiperaljezi modelinin başarıyla oluşturulduğu söylenebilir.

Diğer yandan, atomoksetin’in 3 mg/kg dozda 7 ($p<0,001$) ve 14 ($p<0,001$) günlük uygulamaları diyabetik sıçanların azalmış pençe çekme eşik değerlerini anlamlı ölçüde uzatmıştır. Ayrıca 14 günlük ilaç uygulaması, 7 günlük uygulamadan daha etkili ($p<0,001$) bulunmuştur. Pregabalin tedavisi de hem 7 ($p<0,001$) hem de 14 ($p<0,001$) günlük uygulamaların sonunda beklenen antihiperaljezik etkinliği göstermiştir (**Şekil 5.1.**).

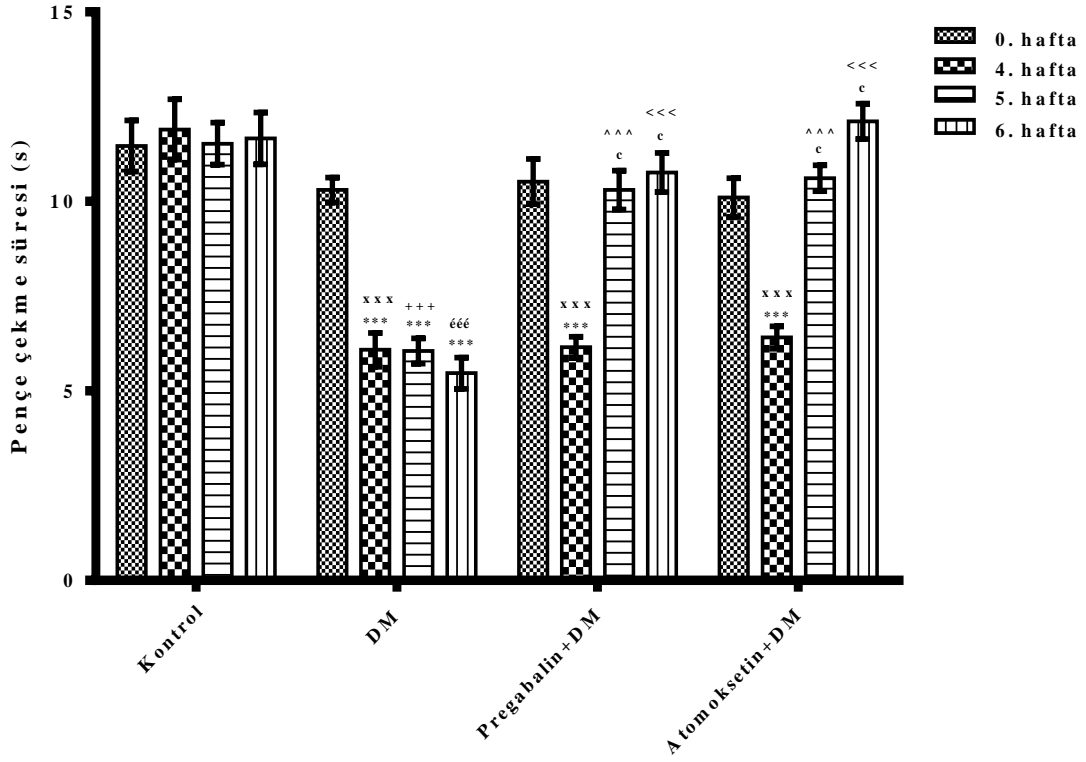
5.1.2. Hargreaves testine ilişkin bulgular

Atomoksetin (3 mg/kg/gün, 2 hafta) tedavisinin, diyabetik sıçanlarda termal nosiseptif uyaran ile indüklenen hiperaljezi yanıtları üzerine etkisi **Şekil 5.2.**’te gösterilmiştir.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA testinden elde edilen sonuçlar sıçanların Hargreaves testinde ölçülen pençe çekme süreleri üzerinde hem tedavi [$F(3, 28) = 62,31, p<0,001$] hem de zaman faktörünün [$F(3, 84) = 25,07, p<0,001$] etkili olduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan, “tedavi” faktörü ve “zaman” faktörü arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu görülmüştür [$F(9, 84) = 11,59, p<0,001$].

İstatistiksel analizler sırasında, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları ise, diyabet oluşturulmuş olan tüm deney gruplarında 4. haftada ölçülen “pençe çekme sürelerinin”, diyabet öncesi (0. hafta) ölçülen değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğunu ortaya koymuştur (**Şekil 5.2.**). Bu bulguya dayanılarak, çalışmada hedeflenen termal hiperaljezi modelinin başarıyla oluşturulduğu söylenebilir. Diğer yandan, atomoksetin’in 3 mg/kg dozda 7 ($p<0,001$) ve 14 ($p<0,001$) günlük uygulamaları diyabetik sıçanların azalmış pençe çekme sürelerini anlamlı ölçüde

uzatmıştır. Pregabalin tedavisi de hem 7 (p<0,001) hem de 14 (p<0,001) günlük uygulamaların sonunda beklenen antihiperaljezik etkinliği göstermiştir (Şekil 5.2.).



Şekil 5.2. Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (Kontrol), 10 mg/kg pregabalin uygulanan diyabetik (Pregabalin+DM) ve 3 mg/kg atomoksetin uygulanan diyabetik (Atomoksetin+DM) sıçanların Hargreaves testinde (plantar test) ölçülen pençe çekme süreleri. 0. haftaya göre anlamlı farklılık ***p<0,001; 4. haftaya göre anlamlı farklılık ^p<0,001; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık xxxp<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 ^^^p<0,001; 6. hafta DM grubuna göre anlamlı farklılık <<<p<0,001, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, n=8.

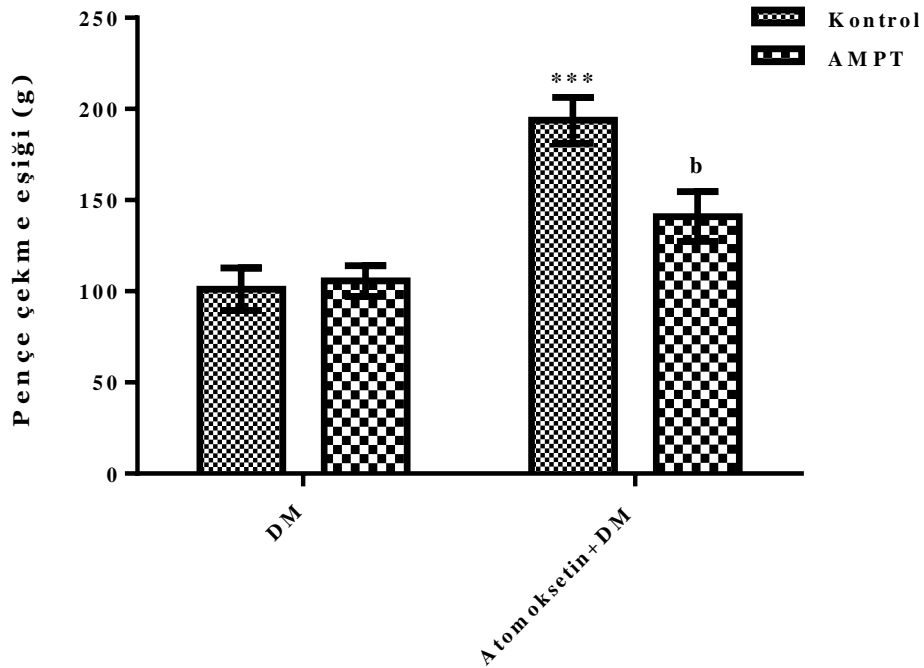
Bu tez çalışması kapsamında, atomoksetin'in hem mekanik hem de termal nosiseptif uyaranlar ile indüklenen hiperaljeziye karşı etkili olduğu gösterildikten sonra bu etkinin altında yatan bazı olası mekanizmaların araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla AMPT, fentolamin ve propranolol gibi ajanlar kullanılarak mekanistik çalışmalar yapılmıştır.

5.2. Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular

5.2.1. Atomoksetin'in antihiperalejik etkisine sinaptik aralıkta katekolamin seviyesindeki artışın katılıma ilişkin bulgular

Atomoksetin'in (3 mg/kg /gün, 2 hafta) bu çalışmada ilk kez gösterilmiş olan antihiperalejik etkisine, sinaptik aralıkta katekolamin seviyesindeki artışın katılıp katılmadığını araştırmak üzere katekolamin sentezi inhibitörü bir ajan olan AMPT ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır.

AMPT ön uygulamasının, Randall–Selitto testinde uygulanan mekanik nosiseptif uyarana karşı atomoksetin ile indüklenen antihiperalejik yanıt üzerine etkisi **Şekil 5.3.**'de gösterilmiştir. Çift yönlü ANOVA analizi sonuçları, diyabetik sıçanların pençe çekme eşik değerleri üzerinde hem atomoksetin tedavisinin [F (1,28) = 29,70, p<0,001] hem de AMPT uygulamasının [F (1, 28) = 4,22, p<0,05] anlamlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, “atomoksetin tedavisi” ve “AMPT uygulaması” faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır (F (1, 28) = 5,94, p<0,05).

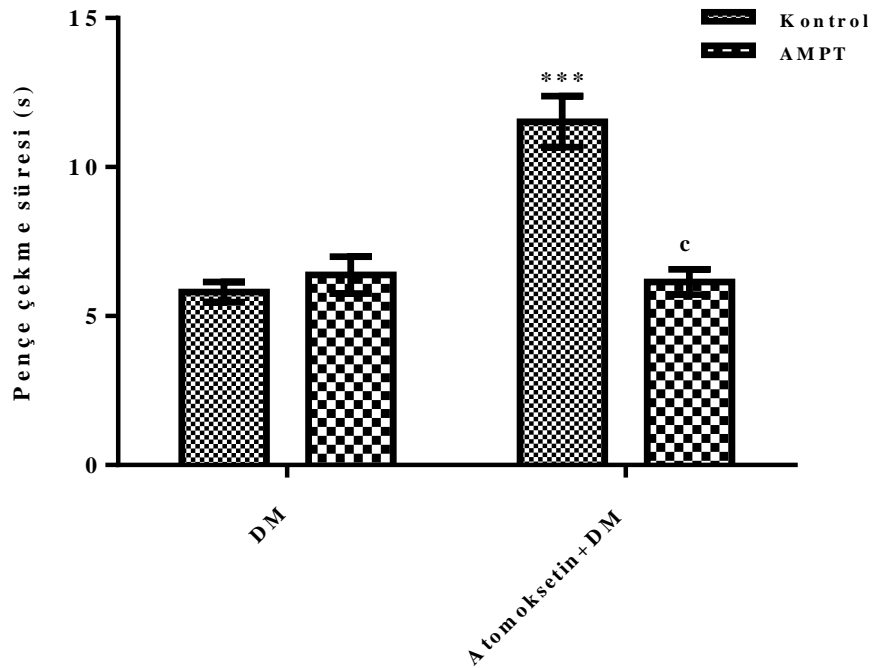


Şekil 5.3. AMPT ön uygulamasının Randall–Selitto testinde uygulanan mekanik nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperalejik yanıtlar üzerine etkisi. Serum fizyolojik uygulanan diyabetik gruba (DM) göre anlamlı farklılık ***p<0,001; atomoksetin uygulanan DM grubuna (Atomoksetin+DM) göre anlamlı farklılık ^bp<0,01, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferoni testi sonuçları ise, AMPT uygulamasının atomoksetin ile indüklenen antihiperalezik yanıtları anlamlı ölçüde azalttığını ($p<0,01$) ortaya koymuştur.

AMPT ön uygulamasının, Hargreaves testte uygulanan termal nosiseptif uyarana karşı atomoksetin ile indüklenen antihiperalezik yanıt üzerine etkisi ise **Şekil 5.4.**'de gösterilmiştir. Çift yönlü ANOVA analizi sonuçları, diyabetik sıçanların pençe çekme süreleri üzerinde hem atomoksetin tedavisinin [$F(1, 28) = 21,45, p<0,001$] hem de AMPT uygulamasının [$F(1, 28) = 16,54, p<0,001$] anlamlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, “atomoksetin tedavisi” ve “AMPT uygulaması” faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır ($F(1, 28) = 25,24, p<0,001$).

Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferoni testi sonuçları ise, AMPT uygulamasının atomoksetin ile indüklenen antihiperalezik yanıtları anlamlı ölçüde azalttığını ($p<0,001$) ortaya koymuştur.



Şekil 5.4. AMPT ön uygulamasının Hargreaves testte uygulanan termal nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperalezik yanıtlar üzerine etkisi. Serum fizyolojik uygulanan diyabetik gruba (DM) göre anlamlı farklılık $***p<0,001$; atomoksetin uygulanan DM grubuna (Atomoksetin+DM) göre anlamlı farklılık $^c p<0,001$, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferoni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

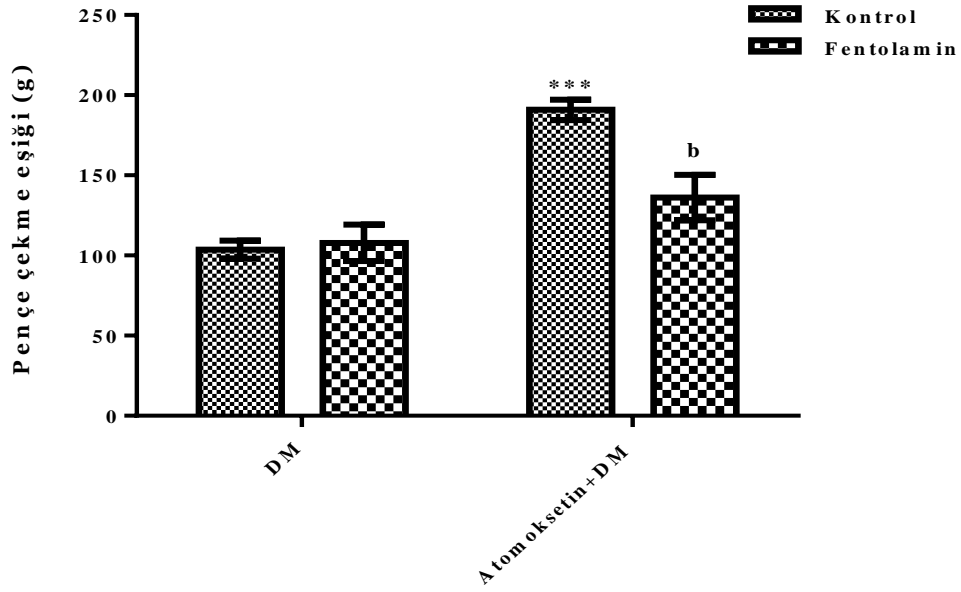
AMPT, noradrenalin ve dopamin sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan tirozin hidroksilazı seçici olarak inhibe eden bir ajandır (Onal vd., 2007, s. 173; Widerlöv ve Lewander, 1978, s. 111). AMPT'nin 23 saat ara ile 200 mg/kg dozda iki kez uygulanmasının, santral noradrenalin düzeylerinde %50-60'lık bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Corrodi ve Hanson, 1966, s. 118; Onal vd., 2007, s. 173). Bu çalışmada AMPT ön uygulamasının, atomoksetin'in diyabetik sıçanlardaki antihiperalezik etkinliğini geri çevirdiği görülmüştür (**Şekil 5.3.** ve **Şekil 5.4.**). Bu bulgu atomoksetin'in antihiperalezik etkisinin, sinaptik aralıkta katekolamin seviyelerinde artış ile en azından kısmen ilişkili olabileceğini göstermiştir. Atomoksetin'in bir noradrenalin gerilim inhibitörü olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu ilacın nöropatik ağrı üzerindeki farmakolojik etkisini noradrenerjik nörotransmisyonu güçlendirerek ve böylece bulbospinal inisiyör ağrı yollarını aktive ederek göstermiş olması mümkündür. Diyabetin santral sinir sisteminin ağrı baskılayıcı yollarında ve reseptörlerinde işlevsel zayıflığa neden olduğu göz önünde bulundurulduğunda (Malcangio ve Tomlinson, 1998, s. 155), atomoksetin'in zayıflamış olan noradrenerjik nörotransmisyonu güçlendirmesinin antihiperalezik etki açısından yararlı olabileceği açıktır (Yalcin vd., 2010, s. 115).

5.2.2. Atomoksetin'in antihiperalezik etkisine α -adrenerjik reseptörlerin katılımına ilişkin bulgular

Atomoksetin'in (3 mg/kg /gün, 2 hafta) antihiperalezik etkisine, α -adrenerjik reseptörlerin katılıp katılmadığını araştırmak üzere non-selektif α -adrenerjik reseptör blokörü bir ajan olan fentolamin ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır.

Fentolamin ön uygulamasının, Randall-Selitto testinde uygulanan mekanik nosiseptif uyarana karşı atomoksetin ile indüklenen antihiperalezik yanıt üzerine etkisi **Şekil 5.5.**'de gösterilmiştir. Çift yönlü ANOVA analizi sonuçları, diyabetik sıçanların pençe çekme eşik değerleri üzerinde hem atomoksetin tedavisinin [F (1, 28) = 33,18, p<0,001] hem de fentolamin uygulamasının [F (1, 28) = 6,34, p<0,05] anlamlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, "atomoksetin tedavisi" ve "fentolamin uygulaması" faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır (F (1, 28) = 8,66, p<0,01).

Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferoni testi sonuçları ise, fentolamin uygulamasının atomoksetin ile indüklenen antihiperalezik yanıtları anlamlı ölçüde azalttığını (p<0,01) ortaya koymuştur.

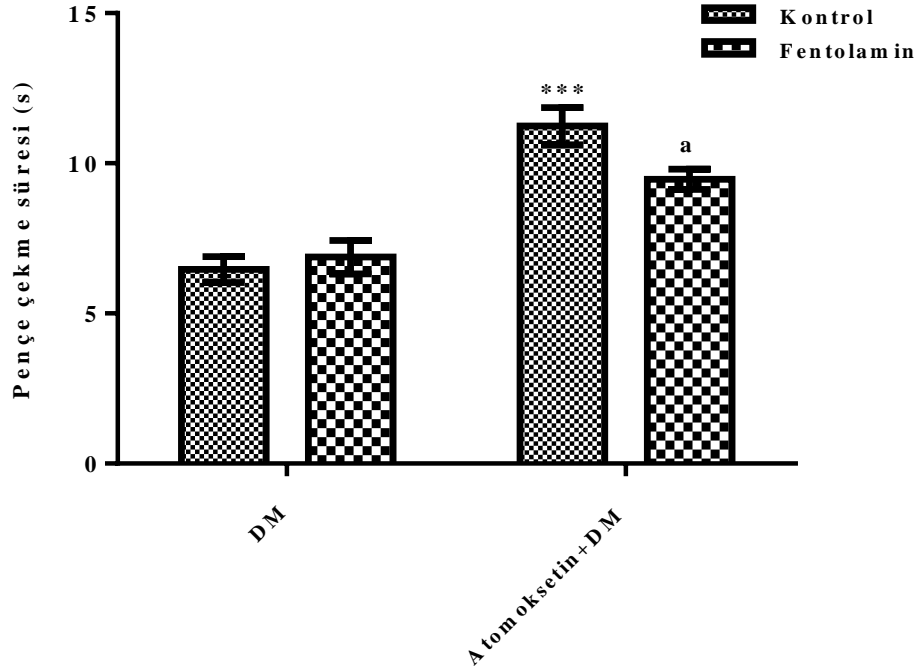


Şekil 5.5. Fentolamin ön uygulamasının Randall–Selitto testinde uygulanan mekanik nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperaljzik yanıtlar üzerine etkisi. Serum fizyolojik uygulanan diyabetik gruba (DM) göre anlamlı farklılık $^{***}p<0,001$; atomoksetin uygulanan DM grubuna (Atomoksetin+DM) göre anlamlı farklılık $^b p<0,01$, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Fentolamin ön uygulamasının, Hargreaves testte uygulanan termal nosiseptif uyarana karşı atomoksetin ile indüklenen antihiperaljzik yanıtlar üzerine etkisi ise **Şekil 5.6.**'da gösterilmiştir.

Çift yönlü ANOVA analizi sonuçları, diyabetik sıçanların pençe çekme süreleri üzerinde atomoksetin tedavisinin [$F(1, 28) = 55,26, p<0,001$] anlamlı etkisi olduğunu ancak fentolamin uygulamasının [$F(1, 28) = 1,87, p>0,05$] anlamlı etki göstermediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, “atomoksetin tedavisi” ve “fentolamin uygulaması” faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır ($F(1, 28) = 4,84, p<0,05$).

Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferoni testi sonuçları ise, fentolamin uygulamasının atomoksetin ile indüklenen antihiperaljzik yanıtları anlamlı ölçüde azalttığını ($p<0,05$) ortaya koymuştur.

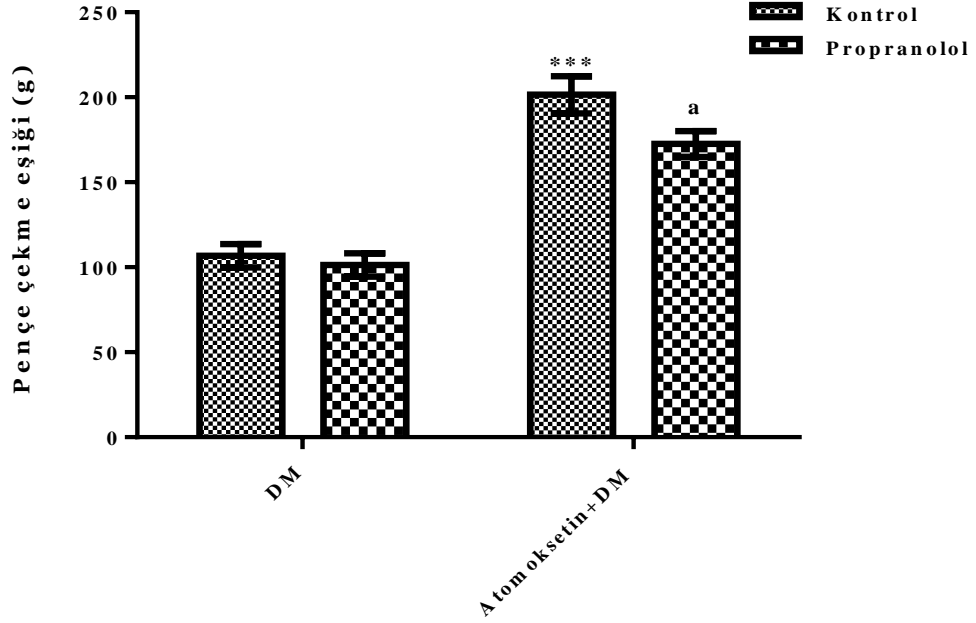


Şekil 5.6. Fentolamin ön uygulamasının Hargreaves testte uygulanan termal nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperaljezik yanıtlar üzerine etkisi. Serum fizyolojik uygulanan diyabetik gruba (DM) göre anlamlı farklılık *** $p<0,001$; atomoksetin uygulanan DM grubuna (Atomoksetin+DM) göre anlamlı farklılık ^a $p<0,05$, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

α -adrenerjik reseptörler nosisepsiyon ve ağrı ile ilgili süreçlerde aktif rol oynayan adreseptörlerdir (Taylor, 2009, s. 211; Pertovaara, 2013, s. 3; Zhu vd., 2013, s. 383). Bu çalışmada, diyabetik sıçanların azalmış pençe çekme eşiklerinde (Şekil 5.5.) ve kısalmış pençe çekme sürelerinde (Şekil 5.6.) atomoksetin uygulamaları ile görülen artışın non-selektif α -adrenerjik reseptör blokörü fentolaminin ön-uygulaması ile ortadan kalkmış olması, atomoksetin'in farmakolojik etkisine α -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiğine işaret etmektedir. Bu bulgular, α -adrenerjik reseptörlerin (Kim vd., 2017, s. 4; Pertovaara, 2013, s. 3; Wei vd., 2016, s. 90) özellikle de α_2 -adrenerjik reseptör alttipinin (Abed vd., 2017, s. 1186-1187; Chen vd., 2011, s. 290; Chenaf vd., 2017, s. 158; Di Cesare Mannelli ve vd., 2017, s. 96-97; Omiya vd., s. 63 2008; Pertovaara, 2013, s.6) çeşitli ilaç ve ajanların antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerinde rol oynadıklarını bildiren önceki çalışmaların sonuçlarını destekler özelliktedir.

5.2.3. Atomoksetin'in antihiperalezik etkisine β -adrenerjik reseptörlerin katılımına ilişkin bulgular

Atomoksetin'in (3 mg/kg/gün, 2 hafta) antihiperalezik etkisine, β -adrenerjik reseptörlerin katılıp katılmadığını araştırmak üzere non-selektif β -adrenerjik reseptör blokörü bir ajan olan propranolol ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır.



Şekil 5.7. Propranolol ön uygulamasının Randall–Selitto testinde uygulanan mekanik nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperalezik yanıtlar üzerine etkisi. Serum fizyolojik uygulanan diyabetik gruba (DM) göre anlamlı farklılık *** $p<0,001$; atomoksetin uygulanan DM grubuna (Atomoksetin+DM) göre anlamlı farklılık ^a $p<0,05$, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

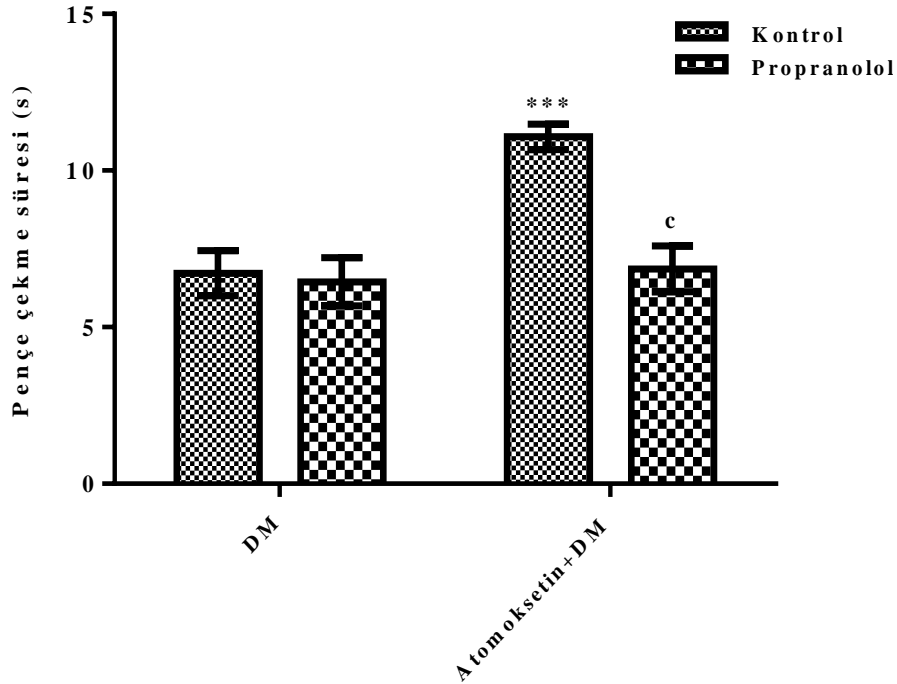
Propranolol ön uygulamasının, Randall–Selitto testinde uygulanan mekanik nosiseptif uyarana karşı atomoksetin ile indüklenen antihiperalezik yanıt üzerine etkisi **Şekil 5.7.**'da gösterilmiştir. Çift yönlü ANOVA analizi sonuçları, diyabetik sıçanların pençe çekme eşik değerleri üzerinde hem atomoksetin tedavisinin [$F(1, 28) = 101,4$, $p<0,001$] hem de propranolol uygulamasının [$F(1, 28) = 4,35$, $p<0,05$] anlamlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, “atomoksetin tedavisi” ve “propranolol uygulaması” faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim saptanmamıştır ($F(1, 28) = 2,06$, $p>0,05$).

Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferroni testi sonuçları ise, propranolol uygulamasının atomoksetin ile indüklenen antihiperalezik yanıtları anlamlı ölçüde azalttığını ($p<0,05$) ortaya koymuştur.

Propranolol ön uygulamasının, Hargreaves testte uygulanan termal nosiseptif uyarana karşı atomoksetin ile indüklenen antihiperaljezik yanıt üzerine etkisi ise **Şekil 5.8.**'de gösterilmiştir.

Çift yönlü ANOVA analizi sonuçları, diyabetik sıçanların pençe çekme süreleri üzerinde hem atomoksetin tedavisinin [F (1, 28) = 12,49, p<0,01] hem de propranolol uygulamasının [F (1, 28) = 11,11, p<0,01] anlamlı etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, “atomoksetin tedavisi” ve “propranolol uygulaması” faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır (F (1, 28) = 8,55, p<0,01).

Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferoni testi sonuçları ise, propranolol ön-uygulamasının atomoksetin ile indüklenen antihiperaljezik yanıtları anlamlı ölçüde azalttığını (p<0,001) ortaya koymuştur.



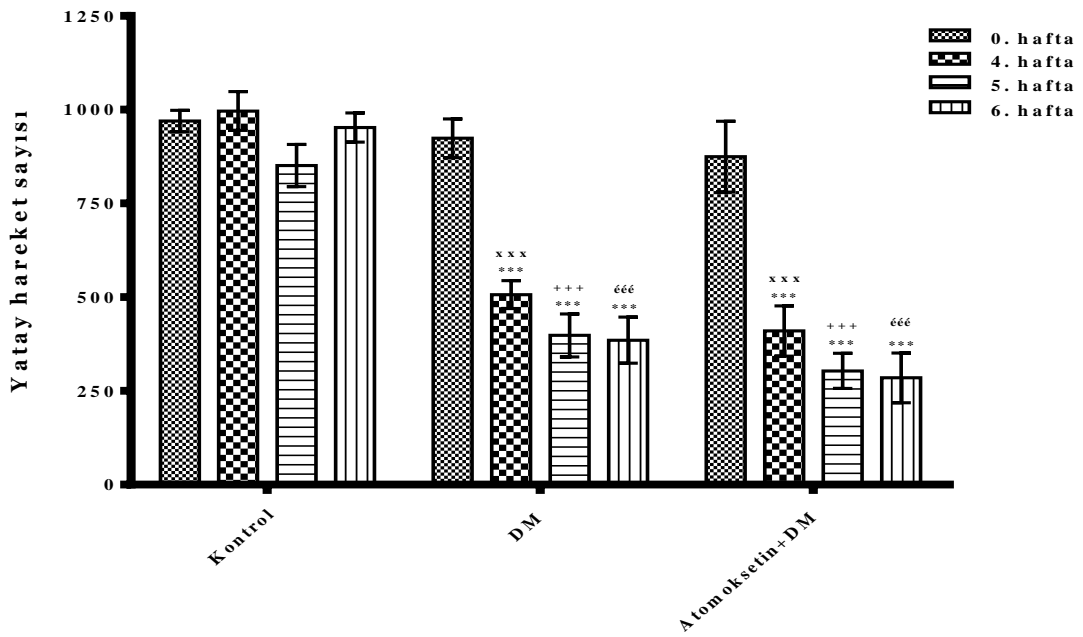
Şekil 5.8. Propranolol ön uygulamasının Hargreaves testte uygulanan termal nosiseptif uyarana karşı atomoksetin (3 mg/kg, 14 gün) ile indüklenen antihiperaljezik yanıtlar üzerine etkisi. Serum fizyolojik uygulanan diyabetik gruba (DM) göre anlamlı farklılık ***p<0,001; atomoksetin uygulanan DM grubuna (Atomoksetin+DM) göre anlamlı farklılık ^cp<0,001, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, n=8.

α -adrenerejik reseptörlerin yanı sıra, β -adrenoseptörlerin de nosisepsiyon ve ağrı ile ilgili süreçlerde aktif rol oynadıkları bilinmektedir (Hartung vd., 2014, s. 1351; Zhang vd., 2018, s. 2). Bu çalışmada, diyabetik sıçanların azalmış pençe çekme eşiklerinde

(Şekil 5.7.) ve kısalmış pençe çekme sürelerinde (Şekil 5.8.) görülen artışın non-selektif β -adrenerjik reseptör blokörü propranolol ön-uygulaması ile ortadan kalkmış olması, atomoksetin'in antihiperaljezik etkisine β -adrenerjik reseptörlerin de aracılık ettiğine işaret etmektedir. Bu bulgular, β -adrenerjik reseptörlerin (Aydın vd., 2016, s. 564; Üçel vd., 2015, s. 104; Zakaria vd., 2018, s. 10), özellikle de β_2 reseptör alt-tipinin (Choucair-Jaafar vd., 2014, s. 22; Yalcin vd., 2009a, s. 222, Yalcin vd, 2009b, s. 390; Zhang vd., 2016, s. 150) çeşitli ilaç ve ajanların antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerinde rol oynadıklarını bildiren önceki çalışmaların sonuçlarını destekler özelliktedir.

5.3. Aktivite Kafesi Testlerine İlişkin Bulgular

Atomoksetin (3 mg/kg/gün, 2 hafta) tedavisinin, diyabetik sıçanların yatay yöndeki lokomotor aktivite sayıları üzerine etkisi Şekil 5.9.'de gösterilmiştir.



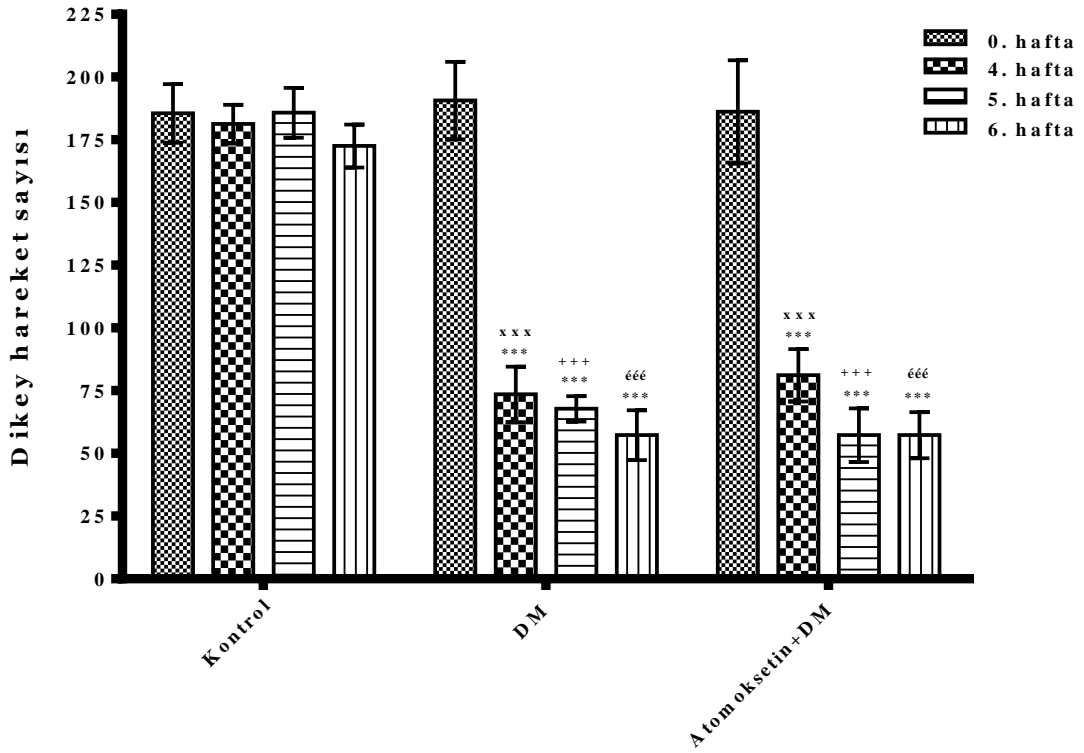
Şekil 5.9. Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (Kontrol), 10 mg/kg pregabalın uygulanan diyabetik (Pregabalın+DM) ve 3 mg/kg atomoksetin uygulanan diyabetik (Atomoksetin+DM) sıçanların aktivite kafesi testinde ölçülen yatay hareket sayıları. 0. haftaya göre anlamlı farklılık $***p < 0,001$; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $xxxp < 0,001$; 5. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $+++p < 0,001$; 6. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $ééép < 0,001$, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA testinden elde edilen sonuçlar sıçanların aktivite kafesi testinde ölçülen toplam yatay hareket sayıları üzerinde hem tedavi [F (2, 21) = 59,42,

$p<0,001$] hem de zaman faktörünün [$F(3, 63) = 35,31, p<0,001$] etkili olduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan, “tedavi” faktörü ve “zaman” faktörü arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu görülmüştür [$F(6, 63) = 6,88, p<0,001$].

İstatistiksel analizler sırasında, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları ise, diyabet oluşturulmuş olan tüm deney gruplarında 4. haftada ölçülen yatay aktivite sayılarının, diyabet öncesi (0. hafta) ölçülen değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,001$). Diğer yandan, atomoksetin’in 3 mg/kg dozda 7 ve 14 günlük uygulamaları diyabetik sıçanların azalmış olan yatay aktivite sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.9.).

Atomoksetin (3 mg/kg/gün, 2 hafta) tedavisinin, diyabetik sıçanların dikey yöndeki lokomotor aktivite sayıları üzerine etkisi ise Şekil 5.10.’te gösterilmiştir.



Şekil 5.10. Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (Kontrol), 10 mg/kg pregabalın uygulanan diyabetik (Pregabalın+DM) ve 3 mg/kg atomoksetin uygulanan diyabetik (Atomoksetin+DM) sıçanların aktivite kafesi testinde ölçülen dikey hareket sayıları. 0. haftaya göre anlamlı farklılık $***p<0,001$; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $xxxp<0,001$; 5. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $+++p<0,001$; 6. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $ééép<0,001$, Çift yönlü tekrarlı varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA testinden elde edilen sonuçlar sıçanların aktivite kafesi testinde ölçülen pençe çekme süreleri üzerinde hem tedavi [$F(2, 21) = 55,29, p < 0,001$] hem de zaman faktörünün [$F(3, 63) = 45,61, p < 0,001$] etkili olduğuna işaret etmiştir. Diğer yandan, “tedavi” faktörü ve “zaman” faktörü arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu görülmüştür [$F(6, 63) = 9,97, p < 0,001$].

İstatistiksel analizler sırasında, çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni testlerinin sonuçları ise, diyabet oluşturulmuş olan tüm deney gruplarında 4. haftada ölçülen dikey aktivite sayılarının, diyabet öncesi (0. hafta) ölçülen değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0,001$). Diğer yandan, atomoksetin’in 3 mg/kg dozda 7 ve 14 günlük uygulamaları diyabetik sıçanların azalmış olan dikey aktivite sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.10.**).

Diyabetik hayvanların spontan lokomotor aktivite sayılarının normoglisemik kontrol hayvanlarına göre azaldığına ilişkin bu bulgular, diyabet oluşturulmuş deney hayvanlarında motor aktivitenin ve motor koordinasyonun bozulduğunu bildiren önceki çalışmaların sonuçlarını destekler özelliktedir (Fox vd., 1999, s. 309; Kou vd., 2014, s. 5; Badescu vd., 2016, s. 277). Diğer yandan, atomoksetin’in 3 mg/kg dozda 7 ve 14 gün süre ile uygulamasının diyabetik hayvanların lokomotor aktivitelerinde daha ileri düzeyde bir azalmaya ya da artışa neden olmaması, atomoksetin’in bu çalışma ile ortaya konulan antihiperalejik etkinliğinin motor aktivite ile ilgili herhangi bir etkiden bağımsız yani spesifik olduğuna işaret etmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, bir noradrenalin geri-alım inhibitörü olan atomoksetin'in diyabet ile indüklenen nöropatik ağrı üzerine olası terapötik etkinliği *in vivo* deneysel yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.

Çalışma kapsamında tek doz STZ (50 mg/kg, *i.v.*) ile sıçanlarda deneysel diyabet oluşturulduktan ve nöropati gelişimi için dört hafta süre ile beklendikten (Aydın vd., 2016, s. 550; Üçel vd., 2015, s. 93) sonra sıçanların mekanik ağrılı uyarana karşı pençe çekme eşikleri Randall-Selitto ve termal ağrılı uyarana karşı pençe çekme süreleri ise Hargreaves testleri ile değerlendirilmiştir. Yapılan ölçümler sonucunda, diyabetik sıçanların pençe çekme eşiklerinin (**Şekil 5.1.**) ve pençe çekme sürelerinin (**Şekil 5.2.**) STZ enjeksiyonunu izleyen 4. haftada 0. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde azaldığı saptanmıştır. Dolayısıyla deneysel nöropati modelinin başarı ile oluşturulduğu söylenebilir.

Sıçanlarda hiperaljezi oluşumu doğrulandıktan sonra günlük 3 mg/kg dozunda atomoksetin tedavisine başlanmıştır. Ugulamalara 14 gün süre ile devam edilmiş ve nöropati deneyleri, deney başlangıcından itibaren 5. ve 6. haftalarda tekrarlanmıştır. Elde edilen veriler atomoksetin uygulamalarının diyabetik sıçanlarda mekanik (**Şekil 5.1.**) ve termal (**Şekil 5.2.**) uyarılar ile indüklenen hiperaljeziyi düzelttiğine işaret etmiştir.

Atomoksetin'in antihiperaljezik etkinliği ortaya konulduktan sonra, bu etkiye aracılık etmesi olası olan bazı mekanizmalar da araştırılmıştır. Bu amaçla tirozin hidroksilaz inhibitörü bir ajan olan AMPT, non-selektif α -adrenerjik reseptör blokörü bir ilaç olan fentolamin ve non-selektif β -adrenerjik reseptör blokörü bir ilaç olan propranolol ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen veriler AMPT ön-uygulamalarının, atomoksetin'in antihiperaljezik etkinliğini etkin biçimde ortadan kaldırdığını ortaya koymuştur (**Şekil 5.3.** ve **Şekil 5.4.**). Antihiperaljezik etkinin katekolamin sentezini inhibe eden bir ajan olan AMPT ön-uygulaması ile ortadan kalkmış olması, atomoksetin ile indüklenen antihiperaljezik etkinin katekolaminerjik sistem ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer yandan, fentolamin (**Şekil 5.5.** ve **Şekil 5.6.**) ve propranolol (**Şekil 5.7.** ve **Şekil 5.8.**) ön-uygulamaları da hem Randall-Selitto hem de Hargreaves testlerinde atomoksetin ile indüklenen antihiperaljezik etkileri antagonize etmiştir. Elde edilen bu bulgular da atomoksetin'in antihiperaljezik etkisine α -ve β -adrenerjik reseptörlerin katılımına işaret etmektedir.

Aktivite kafesi testlerinden elde edilen veriler ise atomoksetin'in diyabetik sıçanların lokomotor aktivitelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını dolayısıyla bu ilacın antihiperalezik etkisinin spesifik olduğunu ortaya koymuştur (**Şekil 5.9.** ve **Şekil 5.10.**).

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, bu tez çalışmasında atomoksetin'in diyabet ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde kayda değer bir antihiperalezik etkinlik gösterdiği ilk kez ortaya konulmuş ve bu etkiye α - ve β -adrenajik reseptörlerin ve ayrıca sinaptik aralıkta katekolamin seviyelerindeki artışın aracılık ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada, atomoksetin'in antihiperalezik etkisinin altında yatan farmakolojik mekanizmalara ilişkin bazı önemli bulgulara ulaşılmış olmakla birlikte, etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılması için daha ileri düzeyde mekanistik çalışmaların yapılması da mümkündür. Örneğin, α - ve β -adrenajik reseptörlerin hangi alt-tiplerinin etkiye aracılık ettiğini aydınlatmak üzere spesifik reseptör alt-tip antagonistleri ile çalışılabilir. Diğer yandan opioidajik, glutaminerjik, GABAajik, nitreajik ve kannabinoidajik sistemler gibi ağrı ve analjezi ile ilişkili diğer nörotransmitter sistemlerin, atomoksetin ile indüklenen antihiperalezik etkiye olası katılımlarının araştırılması da yararlı olacaktır. Ayrıca, atomoksetin'in santral sinir sisteminde ağrı ile ilgili alanlarda nörotransmitter seviyelerini ne şekilde değiştirdiğinin analitik yöntemlerle belirlenmesi de atomoksetin'in etki mekanizmasına ilişkin önemli veriler üretilmesine yardımcı olabilir. Tüm bunlarla birlikte atomoksetin uygulamasının santral sinir sisteminde morfolojik düzeyde neden olduğu değişimlerin araştırılması da konunun bir başka boyutunu oluşturmaktadır.

Bu çalışma ile ulaşılan sonuçlara ek olarak, atomoksetin'in nöropatik ağrı tedavisindeki etkinlik potansiyelini güçlendirmek amacı ile bu ilacın diyabet ile indüklenen allodiniye karşı antiallodinik etkinlik açısından da detaylı olarak araştırılmasının uygun olacağı düşünülmektedir. Diğer yandan, atomoksetin'in diyabetik hastalarda nöropati tedavisinde güvenle kullanılabilmesi için, bu ilacın kan glukozu üzerine etkilerinin bilinmesi de önem taşımaktadır. Bu bağlamda, atomoksetin'in normoglisemik ve diyabetik hayvanların plazma glukoz düzeyleri üzerine olası etkileri açısından da incelenmesinin önemli olduğunun altı çizilmelidir. Nitekim araştırma ekibimizin bu konulardaki çalışmaları halen devam etmektedir.

Bu tez çalışmasında elde edilen bu bulgular atomoksetin için yeni bir endikasyon olasılığına işaret etmekle birlikte, bu ilacın nöropatik ağrı tedavisi için alternatif bir ilaç

olarak kabul edilebilmesi için, bu çalışmada elde edilen deneysel bulguların klinik araştırmalar ile desteklenmesi gerektiği açıktır.

KAYNAKÇA

- Abacı, A. (2007). *Tip 1 Diyabetli adolesanlarda insülin infüzyon pompa uygulamasının klinik ve metabolik parametreler üzerine etkisi*. Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Abbott, C.A., Malik, R.A., van Ross, E.R., Kulkarni, J., Boulton, A.J. (2011). Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*, 34(10), 2220-2224.
- Abed, A., Khoshnoud, M.J., Taghian, M., Aliasgharzadeh, M., Mesdaghinia, A. (2017). Quetiapine reverses paclitaxel-induced neuropathic pain in mice: role of alpha2-adrenergic receptors. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 20(11), 1182-1188.
- Ahmed, I. ve Goldstein, B. (2006). Diabetes mellitus. *Clin. Dermatol.*, 24(4), 237-246.
- Alp, R. (2008). Diyabetik nöropatide sınıflandırma ve klinik özellikler. *J. Kartal T.R.*, 19 (1), 48-56.
- Aman, M.G., Smith, T., Arnold, L.E, Corbett-Dick, P., Tumuluru, R., Hollway, J.A., Hyman, S.L., Mendoza-Burcham, M., Pan, X., Mruzek, D.W., Lecavalier, L., Levato, L., Silverman, L.B., Handen, B. (2014). A review of atomoxetine effects in young people with developmental disabilities. *Res. Dev. Disabil.*, 35(6), 1412-1424.
- Amerikan Diyabet Derneği (2017). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 40(Suppl. 1), S11-S24.
- Aras Seyit, D. (2013). *Sıçanlarda streptozotosin ile oluşturulan diyabetik nöropatide melatonin ve alfa lipoik asit etkisinin elektrofizyolojik olarak incelenmesi*. Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Asherson, P., Bushe, C., Saylor, K., Tanaka, Y., Deberdt, W., Upadhyaya, H. (2014). Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. *J. Psychopharm.*, 28(9), 837-846.
- Avcı, E., ve Çakır, E. (2014). Diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonu: diyabetik nefropati. *Selçuk Tıp Derg.*, 30(Ek Sayı-1), 15-18.

- Aydın, T.H., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Turan, N. (2016). Effect of subacute agomelatine treatment on painful diabetic neuropathy: involvement of catecholaminergic mechanisms. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 30(6), 549-567.
- Badescu, S.V., Tataru, C.P., Kobylinska, L, Georgescu, E.L., Zahiu, D.M., Zagrean, A.M., Zagrean, L. (2016). Effects of caffeine on locomotor activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Med. Life*, 9(3), 275-279.
- Bala, K.A., Didin, M., Kaba, S., Aslan, O., Karaman, S., Kocaman, S., Doğan, M. (2017). Tip 1 diyabet mellitus olgularının değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg.*, 24(2), 85-90.
- Barton, J. (2005). Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Dis. Child.*, 90(Suppl. 1), i26-i29.
- Basic-Kes, V., Zavoreo, I., Rotim, K., Bornstein, N., Rundek, T., Demarin, V. (2011). Recommendations for diabetic polyneuropathy treatment. *Acta. Clin. Croat.*, 50: 289-302.
- Bastaki, S. (2005). Diabetes mellitus and its treatment. *Int. J. Diabetes & Metabolism*, 13, 111-134.
- Bayram, E.H. ve Elçioğlu, H.K. (2016). Diyabetik nöropatiye güncel tedavi yaklaşımları. *Marmara. Pharm. J.*, 20(3), 252-262.
- Bordet, T., Buisson, B., Michaud, M., Abitbol, J.L., Marchand, F., Grist, J., Andriambeloson, E., Malcangio, M., Pruss, R.M. (2008). Specific antinociceptive activity of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy-induced neuropathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 326(2), 623-632.
- Buchanan, T.A. ve Xiang, A.H. (2005). Gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 115(3), 485-491.
- Can, Ö.D., Öztürk, Y., Öztürk, N., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., Maggi, F. (2011a). Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats. *Fitoterapia*, 82 (4), 576-584.
- Can, O.D., Oztürk, Y. ve Ozkay, U.D. (2011b). 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.
- Chattopadhyay, M., Zhou, Z., Hao, S., Mata, M., Fink, D.J. (2012). 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.

- Chawla, A., Chawla, R. ve Jaggi, S. (2016). Microvasular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum? *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 20(4), 546-551.
- Chen, S., Khan, G.M. ve Pan, H. (2001). Antiallodynic effect of intrathecal neostigmine is mediated by spinal nitric oxide in a rat model of diabetic neuropathic pain. *Anesthesiology*, 95, 1007-1012.
- Chen, S.R., Chen, H., Yuan, W.X., Pan, H.L. (2011). Increased presynaptic and postsynaptic α 2-adrenoceptor activity in the spinal dorsal horn in painful diabetic neuropathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 337, 285–292.
- Chenaf, C., Chapuy, E., Libert, F., Marchand, F., Courteix, C., Bertrand, M., Gabriel, C., Mocaër, E., Eschalier, A., Authier, N. (2017) Agomelatine: a new opportunity to reduce neuropathic pain-preclinical evidence. *Pain*, 158(1), 149-160.
- Choi, J.I., Bae, J.W., Lee, Y.J., Lee, H.I., Jang, C.G., Lee, S.Y. (2014). Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on atomoxetine pharmacokinetics. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 34(1), 139-142.
- Choucair-Jaafar, N., Salvat, E., Freund-Mercier, M.J., Barrot, M. (2014). The antiallodynic action of nortriptyline and terbutaline is mediated by β (2) adrenoceptors and δ opioid receptors in the ob/ob model of diabetic polyneuropathy. *Brain Res.*, 1546, 18–26.
- Civelek, G.M. ve Kuşkonmaz, Ş.M. (2015). Ağrılı diyabetik nöropati. *J. Clin. Anal. Med.*, 6(Suppl. 4), 590-594.
- Conget, I. (2002). Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. *Rev. Esp. Cardiol.*, 55(5), 528-535.
- Corman, S.L., Fedutes, B.A. ve Culley, C.M. (2004). Atomoxetine: the first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 61(22), 2391-2399.
- Corrodi, H. ve Hanson, L.C. (1966). Central effects of an inhibitor of tyrosine hydroxylation. *Psychopharmacologia*, 10, 116–125.
- Daousi, C., Benbow, S.J., Woodward, A., MacFarlane, I.A. (2006). The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet. Med.*, 23(9), 1021-1024.
- Demir, A.K. ve Alim, S. (2014). Diyabetik retinopati ile sistemik faktörler arasındaki ilişki. *J. Clin. Anal. Med.*, 5(6), 530-536.

- Deshpande, A.D., Harris-Hayes, M. ve Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys. Ther.*, 88(11), 1254-1264.
- Di Cesare Mannelli, L., Micheli, L., Crocetti, L., Giovannoni, M.P., Vergelli, C., Ghelardini, C. (2017). $\alpha 2$ adrenoceptor: a target for neuropathic pain treatment. *Mini. Rev. Med. Chem.*, 17(2), 95-107.
- Donaghue, K.C., Chiarelli, F., Trotta, D., Allgrove, J., Dahl-Jorgensen, K. (2009). Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*, 10(12), 195–203.
- Dünya Sağlık Örgütü. (2016). *Global report on diabetes*. Fransa.
- Ekim, M. ve Ekim, H. (2016). Diyabetik ayak ülserlerinde etiyoloji ve tedavi. *Van Tıp Derg.*, 23(2), 235-241.
- Eknoyan, G. ve Nagy, J. (2005). A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv. Chronic. Kidney Dis.*, 12(2), 223-229.
- Erdoğan, Ç. (2008). *Diyabetik sıçanlarda aynı periferik sinir içerisindeki farklı çaplardaki liflerin iletim parametrelerinin incelenmesi*. Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- EURODIAB ACE Çalışma Grubu. (2000). Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*, 355, 873-876.
- Feyzioğlu, P. (2008). *Dirençli diyabetik nöropatik ağrıda puls elektromanyetik alan tedavisinin etkinliği*. Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Field, M.J., McCleary, S., Hughes, J., Singh, L. (1999). 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.
- Fink, E. ve Oaklander, A.L. (2005). Diabetic Neuropathy. *Pain Management Rounds*, 2(3), 1-6.
- Forbes, J.M. ve Cooper, M.E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiol. Rev.*, 93(1), 137-188.
- Fornasari, D. (2017). Pharmacotherapy for neuropathic pain: a review. *Pain Ther.*, 6(Suppl. 1), S25-S33.
- Fowler, M.J. (2008). Microvascular and Macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77-82.

- Fox, A., Eastwood, C., Gentry, C., Manning, D., Urban, L. (1999). Critical evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat. *Pain*, 81 (3), 307-316.
- Gale, E.A. (2002). The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*, 51(12), 3353-3361.
- Garnock-Jones, K.P. ve Keating, G.M. (2009). Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatr. Drugs*, 11(3), 203-226.
- Grisold, A., Callaghan, B.C. ve Feldman, E.L. (2017). Mediators of diabetic neuropathy - is hyperglycemia the only culprit? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 24(2), 103-111.
- Guyton, A.C. ve Hall, J.E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12. baskı). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Günalay, S., Taşkıran, E., Demir, B., Erdem, S., Mergen, H., Akar, H. (2016). Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında tedavi yöntemleri, glisemik kontrol ve diyabet komplikasyonları ile depresyon ve anksiyete riski arasındaki ilişki. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 2(1), 16-19.
- Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo S. (2005). Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi*, 10(3), 117-122.
- Hanumanthiah, R.G., Krishnappa, P.P.B., Prasad, D., Farahat, S., Ranganath, T.S. (2017). Acute metabolic complications of diabetes mellitus in a tertiary care center. *Int. J. Adv. Med.*, 4(4), 985-988.
- Hargreaves, K., Dubner, R., Brown, F., Flores, C., Joris, J. (1988). A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia, *Pain*, 32 (1), 77-88.
- Hartemann, A., Attal, N., Bouhassira, D., Dumont, I., Gin, H., Jeanne, S., Said, G., Richard, J.L. (2011). Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabetes Metab.*, 37(5), 377-388.
- Hartung, J.E., Ciszek, B.P. ve Nackley, A.G. (2014). β 2- and β 3-adrenergic receptors drive COMT-dependent pain by increasing production of nitric oxide and cytokines. *Pain*, 155(7), 1346-55.

- Hasani, N., Khosrawi, S., Hashemipour, M., Haghghiatiyan, M., Javdan, Z., Taheri, M.H., Kelishadi R., Amini, M., Berekatein, R. (2013). Prevalence and related risk-factors of peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Res. Med. Sci.*, 18(2), 132-136.
- Hovaguimian, A. ve Gibbons, C.H. (2011). Clinical approach to the treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, 2(1), 27-38.
- İnal, A., Büyükşekerci, M. ve Ulusoy, H.B. (2016). Diyabetik nöropati oluşturulmuş sıçanlarda mirtazapinin antinosiseptif etkisi. *Arch. Neuropsychiatr.*, 53, 12-16.
- Javed, S., Alam, U. ve Malik, R.A. (2015). Treating diabetic neuropathy: present strategies and emerging solutions. *Rev. Diabet. Stud.*, 12(1-2), 63-83.
- Kenneth, C. J. (2006). Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Pain Pract.*, 6(1), 27–33.
- Kim, W., Chung, Y., Choi, S., Min, B.I., Kim, S.K. (2017). Duloxetine protects against oxaliplatin-induced neuropathic pain and spinal neuron hyperexcitability in rodents. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(12) pii: E2626 (1-10).
- Ko, S.H. ve Cha, B.Y. (2012). Diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus in Korea. *Diabetes Metab. J.*, 36(1), 6-12.
- Kocabaş, A., Aldemir Kocabaş, B., Karagüzel, B., Akçurin, S. (2013). Tip 1 diyabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk. J. Pediatr.*, 3, 113-118.
- Kou, Z.Z., Li, C.Y., Hu, J.C., Yin, J.B., Zhang, D.L., Liao, Y.H., Wu, Z.Y., Ding, T., Qu, J., Li, H., Li, Y.Q. (2014). Alterations in the neural circuits from peripheral afferents to the spinal cord: possible implications for diabetic polyneuropathy in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Front. Neural. Circuits*, 8(6), 1-10.
- Kumar, D., Alvaro, M.S., Julka, I.S., Marshall, H.J. (1998). Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care*, 21(8), 1322-1325.
- Lakhtakia, R. (2013). The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, 13(3), 368-370.
- Llewelyn, J.G. (2003). The diabetic neuropathies: types, diagnosis and management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74(Suppl. 2), ii15-ii19.
- Lustman, P.J., Freedland, K.E., Griffith, L.S., Clouse, R.E. (2000). Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 23(5), 618-623.

- Malcangio, M. ve Tomlinson, D.R. (1998). A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats. *Pain*, 76, 151–157.
- Matough, F.A., Budin, S.B., Hamid, Z.A., Alwahaibi, N., Mohamed, J.(2012). The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, 12(1), 5-18.
- Metzger, B.E., Gabbe, S.G., Persson, B., Buchanan, T.A., Catalano, P.A., Damm, P., Dyer, A.R., Leiva, A., Hod, M., Kitzmiller, J.L., Lowe, L.P., McIntyre, H.D., Oats, J.J., Omori, Y., Schmidt, M.I. (2010). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), 676–682.
- Michelson, D., Allen, A.J., Busner, J., Casat, C., Dunn, D., Kratochvil, C., Newcorn, J., Sallee, F.R., Sangal, R.B., Saylor, K., West, S., Kelsey, D., Wernicke, J., Trapp, N.J., Harder, D. (2002). Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 159(11), 1896-1901.
- Nori, S.L., Rocco, M.L., Florenzano, F., Ciotti, M.T., Aloe L., Manni, L. (2013). Increased nerve growth factor signaling in sensory neurons of early diabetic rats is corrected by electroacupuncture. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013(652735), 1-15.
- Nöropatik Ağrı Platformu. (2009). *Nörolojik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu* (1. baskı). İstanbul.
- O'Connor, A.B. ve Dworkin, R.H. (2009). Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am. J. Med.*, 122(Suppl 10), S22-S32.
- Oğuz, A. (2016). Gestasyonel Diyabet. *KSU Tıp Fak. Der.*, 11(1), 26-29.
- Omiya, Y., Yuzurihara, M., Suzuki, Y., Kase, Y., Kono, T. (2008). Role of alpha 2 adrenoceptors in enhancement of antinociceptive effect in diabetic mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 592, 62–66.
- Onal, A., Parlar, A. ve Ulker, S., (2007). Milnacipran attenuates hyperalgesia and potentiates antihyperalgesic effect of tramadol in rats with mononeuropathic pain. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 88, 171–178.
- Önmez, A. (2017). Diabetes Mellitus'ta mikrovasküler komplikasyonların yönetimi. *J. DU Health Sci. Inst.*, 7(2), 117-119.

- Özay, Z. (2010). *Tip 2 diabetes mellitus'lu periferik nöropatisi olan hastalarda denge eğitiminin postural stabiliteye etkisi*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Papanas, D. ve Ziegler, D. (2015). Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015. *Rev. Diabet. Stud.*, 12, 48-62.
- Pertovaara A. (2013). The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur. J. Pharmacol.*, 716(1-3), 2-7.
- Peyrot, M. ve Rubin, R.R. (1997). Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care*, 20(4), 585-590.
- Pirondi, S., Kuteeva, E., Giardino. L., Ferraro, L., Antonelli, T., Bartfai, T., Ogren, S.O., Hokfelt, T., Calza, L. (2005). Behavioral and neurochemical studies on brain aging in galanin overexpressing mice. *Neuropeptides*, 39 (3), 305-312.
- Polonsky, K.S. (2012). The past 200 years in diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 367, 1332-1340.
- 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. (2003). Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 52 (3), 741-750.
- Raskin, J., Pritchett, Y.L., Wang, F., D'Souza, D.N., Waninger, A.L., Iyengar, S., Wernicke, J.F. (2005). A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.*, 6(5), 346-356.
- Ring, B.J., Gillespie, J.S., Eckstein, J.A., Wrighton, S.A. (2002). Identification of the human cytochromes P450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug. Metab. Dispos.*, 30(3), 319-323.
- Rowbotham, M.C., Goli, V., Kunz, N.R., Lei, D. (2004). Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 110(3), 697-706.
- RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2018.
- Safieh-Garabedian, B., Poole, S., Haddad, J.J., Massaad, C.A., Jabbur, S.J., Saadé, N.E. (2002). The role of the sympathetic efferents in endotoxin-induced localized inflammatory hyperalgesia and cytokine upregulation, *Neuropharmacology*, 42(6), 864-872.

- Salman, R. (2004). Diabetic micro vascular complications: prevention and screening. *Bahrain Med. Bull.*, 26(2), 1-4.
- Sauer, J.M., Ring, B.J., ve Witcher, J.W. (2005). Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin. Pharmacokinet.*, 44(6), 571-590.
- Serlin, D.C. ve Lash, R.W. (2009). Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Am. Fam. Physician*, 80(1), 57-62.
- Shakher, J. ve Stevens, M.J. (2011). Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 4, 289-305.
- Shaw, J.E., Sicree, R.A. ve Zimmet P.Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 87(1), 4-14.
- Shin, J.A. ve Yoon, K.H. (2010). The effect of parental transmission of diabetes on the development of gestational diabetes mellitus. *Korean J. Intern. Med.*, 25(3), 237-238.
- Sindrup, S.H., Otto, M., Finnerup, N.B., Jensen, T.S. (2005). Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 96, 399-409.
- Singh, R., Kishore, L. ve Kaur, N. (2014). Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol. Res.*, 80, 21-35.
- Skalska, S., Kyselova, Z., Gajdosikova, A., Karasu, C., Stefek, M., Stolc, S. (2008). Protective effect of stobadine on NCV in streptozotocin-diabetic rats: augmentation by vitamin E. *Gen. Physiol. Biophys.*, 27(2), 106-114.
- Soulage, C., Perrin, D., Cottet-Emard, J.M., Pequignot, J., Dalmaz, Y., Pequignot, J.M. (2004). Central and peripheral changes in catecholamine biosynthesis and turnover in rats after a short period of ozone exposure. *Neurochem Int.*, 45(7), 979-986.
- Swanson, C.J., Perry, K.W., Koch-Krueger, S., Katner, J., Svensson, K.A., Bymaster, F.P. (2006). Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*, 50(6), 755-760.
- Tahrani, A.A., Askwith, T. ve Stevens, M.J. (2010). Emerging drugs for diabetic neuropathy. *Expert. Opin. Emerg. Drugs*, 15(4), 661-683.
- Tanrıverdi, M.H., Çelepkolu, T. ve Aslanhan, H. (2013). Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. *JCEI.*, 4(4), 562-567.
- Taylor, B.K. (2009). Spinal inhibitory neurotransmission in neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.*, 13, 208-214.

- Teng, J. ve Mekhael, N. (2003). Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain Pract.*, 3(1), 8–21.
- Terada, T., Hara, K., Haranishi, Y., Sata, T. (2011). Antinociceptive effect of intrathecal administration of taurine in rat models of neuropathic pain. *Can. J. Anaesth.*, 58 (7), 630-637.
- Terzi, M., Cengiz, N. ve Onar, M.K. (2004). Diyabetik nöropati. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 21(1), 39-49.
- Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Simon, E.M., Eaton, D.M., Ward, J.D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Witte, D.R., Fuller, J.H. (2005). Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Eng. J. Med.*, 352, 341-350.
- Themistocleous, A.C., Ramirez, J.D., Shillo, P.R., Lees, J.G., Selvarajah, D., Orango, C., Tesfaye, S., Rice, A.S., Bennett, D.L. (2016). The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*, 157(5), 1132-1145.
- Tracy, J.A. ve Dyck, P.J. (2008). The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, 19(1), 1-26.
- Tripathi, B.K. ve Srivastava, A.K. (2006). Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med. Sci. Monit.*, 12(7), RA130-RA147.
- Turan, E. ve Kulaksızoğlu, M. (2015). Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(Ek Sayı), 86-94.
- Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2017). *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu* (9. baskı). Ankara.
- Türkiye Diyabet Vakfı. (2013). *Diyabet tanı ve tedavi rehberi* (3. baskı). İstanbul.
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2014). *Türkiye diyabet programı: 2015-2020* (2. baskı). Ankara.
- Tüzün, D. (2015). Diyabetes mellitusun akut komplikasyonları. *KSU Tıp Fak. Der.*, 10(2), 32-36.
- Uludağ, U.M. (2010). Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). *MİSED*, 23-24, 39-44.
- Üçel, U.İ., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Öztürk, Y. (2015). Antihyperalgesic and antiallodynic effects of mianserin on diabetic neuropathic pain: a study on mechanism of action. *Eur. J. Pharmacol.*, 756, 92-106.

- Ünal, E., Akan, O. ve Üçler, S. (2015). Diyabet ve nörolojik hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(Ek sayı), 45-51.
- Van Acker, K., Bouhassira, D., De Bacquer, D., Weiss, S., Matthys, K., Raemen, H., Mathieu, C., Colin, I.M. (2009). Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab.*, 35(3), 206-213.
- Vaseghi, H. ve Jadali, Z. (2016). Th1/Th2 cytokines in Type 1 diabetes: Relation to duration of disease and gender. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 20(3), 312-316.
- Vegh, A.M.D., Duim, S.J., Smits, A.M., Poelmann, R.E., ten Harkel, A.D.J., DeRuiter, M.C., Goumans, M.J., Jongblued, M.R.M. (2016). Part and parcel of the cardiac autonomic nerve system: unravelling its cellular building blocks during development. *J. Cardiovas. Dev. Dis.*, 3(3), 28.
- Vinik, A.I. ve Casselini, C.M. (2013). Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.*, 6, 57-78.
- Wei, L., Zhu, Y.M., Zhang, Y.X., Liang, F., Jia, H., Qu, C.L., Wang, J., Tang, J.S., Lu, S.M., Huo, F.Q., Yan, C.X. (2016). Activation of $\alpha 1$ adrenoceptors in ventrolateral orbital cortex attenuates allodynia induced by spared nerve injury in rats. *Neurochem. Int.*, 99, 85-93.
- Weinger K. ve Jacobson A.M. (1998). Cognitive impairment in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *CNS Drugs*, 9(3), 233-252.
- Weinstock, R.S., Xing D., Maahs, D.M., Michels, A., Rickels, M.R., Peters, A.L., Bergenstal, R.M., Harris, B., DuBose, S.N., Miller, K.M., Beck, R.W. (2013). Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1d exchange clinic registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 98(8), 3411-3419.
- Widerlöv, E. ve Lewander, T. (1978). Inhibition of the in vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rat brain after alpha-methyl-p-tyrosine; time-and dose-response relationships. *Naunyn. Schm. Arch. Pharmacol.*, 304, 111-123.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int. J. Med. Sci.*, 11(11), 1185-1200.

- Yalcin, I., Choucair-Jaafar, N., Benbouzid, M., Tessier, L.H., Muller, A., Hein, L., Freund-Mercier, M.J., Barrot, M. (2009a). Beta(2)-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Ann. Neurol.*, 65, 218–225.
- Yalcin, I., Tessier, L.H., Petit-Demoulière, N., Doridot, S., Hein, L., Freund-Mercier, M. J., Barrot, M. (2009b). β 2-adrenoceptors are essential for desipramine, venlafaxine or reboxetine action in neuropathic pain. *Neurobiol. Dis.*, 33, 386–394.
- Yalcin, I., Tessier, L.H., Petit-Demoulière, N., Waltisperger, E., Hein, L., Freund-Mercier, M.J., Barrot, M. (2010). Chronic treatment with agonists of beta(2)-adrenergic receptors in neuropathic pain. *Exp.Neurol.*, 221, 115–121.
- Yamamoto, H., Shimoshige, Y., Yamaji, T., Murai, N., Aoki, T., Matsuoka, N. (2009). Pharmacological characterization of standard analgesics on mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuropharmacology*, 57 (4), 403-408.
- Yan, J.E., Yuan, W., Lou, X., Zhu, T. (2012). Streptozotocin-induced diabetic hyperalgesia in rats is associated with upregulation of toll-like receptor 4 expression. *Neuroscience Letters*, 526(2012), 54-58.
- Yu, G., Li, G.F. ve Markowitz, J.S. (2016). Atomoxetine: a review of its pharmacokinetics and pharmacogenomics relative to drug disposition. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 26(4), 314–326.
- Yücel, A. ve Çimen, A. (2005). Nöropatik ağrı: mekanizmalar, tanı ve tedavi. *Ağrı*, 17(1), 5-13.
- Zakaria, Z.A., Abdul Rahim, M.H., Roosli, R.A.J., Mohd Sani, M.H., Omar, M.H., Mohd Tohid, S.F., Othman, F., Ching, S.M., Abdul Kadir, A. (2018). Antinociceptive activity of methanolic extract of clinacanthus nutans leaves: possible mechanisms of action involved. *Pain Res. Manag.*, 2018 (9536406), 1-15.
- Zhang, F.F., Morioka, N., Abe, H., Fujii, S., Miyauchi, K., Nakamura, Y, Hisaoka-Nakashima, K., Nakata, Y. (2016). Stimulation of spinal dorsal horn β 2-adrenergic receptor ameliorates neuropathic mechanical hypersensitivity through a reduction of phosphorylation of microglial p38 MAP kinase and astrocytic c-jun N-terminal kinase. *Neurochem. Int.*, 101, 144-155.
- Zhang, X., Hartung, J.E., Bortsov, A.V., Kim, S., O'Buckley, S.C., Kozlowski, J., Nackley, A.G. (2018) Sustained stimulation of β 2- and β 3-adrenergic receptors leads to persistent functional pain and neuroinflammation. *Brain. Behav. Immun.*, 2018 [Epub ahead of print]

Zhu, J.X., Xu, F.Y., Xu, W.J., Zhao, Y., Qu, C.L., Tang, J.S., Barry, D.M., Du, J.Q., Huo, F.Q. (2013). The role of α_2 adrenoceptor in mediating noradrenaline action in the ventrolateral orbital cortex on allodynia following spared nerve injury. *Exp. Neurol.*, 248, 381–386.

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T. C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 1 Dosya Kayıt No: 17-04 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Atomoksetin'in streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen hiperaljezi ve allodini üzerine etkilerinin farmakolojik, morfolojik, ve analitik yöntemler ile araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Doç. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Emel ULUPINAR, Doç. Dr. Nafiz Oncu CAN, Doç. Dr. Umide Demir ÖZKAY, Araş. Gör. Nazlı TURAN, UMUT İRFAN ÜÇEL MUSTAFA BIRAK BARBAROS
	Hayvan Türü ve Sayısı	Sprague- Dawley 216


DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	----------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Özgür Devrim CAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu 17-04 dosya kayıt numaralı ve " Atomoksetin'in streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen hiperaljezi ve allodini üzerine etkilerinin farmakolojik, morfolojik, ve analitik yöntemler ile araştırılması " başlıklı başvuru; Deneysel Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.
KARAR NO: 2017-04	KARAR TARİHİ: 15.12.2017

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Doç. Dr. Bülent ERĞÜN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Sinem İLGIN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Harun BÖCÜK ÜYE	Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Gökhan KUŞ ÜYE	Açıköğretim Fakültesi Sağlık Programları Bölümü	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Yrd. Doç. Dr. Vet. Hek. Mustafa ESER ÜYE	Deneysel Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Dr. Kürşat KARTAL ÜYE	Laboratuvar Hayvanları Bilimi Derneği Üyesi	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	

Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneysel Etik Kurulu Sekreterliği, Yunus Emre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR
Tel+90 222 335 05 80-3798 Faks+90 222 335 36 16, E-Posta hadyekanadolu@gmail.com, Web http://www.anadolu.edu.tr

EK-2. DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI




ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Belge No: 19-15


Sayın Mustafa Burak BARBAROS

23 Mart – 03 Nisan 2015 tarihleri arasında düzenlenen


“Deneysel Hayvanlar Kullanımı İle İlgili B sınıfı Eğitim Programı” 80 saatlik teorik ve uygulamalarına katılarak tamamlamış ve yapılan sertifikasyon sınavını başarıyla geçmiştir.



Prof. Dr. Keşer EROL
Hayvan Deneysel Yerel
Etik Kurulu Başkanı



Prof. Dr. Hasan GÖNEN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Rektörü



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mustafa Burak Barbaros
Yabancı Dil: İngilizce, Almanca
Doğum Yeri ve Yılı: Erzurum, 1992
E-Posta: mburakbarbaros@gmail.com

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2011-2012, Regensburg Üniversitesi, Eczacılık (Erasmus Öğrenci Değişim Programı Kapsamında)
- 2012, Mainz Johannes Gutenberg Üniversitesi, Üniversite Kliniği Eczane Birimi (Erasmus Staj Hareketliliği Kapsamında)
- 2014, Bonn Friedrich-Wilhelms Üniversitesi, Sinirbilim Enstitüsü (Erasmus+ Staj Hareketliliği Kapsamında)
- 2014, Anadolu Üniversitesi, İktisat Fakültesi, Uluslararası İlişkiler Bölümü
- 2015, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
- 2017, Anadolu Üniversitesi, Açıköğretim Fakültesi, Tarih Bölümü
- 2016, Eczacı, T.C. Sağlık Bakanlığı Kütahya Yoncalı Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Servis Eczanesi Birimi
- 2016-2017, Eczacı, T.C. Sağlık Bakanlığı Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Servis Eczanesi Birimi
- 2017-2018, Ataşe, T.C. Dışişleri Bakanlığı, Diplomasi Akademisi Başkanlığı

Ulusal ve Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleleri:

- Barbaros, M.B., Dikmen, M. (2015). Kanser immünoterapisi. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 31(4), 177-181.

Ulusal ve Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildirileri:

- 2018, Poster bildiri, **M.B. Barbaros**, D. Eker, Ö.D. Can, Atomoxetine: a potential agent for the treatment of diabetes induced mechanical and thermal allodynia. 10th International Congress on Psychopharmacology & 6th International Symposium on Child and Adolescent Psychopharmacology, Antalya, Türkiye.

- 2018, Poster bildiri, **M.B. Barbaros**, Ö.D. Can, Ü. Demir Özkay, The effect of atomoxetine treatment on mechanical- and thermal-hyperalgesia developing in diabetic rats. 12nd International Symposium on Pharmaceutical Science, Ankara, Türkiye.
- 2015, Poster bildiri, C. Kaya, **M.B. Barbaros**, Ü. Demir Özkay, Y. Özkay, Promising antidepressant-like effects of some novel compounds: benzothiazole derivatives. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development-DRD 2015, Eskişehir, Türkiye.
- 2014, Poster bildiri, P. Kısa, A. Öztürk, U. Kır, K.C. Demirkılınç, M. Erkan, **M.B. Barbaros**, M. Akman, D. Abbasoğlu, Z. Yıldız, İ.S. Avşar, Ş. Aynacıoğlu, C. Hızel, The perceptions of pharmacists on pharmacogenetics and its application in Turkey and in Greece: A survey study. 7th Santorini Conference Biologie Perspective, Santorini, Yunanistan.