

**AGOMELATİNİN ANTİHİPERALJEZİK
VE ANTİALLODİNİK ETKİLERİNİN
DENEYSEL DİYABETİK NÖROPATİ
MODELİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Taliha Harika AYDIN

Yüksek Lisans Tezi

**AGOMELATİNİN ANTİHİPERALJEZİK VE
ANTİALLODİNİK ETKİLERİNİN
DENEYSEL DİYABETİK NÖROPATİ
MODELİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Taliha Harika AYDIN

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, Ocak 2015

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özgür Devrim CAN

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

Jüri ve Enstitü Onayı

Taliha Harika Aydın'ın "Agomelatinin antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerinin deneysel diyabetik nöropati modeli ile araştırılması" başlıklı, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans Tezi, 15.01.2015 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Doç. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Bülent ERGÜN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...09.01.2015 tarih ve1..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Dilek AK
Müdür



ÖNSÖZ

Bu çalışmam süresince; bilgi, tecrübe ve varlığıyla bana her türlü yardımı sağladığı için hakkını ödeyemeyeceğim ve eğitim hayatımda her zaman örnek alacağım Sayın Hocam Doç. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Lisans eğitimim boyunca bana Farmakoloji'yi öğreten ve sevdiren, lisansüstü eğitimimde de her konuda bilgilerini paylaşan Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı ve fakültemizin dekanı Sayın Hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e,

Her türlü yardımı sağladığı için üzerimde çok emeği olan ve eğitim hayatımda her zaman örnek alacağım Sayın Hocam Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a ve Farmakoloji Anabilim Dalı'nın değerli diğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamda yapmış olduğu finansal destekten dolayı Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na

Deneyimlerini benden esirgemedi, laboratuvar çalışmalarında bana yardım eden Umut İrfan ÜÇEL'e,

Dört yıl boyunca aynı fakültede eğitim görmemize rağmen okul birincisi olarak sadece ismen bildiğim, fakat "keşke daha önceden tanışaydım" dediğim ve çalışmam boyunca bana destek olan Farmakoloji Anabilim Dalı asistanlarından Araş. Gör. Nazlı TURAN'a ve çalışmamda yardımlarını esirgemeyen bölümün diğer asistanlarından Araş. Gör. Elif KAYA ile Araş. Gör. Feyza ALYU'ya,

Manevi desteklerini her zaman hissettiğim arkadaşlarım ve dostlarım başta Selin ENGÜR olmak üzere Araş. Gör. Merve BAYSAL, Öznur ÖZKAN, Araş. Gör. Gözde ÖZTÜRK, Hasret GÜLFIRAT, Sara DOMANİK ve Duygu KARA'ya,

Her zaman yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkür ederim...

AGOMELATİNİN ANTIHİPERALJEZİK VE ANTIALLODİNİK ETKİLERİNİN DENEYSEL DİYABETİK NÖROPATİ MODELİ İLE ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Bu tez çalışmasında, agomelatin'in streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen hiperaljezi ve allodini üzerine terapötik etkinliği çeşitli deneysel ağrı metotları ile araştırılmıştır.

Agomelatin'in akut ve subakut antinosiseptif etkinliği kuyruk sıkıştırma ve sıcak plaka testleri ile değerlendirilmiştir. Bu ilacın nöropatik ağrı üzerine olan etkisi ise mekanik ve termal uyaranların uygulandığı farklı deneysel modellerde incelenmiştir. Bu kapsamda, mekanik allodini ölçümleri için dinamik plantar aesthesiometer testi; mekanik hiperaljezi ölçümleri için Randal-Sellito testi; termal allodini ölçümleri için ılık plaka (38°C) testi ve termal hiperaljezi ölçümleri için de Hargreave's ve soğuk plaka (4°C) testleri uygulanmıştır.

Elde edilen veriler agomelatin'in 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarda akut uygulamasının, normoglisemik sıçanlarda opioid mekanizmaların aracılık ettiği güçlü bir antinosiseptif etkiye neden olduğunu göstermiştir.

Diyabetik hayvanlar ile yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular da agomelatin'in 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarda subakut (7 ve 14 gün) uygulamalarının nöropatiye bağlı olarak gelişen hiperaljezi ve allodini yanıtlarını anlamlı biçimde düzelttiğini ortaya koymuştur. Agomelatin tedavisi, hiperaljezi ve allodini yanıtlarını normoglisemik kontrol hayvanlarının seviyesine geri dönecek ölçüde düzeltmiştir. Antihiperaljezik ve antiallodinik etki açısından agomelatin referans ilaç pregabalın (10 mg.kg⁻¹) kadar etkili bulunmuştur.

Agomelatin'in antihiperaljezik ve antiallodinik etkileri de, akut antinosiseptif etkisine benzer biçimde, nalokson uygulaması ile ortadan kalkmıştır. Bu bulgu, bu ilacın tekrarlı uygulamalarının nöropatik ağrı üzerindeki terapötik etkinliğine de opioid mekanizmaların katıldığına işaret etmiştir.

Bu tez çalışması ile yeni bir antidepresan olan agomelatin'in hem akut ağrı ve hem de diyabetik nöropatik ağrı üzerine opioid mekanizmaların aracılık ettiği güçlü terapötik etkinlik gösterdiği ilk kez ortaya konulmuştur.

Agomelatin'in antidepresan, anksiyolitik ve antinosiseptif etkileri aynı anda taşıdığı göz önünde bulundurulduğunda, bu ilacın diyabetik nöropatik ağrının yanı sıra, diyabetik hastalarda insidansı oldukça yüksek olan depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozukluklarını da aynı anda tedavi etmek gibi bir avantaja sahip olabileceği ortadadır. Bu durum klinisyenlere polifarmasiden kaçınma olanağı sağlaması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Agomelatin, streptozotosin, *Diabetes mellitus*, nöropatik ağrı, hiperaljezi, allodini

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

ABSTRACT

In this thesis study, therapeutic effect of agomelatine administration on hyperalgesia and allodynia, which developed in streptozotocin (STZ)-diabetic rats were investigated using several experimental pain-induction methods.

Acute and subacute antinociceptive effects of agomelatine were evaluated by tail clip and hot-plate tests. Further, the effect of this drug on neuropathic pain was examined by various experimental models in which mechanical or thermal stimuli were applied. Dynamic plantar aesthesiometer test was performed for mechanical allodynia; Randal-Sellito test was performed for mechanical hyperalgesia; warm plate (38°C) test was performed for thermal allodynia; Hargreave's and cold plate (4°C) tests were performed for thermal hyperalgesia.

Obtained data showed that, acute agomelatine administration, at 40 and 80 mg.kg⁻¹ doses causes opioid mediated strong antinociceptive effect in normoglycemic rats. Besides, findings obtained from diabetic rats indicated that subacute administration (7 and 14 days) of agomelatine at 40 and 80 mg.kg⁻¹ doses significantly improves neuropathy induced hyperalgesia and allodynia. Agomelatine treatment restored hyperalgesia and allodynia responses of the diabetic rats to the levels of normoglycemic control animals. Agomelatine was found to be effective as reference drug pregabalin (10 mg.kg⁻¹).

Similar to acute antinociceptive effect of agomelatine, antihyperalgesic and antiallodynic effects of this drug abolished by the naloxone administration. This finding pointed out that opioid mechanisms also involved in the therapeutic activity of repeated agomelatine administrations.

Considering that agomelatine has antidepressant, anxiolytic and antinociceptive effects at the same time, this drug seem to have an advantage for treating painful diabetic neuropathy as well as diabetes induced affective disorders such as depression and anxiety, which have high incidence in the diabetic population. This advantage is important for clinicians to provide the ability to avoid polypharmacy.

Key Words: Agomelatine, streptozotocin, *Diabetes mellitus*, neuropathic pain, hyperalgesia, allodynia

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	3
<i>Diabetes mellitus</i>	3
<i>Diabetes mellitus</i> 'un prevalansı	3
<i>Diabetes mellitus</i> 'un tanısı	3
<i>Diabetes mellitus</i> 'un etiyolojik sınıflandırılması	3
<i>Tip I Diabetes mellitus</i>	4
<i>Tip II Diabetes mellitus</i>	6
<i>Gestasyonel Diabetes mellitus</i>	7
<i>DM'nin diğer özgül tipleri</i>	8
<i>Diabetes mellitus</i> 'un komplikasyonları	9
Diyabetik Nöropati	10
Diyabetik nöropatinin tanımı	10
Diyabetik nöropatinin evreleri	10

Diyabetik nöropati gelişiminde risk faktörleri	10
Diyabetik nöropatinin patogenezi	10
Diyabetik nöropatinin belirtileri	11
Diyabetik nöropatinin tanısı	12
Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması	12
Diyabetik nöropatinin tedavisi	13
<i>Antidepresan ilaçlar</i>	15
<i>Trisiklik antidepresanlar</i>	15
<i>Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri</i>	16
<i>Serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibitörleri</i>	16
<i>Atipik antidepresanlar</i>	16
<i>Antikonvülzan ilaçlar</i>	16
<i>Opioidler</i>	18
<i>Kapsaisin</i>	18
<i>Lidokain</i>	18
<i>Meksiletin</i>	18
<i>Pentoksifilin</i>	19
<i>Levodopa</i>	19
Agomelatin	20
<i>Agomelatin'in etki mekanizması</i>	21
<i>Agomelatin'in farmakokinetiği</i>	21
<i>Agomelatin'in yan etki profili ve özel kullanım uyarıları</i>	22
<i>Gebelik ve laktasyon</i>	23
<i>Agomelatin'in ilaç etkileşimleri</i>	23

<i>Dozlam</i>	24
<i>Doz aşımı</i>	24
GEREÇLER	25
Deney Hayvanları	25
Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	25
Kullanılan Cihazlar	25
YÖNTEMLER	26
DeneySEL Diyabetin Oluşturulması	26
Deney Gruplarının Oluşturulması	26
Ağrı Deneyleri	27
<i>Akut ağrının değerlendirilmesi</i>	27
<i>Kuyruk sıkıştırma deneyi</i>	27
<i>Sıcak (55°C) plaka testi</i>	27
<i>Nöropatik ağrının değerlendirilmesi</i>	28
<i>Mekanik hiperaljezinin değerlendirilmesi</i>	28
<i>Randal-Sellito testi</i>	28
<i>Mekanik allodininin değerlendirilmesi</i>	28
<i>Dinamik plantar test</i>	28
<i>Termal hiperaljezinin değerlendirilmesi</i>	29
<i>Hargreave's testi (Plantar test)</i>	29
<i>Soğuk plaka (4°C) testi</i>	29
<i>Termal allodininin değerlendirilmesi</i>	29
<i>Ilık (38°C) plaka testi</i>	29
Spontan Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi	30

<i>Aktivite kafesi deneyleri</i>	30
İstatistiksel Değerlendirme	30
BULGULAR ve TARTIŞMA	31
Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular	31
<i>Akut ağrı deneylerine ilişkin bulgular</i>	31
<i>Kuyruk sıkıştırma testine ilişkin bulgular</i>	31
<i>Sıcak plaka (55°C) testine ilişkin bulgular</i>	32
Nöropatik ağrı deneylerine ilişkin bulgular	34
<i>Randal-Sellito testine ilişkin bulgular</i>	34
<i>Dinamik plantar testine ilişkin bulgular</i>	36
<i>Hargreave's (Plantar Test) testine ilişkin bulgular</i>	38
<i>Soğuk plaka (4°C) testine ilişkin bulgular</i>	39
<i>Ilık plaka (38°C) testine ilişkin bulgular</i>	41
Antagonizma çalışmalarına ilişkin bulgular	45
<i>Randal-Sellito testine ilişkin bulgular</i>	45
<i>Dinamik plantar testine ilişkin bulgular</i>	46
<i>Hargreave's (Plantar Test) testine ilişkin bulgular</i>	47
<i>Ilık plaka (38°C) testine ilişkin bulgular</i>	47
Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular	48
<i>Yatay yöndeki spontan lokomotor aktivite bulguları</i>	48
<i>Dikey yöndeki spontan lokomotor aktivite bulguları</i>	49
SONUÇ ve ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	72

EK 1 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	72
EK 2 Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA
Şekil 1 Ağrılı diyabetik nöropati tedavi yaklaşımı	15
Şekil 2 Agomelatin'in kimyasal yapısı	20
Şekil 3 Serum Fizyolojik (Kontrol), Morfin (Mor, 10 mg.kg ⁻¹), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80) Uygulanan Normoglisemik Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Testinde Ölçülen %MPE Değerleri	31
Şekil 4 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri	32
Şekil 5 Serum Fizyolojik (Kontrol), Morfin (Mor, 10 mg.kg ⁻¹), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80) Uygulanmış Normoglisemik Sıçan Gruplarının Sıcak Plaka Testinde Ölçülen %MPE Değerleri	33
Şekil 6 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80) Uygulanmış Normoglisemik Sıçan Gruplarının Sıcak Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri	33
Şekil 7 Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg ⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Randal-Sellito Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşik Değerleri	35

Şekil 8	Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg ⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Dinamik Plantar Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşik Değerleri	36
Şekil 9	Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg ⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Plantar Testte Ölçülen Pençe Çekme Süreleri	39
Şekil 10	Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg ⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Soğuk Plaka Testinde Ölçülen İlk Pençe Kaldırma Süreleri	40
Şekil 11	Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg ⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Ilık Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri	41
Şekil 12	Nalokson (1 mg.kg ⁻¹) uygulamasının agomelatin (40 mg.kg ⁻¹) ile indüklenen pençe çekme eşikleri üzerine etkisi	46
Şekil 13	Nalokson (1 mg.kg ⁻¹) uygulamasının agomelatin (40 mg.kg ⁻¹) ile indüklenen pençe çekme eşikleri üzerine etkisi	46
Şekil 14	Nalokson (1 mg.kg ⁻¹) uygulamasının agomelatin (40 mg.kg ⁻¹) ile indüklenen pençe çekme süreleri üzerine etkisi	47
Şekil 15	Nalokson (1 mg.kg ⁻¹) uygulamasının agomelatin (40 mg.kg ⁻¹) ile indüklenen reaksiyon süreleri üzerine etkisi	48

Şekil 16	Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg ⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay Hareket Sayıları	49
Şekil 17	Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg ⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg ⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Dikey Hareket Sayıları	50

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA	
Çizelge 1	Tip 1 DM hastaları için geliştirilen bazı yenilikler	6
Çizelge 2	DM'nin diğer özgül tipleri	8
Çizelge 3	Dyck ve Thomas'ın nöropati sınıflandırması	13
Çizelge 4	Thomas'ın nöropati sınıflandırması	13
Çizelge 5	Semptomatik diyabetik nöropatide tedavi seçenekleri	14
Çizelge 6	Ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar ve dozları	19

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

A.D.A	: American <i>Diabetes</i> Association
ADB	: Amerikan Diyabet Birliği
ADE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
Ca ⁺²	: Kalsiyum
cm	: Santimetre
dL	: Desilitre
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
DRN	: Dorsal Rafe Çekirdeği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
g	: Gram
GDM	: Gestasyonel <i>Diabetes mellitus</i>
HbA _{1c}	: Glikozillenmiş hemoglobin
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IR	: Infrared, Kızıl ötesi
<i>i.p</i>	: İntraperitoneal
<i>i.v</i>	: İntravenöz
İDM	: İdiyopatik <i>Diabetes mellitus</i>
K ⁺	: Potasyum
kg	: Kilogram
L	: Litre

LC	: <i>Locus coeruleus</i>
M	: Molar
mg	: Miligram
mmol	: Milimol
MPE	: Maksimum Olası Etki
Na ⁺	: Sodyum
NCAM	: Nöral Hücre Adhezyon Molekülü
ODM	: Otoimmün <i>Diabetes mellitus</i>
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
<i>p.o</i>	: <i>per oral</i>
PDN	: Periferel diyabetik nöropati
RhoA/ROCK	: Ras homolog gen ailesi, üye A/Rho kinaz
s	: Saniye
SF	: Serum Fizyolojik
SNRI	: Serotonin ve Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STZ	: Streptozotosin
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
TLR4	: Toll-benzeri Reseptör 4
TSA	: Trisiklik Antidepresan
TURDEP-2	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi-2
VTA	: Ventral Tegmental Alan
α	: Alfa

β : Beta
 δ : Delta
 $^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece

GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda, insülin etkisinde ya da her ikisinde meydana gelen bozukluklar sonucu oluşan hiperglisemi ile karakterize, organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı metabolik bir hastalıktır (Jackuliak ve Payer, 2014; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2013).

Son 15 yılda dünyada DM prevalansı ile ilişkili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre dünyada 2000 yılında 151 milyon olan diyabetik hasta sayısı, 2003 yılında 194; 2006 yılında 246 ve 2010 yılında ise 285 milyona ulaşmıştır. DM prevalansının 2025 yılında 333 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (International Diabetes Federation, 2003; Whiting ve ark., 2011). Dünya Sağlık Örgütü ise; 2030 yılında diyabetli hasta sayısının 366 milyona ulaşacağını öngörmüştür. DM prevalansındaki bu artışın artan nüfus, nüfusun yaşlanması ve kentleşmenin neden olduğu yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Whiting ve ark., 2011; Wild ve ark., 2004).

DM, hastalarda diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar non-ketotik koma, laktik asidoz koması ve hipoglisemi koması gibi ölümlerle sonuçlanabilen akut komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır (Venkatraman ve Singhi, 2006; Wolfsdorf ve ark., 2006). Bunun yanı sıra, diyabetik hastalarda uzun süren metabolik düzensizliklerin çeşitli organların çalışmasında yetersizlik ve işlevsizlik sonucu kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nefropati, diyabetik ensefalopati ve nöropati gibi kronik komplikasyonlara da neden olabildiği bilinmektedir (Sima ve ark., 2004; Tripathi ve Srivastava, 2006).

DM'nin kronik komplikasyonlarından olan nöropatinin 60 yaş üstü diyabetik hastaların %50'sinden fazlasında görüldüğü rapor edilmiştir (Boulton, 2007; İbrahimovic, 2013). En sık görülen diyabetik nöropati şekli olan kronik periferik diyabetik nöropati (PDN), diyabetli bir hastada diğer sebepler dışlandıktan sonra periferik sinir işlev bozukluğu klinik bulguları veya subklinik olarak gösterilebilen hastalığın varlığı olarak tanımlanmıştır (Alp, 2008). PDN'nin harabiyete uğrayan sinirin işlevine göre motor, duysal veya otonomik etkilere neden olabildiği bilinmektedir (Uludağ, 2010). Periferik sinirlerin diyabete bağlı olarak hasarlanması sonucunda tedavisi güç nöropatik ağrılar ortaya çıkabilmektedir (Boulton, 2007; Uludağ, 2010). Kronik ve şiddetli ağrının hastanın yaşam kalitesini düşürdüğü; hatta hastada depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu gibi sekonder emosyonel rahatsızlıklara da yol açabildiği bilinmektedir (Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009; Shi ve ark., 2012; Liao ve ark., 2014).

Diyabetik nöropatinin tedavisi için iki temel yaklaşım söz konusudur. Bunlardan ilki; zemindeki patojenik bozuklukları hedefleyen "patogenetik tedavi" yaklaşımı ve ikincisi ise; ağrılı belirtilerin giderilmesi için uygulanan "semptomatik tedavi"dir (Boulton, 2007). Patogenetik tedavinin temel unsuru "gliseminin sürekli kontrol altında tutulması"dır. Bununla beraber, hastaların çoğunda ağrılı belirtilerin giderilmesi için farmakolojik tedaviye de gereksinim duyulmaktadır. Amitriptilin, imipramin, duloksetin ve venlafaksin gibi antidepresanlar; gabapentin ve pregabalin gibi

antikonvülzanlar; tramadol gibi opioidler ve kapsaisin, klinikte PDN'ye bağlı ağrının semptomatik tedavisi için kullanılan sınırlı sayıdaki ilaçlardır (Boulton, 2007).

Klinikte kullanılan ilaçların efikasiteleri ve yan etki profilleri göz önünde bulundurulduğunda, PDN'ye bağlı ağrının farmakoterapisi için daha etkin ve/veya daha güvenli yeni ilaçların keşfedilmesinin ya da yeni ilaçların PDN'ye bağlı ağrıdaki olası terapötik etkinliğinin araştırılmasının gerekliliği açıktır.

Bu düşünce ile bu çalışmada, özel bir etki mekanizmasına sahip yeni bir antidepresan ilaç olan agomelatin'in diyabet oluşturulmuş hayvan modellerinde gelişen nöropatik ağrıyı tedavi edici etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

KAYNAK BİLGİSİ

Diabetes mellitus

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); DM'yi kronik hiperglisemi ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize, insülin salgılanması, insülin etkisi ya da her ikisinde birden oluşan aksaklıklardan kaynaklanan, heterojen etiyolojileri olan metabolik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2011).

Diabetes mellitus'un prevalansı

2000 yılında, dünyada 20 yaşın üzerindeki diyabet hastalarının sayısının yaklaşık 171 milyona ulaştığı ve bu rakamın 1998'de DSÖ'nün beklentisinden %11 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (King ve ark., 1998; Wild ve ark., 2004). Uluslararası Diyabet Federasyonu, DM prevalansının 2025 yılında 333 milyona ulaşacağını öngörmektedir (International Diabetes Federation, 2003). 2030 yılında dünyada tüm yaş gruplarındaki DM prevalansının 366 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Wild ve ark., 2004).

Durum ülkemizde de benzerdir. 2010 yılında, Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi-2 (TURDEP-2) kapsamında yapılan bir çalışmanın sonuçları, ülkemizde diyabet prevalansının %13.7'ye ulaştığına işaret etmiştir. Bu oranın rakamsal olarak yaklaşık 6.5 milyonluk nüfusa karşılık geldiği bildirilmiştir (Kebapçılar, 2014; Sözmen ve ark., 2012). % 45'i yeni olgulardan oluşan bu prevalansın son 12 yılda % 90 artış gösterdiği rapor edilmiştir (Kebapçılar, 2014).

Diabetes mellitus'un tanısı

Amerikan Diyabet Birliği (ADB)'ne göre DM tanısı koyabilmek için, venöz plazmada açlık kan şekeri (en az 8 saat tam açlık) en az iki ardışık ölçümde 126 mg.dl^{-1} veya daha yüksek olması ya da glikozillenmiş hemoglobin (HbA_{1c}) değerinin %6.5'a eşit ya da daha yüksek olması gerekir (American Diabetes Association, 2006).

Diyabeti gösteren bir başka tanı ölçütü ise; polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme, vulvovajinit, idrar yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk, ayaklarda uyuşma gibi klinik bulgu ve semptomları gösteren hastalarda rastgele ölçülen plazma glukoz değerinin 200 mg.dl^{-1} 'e eşit veya daha yüksek olmasıdır (American Diabetes Association, 2006; Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013; Russell ve Zilliox, 2014).

Diğer yandan 75 gram glukoz verilerek uygulanan oral glukoz tolerans testi (OGTT) boyunca ikinci saat plazma glukozunun 200 mg.dl^{-1} 'e eşit ya da daha yüksek olması da bir tanı ölçütüdür (American Diabetes Association, 2006).

Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması

Türkiye Diyabet Vakfı tarafından 2013 yılında yayımlanan "*Diabetes mellitus Tanı Sınıflama ve İzlem İlkeleri*"ne göre; DM, tip I diyabet, tip II diyabet, gestasyonel DM ve diğer özgül tipler olmak üzere 4 etiyolojik tipe ayrılabilir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013).

Tip I diyabet'te, genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan β -hücrelerinin yıkımı söz konusudur. Tip II diyabet'te ise, insülin direnci ve görece insülin yetmezliği görülmektedir. Gebelik sırasında tanımlanan karbonhidrat intoleransı gestasyonel DM olarak tanımlanmıştır (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013). Diğer özgül tipler, DM nedenleri arasında en az yaygın olanlardır. Fakat, bunların altında yatan defekt ya da hastalık sürecinin, nispeten spesifik bir şekilde tespit edilebildiği belirtilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 1999).

Tip I Diabetes mellitus

Tip I DM, pankreasın β -hücrelerinin yıkımı sonucu insülojeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalıkta normal metabolik durumu sürdürmek için diyet, egzersiz ve insülin enjeksiyonunun da yer aldığı kompleks bir tedavi süreci gerektiği bilinmektedir (Abacı ve ark., 2007; Akbaş ve ark., 2008). Tip II DM teşhisi konulan yetişkin hastaların %5-10'unun, aslında geç ortaya çıkan tip I DM olabildiği ileri sürülmüştür (Gül, 2006; Haller ve ark., 2005).

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

Pankreasın β -hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu gelişen (Abacı ve ark., 2007; Agardh ve ark., 2005; Leslie ve ark., 1999), otoimmün diabetes mellitus (ODM), insülin bağımlı DM, gençlikte başlayan DM (juvenile-onset diabetes), tip Ia DM gibi adlar ile de bilinmektedir (Daneman, 2006; Haller, 2005). ODM, tip I diyabetin başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir (Agardh ve ark., 2005).

Bu hastalığın ortaya çıkışında başlıca etkenin genetik yatkınlık olduğu bilinmektedir. Bu hastalığa yatkınlığın ve direncin özellikle 6p 21-31 kromozomunda bulunan HLA (insan lökosit antijeni) ile ilişkili DQA, DQB ve DRB genleri (American Diabetes Association, 2006; Daneman, 2006) ve 9. kromozom üzerinde en az 13 başka lokusta yer alan genler ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Adamczak ve ark., 2014; Leslie ve ark., 1999).

Genetik yatkınlığın yanı sıra, viral enfeksiyonların, kimyasal ve toksik çevresel faktörlerin de pankreasın adacık beta hücrelerinin antijenik özellik kazanmasına neden olarak ODM'yi indükleyebileceği rapor edilmiştir (Bouças ve ark., 2013; Dahlquist, 1993; Leslie ve ark., 1999). Antijenik özellik taşıyan beta hücrelerine karşı oluşan T-hücrelerinin aracılık ettiği otoimmün yanıtın insülitis'e neden olarak insülin salımını azalttığı bilinmektedir (Daneman, 2006).

ODM'de hastalığın başlangıcında asemptomatik, 'preklinik dönem'de tanı ölçütleri içinde en önemli üçü genetik riskin varlığı, humoral otoimmünite belirteçlerinin bulunması ve insülin salımının birinci aşamasının bozukluğudur. Preklinik dönemde ada hücrelerine karşı oluşan antikorların, insülin otoantikorlarının, glutamik asit dekarboksilaz antikorlarının, tirozin fosfataza ve glukoz taşıyıcılarına karşı oluşan otoantikorların varlığı, kişinin ciddi olarak tip I DM adayı olduğunu göstermektedir (Hoppu ve ark., 2004; Pehuet-Figoni ve ark., 2000). ODM teşhisi yeni konulmuş çocukların %85-98'inde bu antikordardan en az birine rastlandığı rapor edilmiştir (Bouças ve ark., 2013; Leslie ve ark., 1999).

Tip Ib olarak adlandırılan (Abacı ve ark., 2007) idiyopatik DM (İDM), özellikle Afrika ve Asya kökenli bireylerde rastlanan, kalıtsal yönü çok güçlü olan (Tip Ia'dan farklı olarak HLA geni ile ilişkisiz) ancak otoimmün yönü olmayan bir tablodur (American Diabetes Association, 2006; Botero ve Wolfsdorf, 2005; Mbanya ve ark., 2010). İDM'nin en dikkat çekici özelliğinin, zaman zaman ortaya çıkan ketozis ya da ketoasidozis nöbetleri olduğu bildirilmiştir (American Diabetes Association, 2006; Mbanya ve ark., 2010).

Tip I DM olgularının tedavisinde ana amaç kan glukozunu kontrol altına almanın yanı sıra diyabetik komplikasyonları olabildiğince önlemektir. Tip I DM için insülin tedavisi yaşamsal öneme sahiptir (Gürlek ve Kayaalp, 2009). Tip I diyabetik hastalar, bir yandan belirli bir bazal insülin seviyesinin sağlanmasına gereksinim duyarlar; diğer yandan da öğünler sırasında ek insüline gereksinim duyarlar (Konca ve Karakoç, 2010; Ludvigsson, 2014). İnsülin kullanımı sırasında hiperglisemi ve hipoglisemi arasındaki dengeyi kurmak son derece önemli ve dikkat gerektiren bir konudur (Aathira ve Jain, 2014). Klinikte, endikasyona uygun olarak regüler insülinin (modifiye edilmemiş, kısa etkili) yanı sıra yapısına başka bir madde eklemek veya kristal yapısını değiştirmek suretiyle hazırlanan orta ve uzun etki süreli modifiye insülinler (protamin çinko insülin ve lente insülin) kullanılabilir (Gürlek ve Kayaalp, 2009).

İnsülin polipeptid yapılı olduğundan, oral yolla alındığında gastrointestinal kanalda parçalanmaktadır. Bu nedenle insülin sadece parenteral olarak uygulanmaktadır. Hastalar, insülin uygulaması için geliştirilmiş özel insülin enjektörleri ve insülin kalemleri ile ciltaltına enjeksiyon yapabilmektedirler. Son dönemde hastaya, vücut dışında taşıdığı pilli pompalar aracılığıyla, önceden programlanmış sabit bir hızda, gün boyunca subkutan, intravenöz (*i.v*) veya intraperitoneal (*i.p*) olarak sürekli insülin infüzyonu yapma olanağı sağlanmıştır. Bu cihazlarda hasta, gerekli durumlarda düğmeye basarak belirli miktar insülini hızlı şekilde kendilerine enjekte edebilmektedirler (Gürlek ve Kayaalp, 2009).

Tip I DM hastalarının yaşam kalitelerini artırmak amacıyla geliştirilen bazı terapötik yenilikler **Çizelge 1**' de vermiştir (Atkinson ve Eisenbarth, 2001).

İnsülinin inhalasyon yolu ile uygulanabilmesine olanak veren "Exubera", Technosphere® ve Afrezza™ isimli farklı inhaler insülin preparatları geliştirilmiştir (Marcus, 2008). Ancak, insülin inhalerlerin akciğer kanseri riskini arttırdığının (Henkin, 2010), astımlı hastalarda kullanımı sonucu bronkospazmı tetiklediğinin, sigara kullanan hastalarda kontrendike olduğunun ileri sürülmesi (Mastrandrea ve Quattrin, 2006), insülin enjeksiyonuna önemli bir üstünlüğünün olmaması, etki süresinin kısa olması, insülin enjeksiyonu gereksinimini tamamen ortadan kaldırmaması ve maliyetinin yüksek olması gibi nedenler bu preparatlara olan talebi düşürmüştür (Henkin, 2010; Zarogoulidis ve ark., 2011). Son dönemlerde insülin inhalerlerin üretimi durdurulmuştur.

Son yıllarda, tip I DM'nin tedavisi için adacık hücre transplantasyonu, kök hücre terapisi ve β -hücreleri dışındaki hücrelerden insülin salgılamasını başlatmayı

hedefleyen insülin gen terapisi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (Aathira ve Jain, 2014).

Çizelge 1. Tip I DM hastaları için geliştirilen bazı yenilikler

Geliştirilmiş ev cihazları ve monitörler	Sürekli glukoz izleme cihazları
<ul style="list-style-type: none"> - Glukoz - Fruktozamin - HbA_{1c} - Web üzerinden hekime veri indirme 	<ul style="list-style-type: none"> - Gerçek zaman ölçümü - Non-invaziv veya minimal invaziv
<p>İyileştirilmiş farmakokinetiği olan insülin analogları</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daha hızlı absorpsiyon - Artırılmış emilim - Ambalajlı insülin karışımları 	<p>Belirli komplikasyonları önlemek için ilaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nefropati için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri - Yeni nesil statinlerle lipidlerin sıkı kontrolü - Protein kinaz C inhibitörleri
	<p>Geliştirilmiş dijital retinal-görüntüleme sistemleri</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adacık hücresi nakli - Kök hücreler - Xenoislet'ler - Enkapsülasyon - Geliştirilmiş immünosupresanlar - Gen terapisi - Tolerans
<p>Geliştirilmiş laboratuvar hizmetleri</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c}, mikroalbuminüri için point-of-care testi - İleri glikozilasyon ürünlerinin değerlendirilmesi - Retinopati için vasküler endotelyal büyüme faktörü ölçümleri 	

Diyabetik hastaya “diyabet eğitimi” vermek son derece önemlidir. Bu eğitimin temel amacı hastaya metabolik dengesini sağlamayı ve idame ettirmeyi öğretmektir. Eğitime, hastanın yanı sıra, hasta yakınlarının da dahil edilmesi ve hastanın uyum göstereceği bir tedavi düzeninin sağlanması büyük önem taşımaktadır (Abacı ve ark., 2007).

Tip II Diabetes mellitus

Tip II DM; temel bulgusu hiperglisemi olan, insülin yetmezliği ve karaciğer ile periferik dokularda insülin direnciyle karakterize, yaygın, heterojen, kompleks ve kronik bir metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Tüm diyabetlilerin %80-90'ını oluşturan tip II DM'li hastaların, genellikle 40 yaş üzerinde obez kişiler olduğu bilinmektedir (Halifeoğlu ve ark., 2005; Özyardımcı Ersoy, 2010).

Tip II DM'yi hem genetik faktörlerin hem de tetikleyici çevresel faktörlerin indüklediği rapor edilmiştir.

Tip II DM'nin genetik rolü tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte aile öyküsünde özellikle anne-baba gibi birinci dereceden akrabalarda DM hastalığı bulunmasının riski yükselttiği rapor edilmiştir (Brunetti ve ark., 2014).

Bununla beraber, tip II DM'li hastaların duyarlılığını etkileyen çevresel faktörlerin başlıcalarının fazla kalori alımı, hareketsizlik ve buna bağlı fazla kilo alımı ve obezite olduğu tespit edilmiştir (Brunetti ve ark., 2014; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2013). Aşırı kilo alımının, tip II DM sürecinin ilk adımı olan "insülin direncine" neden olduğu bilinmektedir. İnsülin direncinin oluşması durumunda pankreasın β -hücreleri, yüksek düzeyde insülin salgılayarak insülin direncini telafi etmeye çalışmakta ve böylece post prandiyal öglisemi sağlanmaktadır. Ancak bir süre sonra, β -hücreleri direnci telafi etmekte başarısız olmaya başlamakta ve hiperglisemi gelişmektedir. Bu açıdan bakıldığında, patofizyolojik olarak tip II DM'nin periferik insülin direncinin ve pankreatik β -hücreleri tarafından yetersiz insülin sekresyonunun kombinasyonu ile karakterize edilebileceği açıktır (Brunetti ve ark., 2014).

Antidiyabetikler ve gerektiğinde insülin tedavisi gibi farmakoterapik yaklaşımların yanı sıra diyetin düzenlenmesi/kilo kontrolü, fiziksel aktivitenin artırılması ve eğitim gibi non-farmakolojik yöntemlerin uygulanması, tip II DM tedavisinde başarının artmasını sağlamaktadır (Turfaner, 2007). Günümüzde tip II DM tedavisinde, sülfonilüreler (klorpropamid, gliburid, glipizid, glimepid), glinidler (nateglinid, rapaglinid), biguanidinler (metformin), glitazonlar (pioglitazon, rosiglitazon), α -glukozidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol), aldoz-redüktaz inhibitörleri (tolrestat, sorbinil) ve inkretinmimetik ilaçlar (GLP-1 analogu eksenatid; dipeptidil-peptidaz-IV inhibitörü sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin) gibi antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır (Gürlek ve Kayaalp, 2009).

Gestasyonel Diabetes mellitus

Gebeliğin başlangıcında veya ilerleyen dönemlerinde glukoz intoleransı olarak tanımlanan gestasyonel diyabet (GDM) (Karakurt ve ark., 2009; Stafne ve ark, 2012), gebelik komplikasyonları için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Stafne ve ark, 2012). Genellikle doğumla birlikte düzelmekle beraber daha sonraki gebeliklerde tekrarladığı bildirilmiştir (TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2013). GDM'nin prevalansının %14'e ulaştığı ve bu değer daha da artmakta olduğu rapor edilmiştir (Karakurt ve ark., 2009; Stafne ve ark, 2012).

GDM, OGTT ile teşhis edilmekle birlikte OGTT prosedürü ve tanı kriterleri gestasyonel olmayan DM'den fark göstermektedir (Karakurt ve ark., 2009; Stafne ve ark, 2012; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2013). GDM tanısı alan kadınların, hayatlarının geri kalanında tip II DM riski altında olduğu bildirilmiştir.

Gebeliğin diyabetojenik etkileri gebeliğin 24-28. haftaları arasında ortaya çıktığı için ve anne ya da bebeği tedavi edebilmek için yeterli süre kalması açısından genellikle tanı ve tarama testi bu dönemde yapılmaktadır. GDM, insülin ile tedavi edilmekle birlikte, diyetin düzenlenmesi ve egzersiz de önemli yardımcı yöntemlerdir (Karakurt ve ark., 2009; Müngen, 2011).

DM'nin diğer özgül tipleri

Çizelge 2. DM'nin diğer özgül tipleri

A. β-hücre fonksiyonunun genetik defektleri	E. İlaç ve kimyasal maddelerle oluşan DM
-MODY	Vacor
HNF-1 α (MODY 3)	Pentamidin
Glukokinaz enzim eksikliği (MODY 2)	Nikotik asit
HNF-4 α (MODY 1)	Glukokortikoidler
IPF-1 (MODY 4)	Tiroidler
HNF-1 β (MODY 5)	Diazoksid
NeuroD1 (MODY 6)	β -adrenerjik agonistler
-Mitokondrial DNA	Tiazid diüretikler
-Diğerleri	Dilantin
B. İnsülin etkisinin genetik defekti	δ -interferon
Tip A insülin direnci	Diğerleri
Leprechaunism	F. Enfeksiyonlar
Rabson-Mendenhall Sendromu	Konjenital kızamıkçık
Lipoatrofik diyabet	Sitomegalovirus
Diğerleri	Diğerleri
C. Ekzokrin pankreas hastalıkları	G. İmmün ilişkili DM'nin sık olmayan formları
Pankreatit	“Stiff-man” Sendromu
Travma/Pankreotektomi	Anti insülin reseptör antikoru
Neoplazi	Diğerleri
Kistik fibrozis	H. DM ile birlikte görülebilen diğer genetik sendromlar
Hemokromatozis	Down Sendromu
Fibrokalküloz pankreatopati	Klinefelter Sendromu
Diğerleri	Turner Sendromu
D.Endokrinopatiler	Wolfram Sendromu
Akromegali	
Cushing Sendromu	
Glukagonoma	
Feokromositoma	
Hipertiroidi	
Somatostatinoma	
Aldosteronoma	
Diğerleri	

β -hücre fonksiyonunun genetik defektlerine bağlı olarak oluşan DM, insülin etkisinin genetik defektine bağlı olarak oluşan DM, ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı olarak oluşan DM, endokrinopatilere bağlı olarak oluşan DM, ilaç ve kimyasal maddelerle oluşan DM, enfeksiyonlara bağlı olarak oluşan DM, immün ilişkili DM'nin sık olmayan formları ve DM ile birlikte görülebilen diğer genetik sendromlar **Çizelge 2'**de verilmiştir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013).

***Diabetes mellitus'*un komplikasyonları**

Diyabetin plazma glukoz düzeyleri kontrol altına alınamadığı takdirde hasta yaşamını tehdit edebilen “akut” komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar non-ketotik koma, laktik asidoz koması ve hipoglisemi koması olarak sıralanabilir (Tripathi ve Shrivastava, 2006; Wolfsdorf ve ark., 2006). Diyabette uzun süreli metabolik düzensizlikler nedeniyle çeşitli sistem, organ veya dokularda hasarlara bağlı olarak oluşan kronik (dejeneratif) komplikasyonlar ise iki sınıfta incelenmektedir.

Bunlardan ilki olan makrovasküler komplikasyonlar; kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığını içermektedir. Makrovasküler komplikasyonlar DM'nin asemptomatik olduğu bozulmuş glukoz toleransı döneminde başlamaktadır. Makrovasküler komplikasyonları indükleyen başlıca faktörler arasında, diyabete özgü faktörlerin yanı sıra, yaşam şekli ile ilgili faktörlerden ve genetik faktörlerden de söz edilmesi gerekmektedir. Diyabete özgü faktörler arasında; bozulmuş metabolik kontrol, hiperinsülinemi ve spesifik diyabetik anjiyopati sayılabilir. Fazla kalorili diyet, sigara/alkol kullanımı ve sedanter hayat; yaşam şekli ile ilgili faktörlerdir. Kalıtsal hastalık riski ve ırksal ve bireye ait duyarlılık, makrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan genetik faktörler arasında sayılabilir (Öztürk, 2008).

Kronik komplikasyonların diğer sınıfını oluşturan mikrovasküler komplikasyonlar ise; nefropati, retinopati ve nöropati olarak sıralanabilir (Güner, 2005; Kurt ve ark., 2004).

Önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olan bu komplikasyonların ortaya çıkmasının ana nedeni kontrol altına alınamamış “hiperglisemi”dir (Aktunç ve ark., 2002; Atmaca ve ark., 2010; Ersoy ve ark., 2006). Kronik komplikasyonların ortaya çıkışının, hipergliseminin süresi ile doğrudan ilişkili olduğu belirlenmiştir (Nural ve ark., 2009; Satman, 2010). Yapılan çalışmalar; diyabet tanısı konulan hastaların %15-20'sinde retinopati, %5-10'unda proteinüri ve %20-25'inde de periferik nöropati gibi komplikasyonların zaten oluşmuş olduğunu ortaya koymaktadır (Atmaca ve ark., 2010).

Söz konusu komplikasyonların diyabetik hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (Eren ve ark., 2004; Wilmot ve Idris, 2014). Bu nedenle, akut ve kronik komplikasyonların gelişmesinin önlenmesi ve gelişmiş ise de, hastanın uygun şekilde tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır (Eren ve ark., 2004).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropatinin tanımı

DM'nin başlıca komplikasyonu olan ve yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden PDN; nöronları besleyen küçük damarların hasarına bağlı olarak sensorimotor ya da otonomik sinir liflerinin tutulduğu, çoğunlukla aksonal dejenerasyonun görüldüğü mikrovasküler bir komplikasyondur (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013; Güldiken ve Ekiz Bilir, 2012; Sandireddy ve ark., 2014; Zychowska ve ark., 2013).

PDN'nin prevalansının hasta yaşına, diyabet süresine ve tanı yöntemlerine bağlı olarak %5-100 arasında değiştiği bildirilmiştir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013). Diyabetin süresi ile nöropati insidansının doğru orantılı olduğu bilinmektedir (Atmaca ve ark., 2010; Boulton, 2007; Şener, 2013)

Diyabetik nöropatinin evreleri

Dr. Peter Kynaston Thomas tarafından önerilen evreleme sistemi aşağıdaki gibidir (Thomas, 1997),

Nöropati olmayan evre: Semptom gözlenmez ve otonomikleri de içeren testlerde ikiden daha az sayıda anormallik vardır.

Asemptomatik nöropati: Semptom gözlenmez, ancak işlevsel testlerde iki veya daha fazla anormallik vardır.

Semptomatik nöropati: Hafif derecede semptom ile birlikte iki veya daha fazla işlevsel anormallik vardır.

Sakatlık yapan nöropati: Semptomlar sakatlık ile birlikte ve iki veya daha fazla işlevsel anormallik vardır.

Diyabetik nöropati gelişiminde risk faktörleri

PDN gelişimi ile ilgili başlıca risk faktörleri arasında; genetik yatkınlık, kötü glisemik kontrol, hipoinsülinemi/hiperinsülinemi, eşlik eden kardiyovasküler hastalık varlığı, albüminüri, ileri yaş, artmış vücut kitle indeksi, yüksek kolesterol ve trigliserid düzeyleri, uzun boy, erkek cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı sayılabilir (Pradeepa ve ark., 2008; Satılmış, 2007; Tesfaye ve Selvarajah, 2012).

Diyabetik nöropatinin patogenezi

PDN'nin patogenezi karmaşıktır ve henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Yine de bu komplikasyonun gelişmesinde, sinir dokusunda hiperglisemi kaynaklı değişikliklerin etkili olduğu kabul edilmektedir (Güldiken ve Ekiz Bilir, 2012; Sandireddy ve ark., 2014; Zychowska ve ark., 2013).

PDN'nin etyopatogenezi ile ilişkili olarak mikrovasküler ve metabolik olmak üzere başlıca iki hipotez ileri sürülmüştür. Nöropatinin başlangıcında metabolik faktörler ön planda iken, diyabetin süresi uzadıkça vasküler-iskemik bozukluğun da devreye girdiği rapor edilmiştir (Güner, 2005).

Metabolik hipoteze göre; PDN gelişimi, glukozun aldoz redüktaz aracılığıyla sorbitole çevrildiği poliöl yolağının, yüksek plazma glukoz düzeyleri nedeniyle fazlaca aktive edilmesi ile ilgilidir. Bu durumun hücre içinde sorbitol birikimine ve miyo-inozitolün azalmasına neden olarak, Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini azalttığı ve sinir iletilinde yavaşlamaya yol açtığı bildirilmiştir (Delibaş ve Kılınç, 2003; Güner, 2005; Satılmış, 2007; Yücel ve Çimen, 2005).

Metabolik hipoteze ait diğer bir görüş ise; PDN'nin hiperglisemi nedeniyle damar ve sinir proteinlerinin non-enzimatik olarak glikolizasyonu sonucu dokularda ve periferik sinirlerde aşırı miktarda glikoprotein birikiminden kaynaklandığı yönündedir (Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009).

Mikrovasküler hipoteze göre ise; vasa nervorumların ateroskleroza ve mikroanjyopatisi, nöropati gelişiminde rol oynamaktadır (Güner, 2005; Satılmış, 2007; Yücel ve Çimen, 2005). Reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunun ve proteinkinaz C sinyal iletim yolağındaki aktivasyonun artmasının, iskemi ve hipoksi ile sonuçlanan endonöral mikrovasküler değişikliklere katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Baslo, 2010; Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009; Yücel ve Çimen, 2005).

Son çalışmalar nörotrofin ya da non-nörotrofin büyüme faktörlerinin spesifik yetersizliğinin ve bazı immünolojik mekanizmaların diyabetik nöropati gelişmesinde rol oynadığına işaret etmektedir (Yücel ve Çimen, 2005; Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009).

Diyabetik nöropatinin belirtileri

Diyabetik nöropatinin, proksimal veya distal sinirleri ve duyu, motor veya otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek heterojen bir klinik tablo oluşturduğu bilinmektedir (Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009).

Otonom nöronlarda DM'ye bağlı dejenerasyonun genitoüriner, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerin işlevlerini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir (Akın, 2013). Otonomik lifler tutulduğunda ise; terlemede azalma ya da artma görülebildiği bildirilmiştir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013). Terlemede azalma oluşması, cildi yarık ve çatlaklara yatkın duruma getirmekte, buna, derideki kan akışının değişmiş regülasyonu da katkıda bulunmaktadır. Mesane fonksiyonlarının bozulması, idrar retansiyonu, bazen kaçırma; sık görülen ishaller, impotens, hipotansiyon ya da aritmi gibi birçok belirti de otonom nöropati ile ilgilidir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008).

Diyabetik hastalarda A α ve A β gibi kalın liflerin nöropatisinin vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalmaya, kas güçsüzlüğüne, tendon reflekslerinde azalmaya ve ataksiye neden olduğu rapor edilmiştir. Ağrının ince lif nöropatisine göre daha derinde ve şiddetli olabileceği bildirilmiştir. Ayakta kan akımında artma oluştuğu ve ileri dönemde Charcot artropatisi gelişebildiği bilinmektedir (Chong ve Hester, 2007; Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009).

C-lif ve A δ gibi ince liflerin hasarlanması ile de; ağrı, dizestezi, hiperestezi, hiperaljezi (Özyiğit, 2007), allodini (Buonocore ve ark., 2013) ve his kaybı oluşabildiği

bilinmektedir (Aslam ve ark., 2014; Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009; Ziegler ve Fonseca, 2014). Cilt kan akımının kontrolünde etkili olan ince liflerin etkilenmesinin kuru cilt, ayak ülserleri, gangren ve sonuçta ekstremitelere kaybına neden olabildiği bildirilmiştir. Aynı hastada kalın ve ince liflerin farklı sinirlerde, farklı derecelerde etkilenmediği bilinmektedir (Akın, 2013; Chong ve Hester, 2007; Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009).

Nöropatik ağrı; spontan, sürekli veya aralıklı olabilmekte ve hasta tarafından yanma, batma, karıncalanma, uyuşma veya üşüme şekillerinde tarif edilmektedir (Akın, 2013; Chong ve Hester, 2007; Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009; Sandireddy ve ark., 2014; Ziegler ve Fonseca, 2014). Küçük çaplı duyu liflerinin etkilenmesinin yanma hissine; büyük çaplı duyu liflerinin etkilenmesinin ise, iğnelenme ve dikenleşmeye neden olduğu ileri sürülmüştür (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013)

PDN'nin başlıca belirtileri aşağıda özetlenmiştir (Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008),

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

Diyabetik nöropatinin tanısı

Tip II DM hastasının tanı anında, tip I DM hastasının ise beşinci yılda periferik ve otonomik nöropati yönünden değerlendirilmesi gerekmektedir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013).

PDN tanısı için hastalık şüphesi olan bireylerden ayrıntılı bir öykü alınması gerekmektedir (Boulton, 2007). Tanı koyarken klinik semptomların değerlendirilmesinin ve nörolojik muayenenin yanı sıra, elektrofizyolojik testlerin, kantitatif sensoryal testlerin ve otonomik fonksiyon testlerinin her birinden en az bir ölçüm yapılması gerektiği bildirilmiştir. Hastada klinik yakınmanın bulunması, muayenede nöropatiye işaret eden bulguların elde edilmesi ve elektrofizyolojik incelemelerde ve kantitatif duyu testlerinde aksaklık görülmesi durumlarından en az ikisinin varlığının nöropatiyi kanıtladığı kabul edilmektedir (Akbulut, 2008; Said, 1996; Satılmış, 2007; Yücel ve Çimen, 2005).

Tanı koyarken nöropatik ağrıyı taklit edebilen; osteoartrit, post-herpatik nevralji, konnektif doku hastalığı, periferik sinir vaskülit, alkol kullanımı ve kronik böbrek yetmezliği gibi klinik durumların ayırıcı tanısının yapılması da önem taşımaktadır (Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009).

Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması

Diyabetik hastalarda periferik sinir sistemini etkilediği bilinen çeşitli sendromlar için farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Dyck ve Thomas tarafından yapılan klinik sınıflandırma **Çizelge 3**'de verilmiştir (Alp, 2008).

Çizelge 3. Dyck ve Thomas'ın nöropati sınıflandırması

→ Simetrik distal nöropatiler

- Duysal ve sensorimotor polinöropati
- Otonomik nöropati
- Simetrik proksimal alt ekstremitte motor nöropatisi

→ Asimetrik nöropatiler

- Kranial nöropati
- Gövde radikülopatisi ve mononöropati
- Ekstremitte pleksus veya mononöropatisi
- Multipl mononöropatiler
- İskemik sinir hasarı
- Asimetrik nöropati ve distal simetrik polinöropati

→ Mikst formlar

Günümüzde en çok kabul gören sınıflandırma ise **Çizelge 4**'te verilmiş olan ve Thomas tarafından önerilen klinik görünümü dayalı sınıflandırmadır (Boulton, 2007; Thomas, 2003).

Çizelge 4. Thomas'ın nöropati sınıflandırması

→ Hızlı geri dönebilir

- Hiperglisemik nöropati

→ Jeneralize simetrik polinöropatiler

- Sensorimotor (kronik)
- Akut duysal
- Otonom
- Prediyabetik veya glukoz toleransında bozulmaya bağlı nöropati

→ Fokal ve multifokal nöropatiler

- Kranial
- Torakolomber radikülonöropati
- Fokal ekstremitte
- Proksimal motor (amiyotrofi)

→ Süperempoze kronik inflamatuvar demiyalinizan nöropati

Diyabetik nöropatinin tedavisi

Hastaya PDN tanısı konulduktan sonra; nöropatinin ilerleyişini önlemek, nöronların rejenerasyon şansını artırmak ve semptomları azaltmak amaçları ile tedaviye zaman kaybetmeksizin başlanmalıdır (Satılmış, 2007; Vinik ve ark., 2000).

Semptomatik diyabetik nöropatide tedavi seçenekleri **Çizelge 5**'de özetlenmiştir (Boulton, 2007; Tesfaye, 2009; Ziegler, 2008).

Çizelge 5. Semptomatik diyabetik nöropatide tedavi seçenekleri

→ Normogliseminin sağlanması

→ Risk faktörlerinin azaltılması/ortadan kaldırılması

- Kan basıncının regülasyonu
- Dislipideminin tedavisi
- Obezite ile mücadele
- Sigara ve alkolden kaçınma

→ Patogeneze yönelik tedavi

→ Semptomların giderilmesi

Semptomatik diyabetik nöropatinin tedavisinde ilk benimsenmesi gereken yaklaşımın kan şekere kontrol altına alınması olduğu kabul edilmektedir (Boulton, 2004, 2007; Calabek ve ark., 2014). İyi bir glisemik kontrolün, özellikle tip I DM hastalarında, nöropati insidansını dramatik olarak azalttığı bilinmektedir (Calabek ve ark., 2014).

Semptomatik diyabetik nöropatinin yönetiminde, başarılı bir glisemik kontrolün yanı sıra obezitenin ve dislipideminin tedavi edilmesi, sigara ve alkol kullanımının azaltılması gibi önlemler ile risk faktörlerinin azaltılmasının/ortadan kaldırılmasının da önemi büyüktür. Bu bağlamda diyetin düzenlenmesi, egzersizin artırılması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin de diyabetik nöropatide tedavisine katkı sağlayabileceği açıktır (Boulton, 2007).

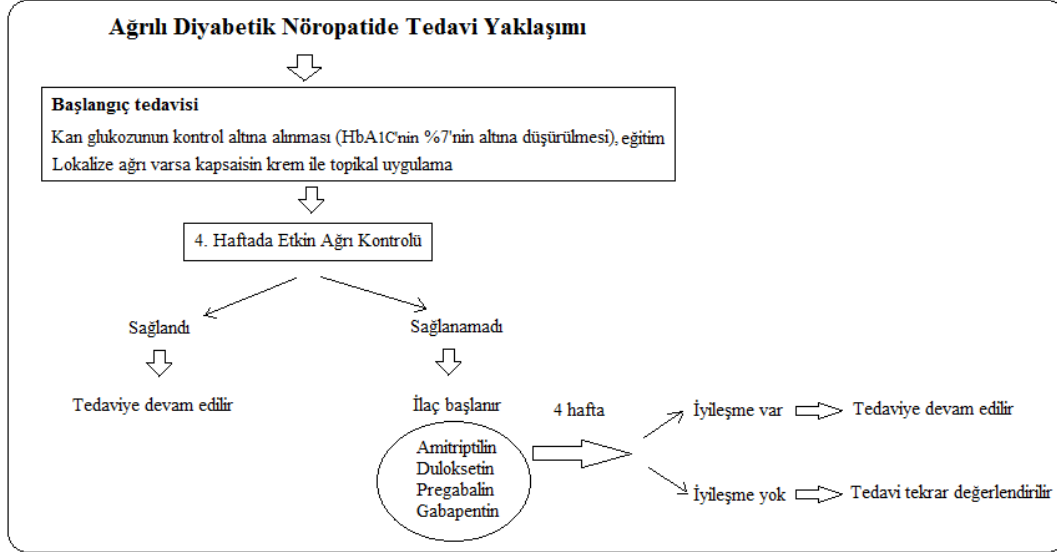
Patogeneze yönelik tedavi denildiğinde kastedilen, semptom gidermekten ziyade zemindeki patojenik bozuklukların giderilmesine yönelik tedavidir. Son dönemlerde alfa lipoik asit ve epalrestat, nöropatik belirtilerin hafiflemesine yardımcı olmaları amacı ile kullanılan iki ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır (Boulton, 2007).

Ziegler ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada 3 hafta boyunca her gün i.v yolla uygulanan alfa lipoik asit infüzyonunun, hem nöropatiyi hem de semptomlarını klinik açıdan anlamlı düzeyde düzelttiği belirlenmiştir (Ziegler ve ark., 2004). İbrahimpasic tarafından yayınlanan çok yeni bir çalışmada da alfa lipoik'in diyabetik nöropatiyi etkin biçimde tedavi ettiği ve iyi glisemik kontrolün bu ilacın etkinliğini artırdığı belirtilmiştir (İbrahimpasic, 2013). Alfa-lipoik asit'in 600 mg'lık oral farmasötik şekilleri, diyabetik nöropati endikasyonu için reçelendirilmektedir (RxMediaPharma[®], 2014; Ziegler ve ark., 2006).

Sadece Japonya'da kullanıma sunulmuş aldoz redüktaz inhibitörü bir ilaç olan epalrestat'ın da uzun süreli kullanımda bazı nöropati belirtilerini hafiflettiği öne sürülmüştür (Hotta ve ark., 2006).

Semptomatik ağrılı nöropatilerin tedavisi için, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi tarafından önerilen algoritma **Şekil 1**'de sunulmuştur. Şekilde de açıkça görüldüğü gibi, ilk adım kan glukozunu kontrol altına almaktır. Ağrı tedavisine spesifik olmayan analjeziklerle başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda amitriptilin, pregabalın ya da duloksetin gibi spesifik ilaçlar kullanılmalıdır. Bu ilaçların başlanmasından sonra, hasta düzenli olarak görülmeye devam edilmeli ve her vizitte etki ve yan etkiler

değerlendirilmelidir. Amitriptilin, pregabalin ve duloksetin gibi birinci basamak ilaçlar tolere edilebilecek maksimum doza çıkılabilir. Tedaviden beklenen etki, ağrının bazala göre en az %50 oranında azalmasıdır (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013)



Şekil 1. Ağrılı diyabetik nöropati tedavi yaklaşımı (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013)

Birinci basamak ilaçlar, etkilerini 3 hafta içinde göstermektedirler. 4 haftalık bir tedavi süresinden sonra etki oluşmaması, tedavi değişikliğini gerektirmektedir. Bu amaçla birinci basamak ilaçlardan bir başkasına ya da gabapentin veya karbamazepin gibi ikinci basamak ilaçlardan uygun olanına geçilebilir. Gerekliğinde farklı sınıf birinci veya ikinci basamak ilaçlar ilave edilerek kombine tedavi de uygulanabilmektedir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013).

PDN'ye bağlı ağrının tedavisi için kullanılan antidepresanlar, antikonvülzanlar, opioidler, kapsaisin, lidokain, meksiletin, pentoksifilin ve isosorbid dinitrat gibi ilaçlardan aşağıda söz edilmiştir.

Antidepresan ilaçlar

Trisiklik antidepresanlar

Diyabetik nöropatisi olan hastalarda amitriptilin, nortriptilin, desipramin ve imipramin gibi trisiklik ilaçların, hafif ve orta şiddetteki ağrılar için rahatlatma sağladığı ve olguların yaklaşık %40'ının trisiklik antidepresan (TSA) kullanılarak tedavi edildiği rapor edilmiştir (Ziegler ve Fonseca, 2014; Zychowska ve ark.,2013). Nortriptilin ve flufenazin'in kombine tedavisi ile diyabetik polinöropatisi olan hastalarda ağrının belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (Zychowska ve ark., 2013).

TSA'ların ağız kuruluğu, terleme, sedasyon ve baş dönmesi gibi yan etkilere yol açması kullanımı kısıtlayabilmektedir (Boulton, 2007; Cruccu, 2007; Zychowska ve ark., 2013).

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri

Sitalopram (Sindrup ve ark., 2005), essitalopram (Otto ve ark., 2008), paroksetin (Sindrup ve ark., 2005) ve fluvoksamin (Ogawa ve ark., 2001) gibi selektif serotonin geri-alım inhibitörü (SSRI) bazı antidepresan ilaçların diyabetik nöropati tedavisinde etkili olabileceğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. Diğer yandan, fluoksetin'in diyabetik nöropatili hastalarda etkili olmadığı ileri sürülmüştür (Zychowska ve ark., 2013).

Serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibitörleri

Serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibitörlerinden (SNRI) duloksetin, diyabetik nöropati ile ilişkili ağrıyı hafifletmede oldukça etkili olan ve klinikte sıklıkla kullanılan bir ilaçtır (Boulton, 2007; Cruccu, 2007; Zychowska ve ark., 2013).

Bu grup ilaçlardan venlafaksin'in de, diyabetik nöropatili hastalardaki ağrıyı azalttığı ileri sürülmüştür (Rowbotham ve ark., 2004). Venlafaksin'in etkinliğinin, imipramin ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir (Boulton, 2007).

Deneyisel çalışmalarda olumlu etkileri ortaya konulmuş olmasına rağmen, desvenlafaksin ve milnasipran gibi diğer SNRI'ların PDN'de klinik kullanımları hakkında bir bilgi yoktur (Zychowska ve ark., 2013).

Atipik antidepresanlar

Ağrılı distal polinöropatili 31 diyabet hastasında yapılan klinik bir çalışmada, düşük doz trazodon'un etkili olduğu gösterilmiştir (Wilson, 1999). Atipik bir antidepresan olan nefazodon'un da, diyabetik nöropati ile ilişkili ağrıyı, parestezi ve uyuşmayı iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (Zychowska ve ark., 2013).

Mirtazapin ve bupropiyon gibi diğer atipik antidepresanlar, diyabetik nöropatinin tedavisi için klinik olarak incelenmemiştir; fakat bu bileşiklerin kullanımını destekleyecek deneysel kanıtlar vardır (Zychowska ve ark., 2013).

Antikonvülzan ilaçlar

Gabapentin ve pregabalin gibi antiepileptik ilaçlar diyabetik nöropatik ağrı tedavisi için de reçete edilmektedir. Bu ilaçlar vakaların %25'inde kullanılmaktadır (Zychowska ve ark., 2013).

Ağrılı diyabetik nöropatili hastalarda gabapentin veya pregabalin'le yapılan monoterapilerin, ağrıyı hafifletme açısından klinik olarak anlamlılık taşıdığı rapor edilmiştir (Cruccu, 2007; Zychowska ve ark., 2013).

Yüksek tolerabilitesi ve etkinliğiyle nöropatik ağrının kronik tedavisinde yaygın olarak kullanılan gabapentin ile tedaviye 300-400 mg olan başlangıç dozları başlanmalı ve haftalık doz artırımları yapılmalıdır. Gabapentin'in nöropatik ağrı tedavisi için günlük etkin dozu günde en az üçe bölünmüş olarak 900-3600 mg'dır (Bebek ve Ertaş, 2007).

Gabapentin'in uyku artırıcı etkisi, gece ağrılarının daha yoğun olduğu nöropatik ağrı durumunda avantaj sağlamaktadır (Ay ve Evcik, 2007; Bebek ve Ertaş, 2007). Böbreklerden değişmeden atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda

gabapentin'in dozu ve veriliş sıklığı azaltılmalıdır. Bu ilacın somnolans, sersemlik, gastrointestinal sistem ile ilgili şikâyetler, hafif periferik ödem, yürüyüş ve denge bozuklukları gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler kısa sürelidir ve gabapentin ile 2-3 haftalık tedaviden sonra hafiflemektedir (Ay ve Evcik, 2007).

Pregabalin, nöropatik ağrıda etkinliği kanıtlanmış bir diğer ilaçtır. Gabapentine göre tolerabilitesi ve etkinliği daha yüksektir. Lineer farmakokinetiği, yüksek biyoyararlanımı ve daha uzun yarı ömrü ile gabapentin'den farklı olduğu bildirilmiştir (Bebek ve Ertaş, 2007; Ziegler ve Fonseca, 2014). Pregabalin'in günlük etkin dozu ikiye bölünmüş olarak 300-600 mg'dır (Bebek ve Ertaş, 2007).

Gabapentin'in morfin ve oksikodon ile birlikte uygulanmasının daha düşük dozlarda analjezik etki ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir. Pregabalin'in diyabetik nöropatide oksikodon'un etkinliğini artırmadığı gösterilmiştir (Zychowska ve ark., 2013).

Yapı olarak TSA'lara benzeyen karbamazepin'in, periferik nöropatik ağrıda ve erken evre tedavisinde etkinliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Bebek ve Ertaş, 2007). Karbamazepin, trigeminal nevralsi ile fantom ekstremitte ağrısında kullanılmaktadır (Ay ve Evcik, 2007). Özellikle semptomların proksimal olduğu allodini ve/veya hiperaljezinin eşlik ettiği ağrıda ilk seçenek ilaçtır (Yücel ve Çimen, 2005). Kronik ağrıda etkinliği yüksek değildir. Tedaviye 50-100 mg'lık dozlarla başlanır ve doz giderek artırılır. Günlük etkin doz genellikle 400-1000 mg'dır (Ay ve Evcik, 2007). Terapötik penceresi dar olan bir ilaçtır. Somnolans, dengesizlik, kusma, cilt reaksiyonları, karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi yan etkileri bulunmaktadır. İlacın etkili olması durumunda düşük dozlarda kullanımı güvenlidir (Bebek ve Ertaş, 2007).

Daha iyi tolerabilite, güvenlik ve farmakokinetiğe sahip olan okskarbazepin, karbamazepine göre daha az yan etkiye sahiptir. Okskarbazepin'in daha geniş terapötik penceresi vardır ve kan düzeyi takibi gerekmemektedir (Bebek ve Ertaş, 2007). Nöropatik ağrıdaki etkinliğine ilişkin bulgular kuşkuludur. Bazı çalışmalarda okskarbazepin'in orta etkili olduğu, bazı çalışmalarda ise plasebodan daha iyi olmadığı rapor edilmiştir (Cruccu, 2007).

Diğer bir antiepileptik ilaç olan lamotrijin'in nöropatik ağrı tedavisindeki etkinliği bildirilmiştir (Bebek ve Ertaş, 2007; Cruccu, 2007). Günlük dozu ikiye bölünmüş şekilde 200-400 mg'dır (Bebek ve Ertaş, 2007; Cruccu, 2007). Döküntü, uyuklama, dengesizlik ve çift görme gibi yan etkileri bulunmaktadır. Yavaş doz titrasyonu ile (haftada 25 mg artırmak şeklinde) yan etkilerinin belirgin olarak azaldığı belirlenmiştir (Bebek ve Ertaş, 2007). Lamotrijin'in nöropatik ağrı için ilk tedavi seçeneği olmamasının nedeni, yavaş ve özel doz titrasyonu gerekmesi ve yan etkilerinin yüksek olmasıdır (Ay ve Evcik, 2007).

Geniş etki spektrumu olan topiramamat'ın da diyabetik nöropatide etkinliği bildirilmiştir. Topiramamat ile tedaviye düşük doz ile başlanmalı ve ağrı kontrolü sağlandığında doz daha fazla artırılmamalıdır. En sık görülen yan etkileri arasında diyare, iştah azalması, bulantı, sersemlik ve somnolans yer almaktadır (Bebek ve Ertaş, 2007).

Fenitoin, insülin serbestleşmesini inhibe ederek hiperglisemiye neden olduğu için, ağrılı diyabetik nöropatide kullanılmamalıdır. Bu ilaç; trigeminal nevralkji, postherpetik nevralkji ve santral ağrıda yararlı bulunmuştur. Günlük etkili dozu 200-350 mg'dır. Yan etkileri arasında Steven Johnson sendromu, hepatotoksisite, uyku hali ve sersemlik yer almaktadır (Ay ve Evcik, 2007).

Opioidler

Diyabetik nöropatik ağrı tedavisi için tapentadol, oksikodon ya da morfin gibi opioid analjeziklerden yararlanılabilmektedir (Zychowska ve ark., 2013).

Opioidler genellikle diğer ilaçlar ile kombine edilerek kullanılırlar. Nöropatik ağrı için morfin ve gabapentin kombinasyonu ile ilgili olarak yayınlanan bir raporda, bu iki ilacın düşük dozlarda kombine edilmesinin analjezik etkiyi artırdığı gösterilmiştir (Boulton, 2007).

Dual etki mekanizmasına sahip santral etkili analjezik bir ilaç olan tramadol'un de diyabetik nöropatik ağrı, allodini ve yaşam kalitesi üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (Ay ve Evcik, 2007).

Opioidler nöropatik ağrıyı gidermedeki yüksek efikasitelerine rağmen, tolerans gelişimi ve bağımlılık yapma potansiyelleri, kullanımlarını önemli ölçüde kısıtlamaktadır (Cruccu, 2007).

Kapsaisin

Capsicum annuum L. meyvelerinden elde edilen kapsaisin; analjezik etkisini, ağrı impulslarının periferden santral sinir sistemine taşınmasında görev aldığına inanılan P maddesinin tüketilmesini sağlayarak ve yeniden birikmesine engel olarak gösterir (RxMediaPharma®, 2014).

Kapsaisin çoğunlukla artrit, hafif ağrı olguları, kas ve eklem ağrılarının semptomatik tedavisi için reçetesiz satılan preparatların bileşimine girmektedir. Bu ilacın *Herpes zoster* enfeksiyonu (zona) ve diyabetik nöropati kaynaklı ağrılar başta olmak üzere nörojenik ağrılarının tedavisinde endike olduğu bilinmektedir (RxMediaPharma®, 2012).

Lidokain

Oral formunun olmaması sebebiyle kullanımı sınırlı olan lidokain, santral ve periferik nöropatik ağrıda etkilidir. Topikal bir preparat olan %5'lik lidokain bantı, ağrının en yoğun olduğu bölgeye doğrudan günde en fazla 3 kere uygulanabilir ve toplam uygulama süresi 12 saati geçmemelidir (Ay ve Evcik, 2007).

Meksiletin

Sınıf IB antiaritmik bir ilaç olan meksiletin'in, diyabetik nöropati ile ilişkili ağrının tedavisinde de başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir (Ay ve Evcik, 2007; Bebek ve Ertaş, 2007; RxMediaPharma®, 2012).

Pentoksifilin

Dimetilksantin türevi bir ilaç olan pentoksifilin ağrılı diyabetik nefropati tedavisinde endikedir (RxMediaPharma[®], 2012).

Levodopa

Antinevraljik etki mekanizması kesin olarak bilinmeyen levodopa'nın, dopamin'in D₂ reseptörleri yoluyla ağrı iletimini engellediği düşünülmektedir (Bebek ve Ertaş, 2007).

PDN'ye bağlı ağrının tedavisi için en sık kullanılan ilaçlar ve günlük dozları **Çizelge 6'** de verilmiştir.

Çizelge 6. Ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar ve dozları (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013)

→ **Trisiklik antidepresanlar**

- Amitriptilin¹ 10-75 mg / uyku zamanı / gün
- Nortriptilin 25-75 mg / uyku zamanı / gün
- İmipramin 25-75 mg / uyku zamanı / gün

→ **Antikonvülzanlar**

- Gabapentin² 300-1200 mg/ 3 kez / gün
- Karbamazepin² 200-400 mg/ 3 kez / gün
- Pregabalin¹ 75 - 150 mg/ 2 kez / gün Akut duysal

→ **5-hidroksitriptamin ve noradrenalin geri alım inhibitörü**

- Duloksetin¹ 60-120 mg / gün

→ **Substans P inhibitörü**

- Kapsaisin krem %0.025-0.075/ 3-4 kez / gün

→ **Alfa-lipoik asit³**

- Alfa-lipoik asit 600 mg / gün

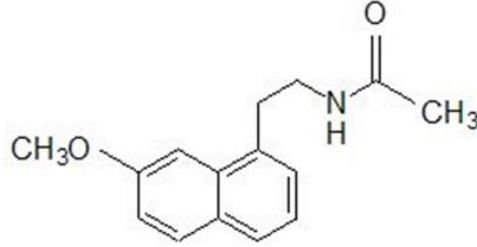
(1) Birinci basamak

(2) İkinci basamak

(3) Ağrı kesici olarak değil nöropatiyi önlemek amacıyla kullanılmalıdır

Agomelatin

Agomelatin, *N*-[2-(7-metoksinaft-1-il)etil] asetamid (Şekil 2) ya da S-20098 olarak adlandırılan naftalenik bir bileşiktir (MacIsaac ve ark., 2014; Pompili ve ark., 2013; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Srinivasan ve ark., 2012a; Srinivasan ve ark., 2012b).



Şekil 2. Agomelatin'in kimyasal yapısı

Preklinik çalışmalarda agomelatin'in zorunlu yüzme ve öğrenilmiş çaresizlik testlerinde; olfaktor bulbektomi ve kronik hafif stres ile depresyon oluşturulmuş kemirgenlerde ve düşük glukokortikoid reseptör fonksiyonuna sahip transgenik fare modelinde antidepresan etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Barden ve ark., 2005; Bertaina-Anglade ve ark., 2006; Bourin ve ark., 2004; Païzanis ve ark., 2010; Papp ve ark., 2003; Norman ve ark., 2012). Yapılan klinik çalışmalar, bu ilacın antidepresan etkinliğini doğrulamıştır (Lôo ve ark., 2002; Kennedy ve Emsley, 2006; Olié ve Kasper, 2007; Zajecka ve ark., 2010). Agomelatin ile yapılan preklinik (Millan ve ark., 2005; Papp ve ark., 2006; Tuma ve ark., 2005) ve klinik çalışmalar (Levitán ve ark., 2012; Stein ve ark., 2012; Buoli ve ark., 2013) bu ilacın antidepresan etkisinin yanı sıra anksiyolitik etkinliğini olduğunu da işaret etmektedir.

Agomelatin'in hayvan modellerindeki sirkadiyen ritim bozukluklarında sirkadiyen ritmi tekrar senkronize ettiği bildirilmiştir (Martinet ve ark., 1996; Redman ve ark., 1995; RxMediaPharma[®], 2014; Tuma ve ark., 2001; Van Reeth ve ark., 1997). Bu ilacın insanlarda uyku düzenini olumlu yönde etkilediği, uyku fazı düzeyinin ilerlemesini, vücut sıcaklığının azalmasını ve melatonin salgılanmasını uyardığı belirlenmiştir (RxMediaPharma[®], 2014).

Agomelatin'in öğrenme ve bellek parametreleri üzerine etkinliğinin incelendiği preklinik çalışmalarda, agomelatin'in kognitif işlevleri olumlu yönde etkilediğine dair bulgular elde edilmiştir (Bertaina-Anglade ve ark., 2011; Conboy ve ark., 2009; Diaz-Mataix ve ark., 2010). Agomelatin'in monoaminerjik sistem üzerine olan etkinliğinin incelendiği çalışmalarda da; bu ilacın özellikle frontal kortekste, dopamin ve noradrenalin salımını artırırken hücre dışı serotonin seviyeleri üzerinde etkili olmadığı rapor edilmiştir (Chenu ve ark., 2013; Gobert ve ark., 2000; Millan ve ark., 2003; Millan ve ark., 2005; RxMediaPharma[®], 2014).

Agomelatin, günümüzde majör depresyonun tedavisinde kullanılmaktadır. Agomelatin Avrupa İlaç Ajansı tarafından 2009 yılında onaylanmıştır (RxMediaPharma[®], 2014; Sansone ve Sansone, 2011; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Srinivasan ve ark., 2012a; Tardito ve ark., 2012). Türkiye'de ise, bu ilaç 2011 yılında reçete edilmeye başlanmıştır (RxMediaPharma[®], 2014).

Agomelatin'in etki mekanizması

Agomelatin'in etki mekanizması diğer antidepresan ilaçlardan farklıdır. Agomelatin, melatoninin MT₁ ve MT₂ reseptörleri üzerine agonist, serotoninin 5-HT_{2C} reseptörleri üzerine ise antagonist etki gösteren yeni bir antidepresan ilaçtır (MacIsaac ve ark., 2014; Pompili ve ark., 2013; Sansone ve Sansone, 2011; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Srinivasan ve ark., 2012a; Srinivasan ve ark., 2012b; Tamam ve Zeren, 2002; Tardito ve ark., 2012; Uzbay, 2012).

Agomelatin'in monoamin geri alımı üzerine etkisinin olmadığı ve α , β -adrenerjik, histaminerjik, kolinerjik, dopaminerjik ve benzodiazepin reseptörlerine afinitesinin olmadığı belirlenmiştir (RxMediaPharma[®], 2014).

Agomelatin'in farmakokinetiği

Oral yoldan alınan agomelatin'in gastrointestinal absorpsiyonunun yüksek ve hızlı olduğu (\geq %80) belirlenmiştir (MacIsaac ve ark., 2014; RxMediaPharma[®], 2014; Sansone ve Sansone, 2011). Bu ilacın mutlak biyoyararlanımının düşük olduğu (terapötik oral dozda yaklaşık \leq %5) ve bireyler arasında farklılık gösterebileceği bildirilmiştir. Agomelatin'in biyoyararlanımının, kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla olduğu saptanmıştır (Sansone ve Sansone, 2011; RxMediaPharma[®], 2014; Uzbay, 2012). Oral kontraseptif kullanımının agomelatin'in biyoyararlanımını artırdığı, sigara kullanımının ise bu ilacın biyoyararlanımını azalttığı rapor edilmiştir (RxMediaPharma[®], 2014; Uzbay, 2012). Gıda alımının (standart veya çok yağlı yemek) agomelatin'in biyoyararlanım veya emilim hızını değiştirmediği, çok yağlı gıdaların değişkenlik oluşturabileceği bildirilmiştir (RxMediaPharma[®], 2014). 25 mg veya 50 mg agomelatin içeren tabletlerin oral yoldan tek doz alınmasından 45-120 dk sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşıldığı rapor edilmiştir (MacIsaac ve ark., 2014; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Uzbay, 2012).

İlacın kararlı durum dağılım hacminin yaklaşık 35 litre olduğu belirlenmiştir. Agomelatin'in plazma proteinlerine bağlanmasının konsantrasyondan bağımsız olarak %95 olduğu rapor edilmiştir (MacIsaac ve ark., 2014; RxMediaPharma[®], 2014; Sansone ve Sansone, 2011; Smeraldi ve Delmonte, 2013). Plazma proteinlerine bağlanmanın yaşa veya böbrek yetmezliğine bağlı olarak değişmediği ancak karaciğer bozukluğu olan hastalarda serbest agomelatin düzeyinin iki katına çıktığı belirlenmiştir (RxMediaPharma[®], 2014).

Oral yoldan alınan agomelatin'in %90 oranında hepatik CYP1A2 izoenzimi ile, daha az oranda CYP2C9 ve CYP2C19 izoenzimleri ile metabolize olduğu bildirilmiştir. Agomelatin'in başlıca metabolitlerinin hidroksillenmiş ve demetillenmiş agomelatin olduğu rapor edilmiştir (MacIsaac ve ark., 2014; RxMediaPharma[®], 2014; Sansone ve

Sansone, 2011; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Srinivasan ve ark., 2012a; Srinivasan ve ark., 2012b; Uzbay, 2012).

Agomelatin'in ortalama eliminasyon yarılanma ömrünün yaklaşık 2 saat olduğu bildirilmiştir (Sansone ve Sansone, 2011; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Srinivasan ve ark., 2012a; Srinivasan ve ark., 2012b; Uzbay, 2012). İlacın klirensinin yüksek olduğu (yaklaşık 1100 mL/dk) saptanmıştır. Agomelatin'in metabolitlerinin temel olarak (%80) idrar yoluyla atıldığı, değişmemiş ilacın idrar yoluyla atılımının önemsiz miktarda olduğu rapor edilmiştir (MacIsaac ve ark., 2014; Smeraldi ve Delmonte, 2013; RxMediaPharma®, 2014).

Agomelatin'in yan etki profili ve özel kullanım uyarıları

Klinikte agomelatin tedavisi ile baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, diyare, kabızlık, sırt ağrısı, somnolans, bitkinlik, karaciğer enzimlerinin yükselmesi gibi yan etkilerin yaygın olarak ortaya çıktığı saptanmıştır. Agomelatin ile tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkan advers olayların genellikle hafif veya orta derecede olduğu ve bu yan etkilerin genellikle bir iki haftada hafifleyerek kaybolduğu bildirilmiştir (Smeraldi ve Delmonte, 2013; Uzbay, 2012).

Agomelatin yan etki profili açısından klinikte kullanılan diğer antidepresan ilaçlara göre bazı üstünlüklere sahiptir. Agomelatin'in serotonin seviyelerinde değişiklik yapmadığı ve serotonin düzeyini değiştiren ilaçların neden olduğu cinsel işlev bozukluğu, psikomotor ajitasyon, vücut ağırlığında artış ve serotonin sendromu gibi yan etkiler açısından avantajlı olduğu bildirilmiştir (Pompili ve ark., 2013; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Uzbay, 2012). Ayrıca agomelatin'in kolinerjik ve histaminerjik reseptörlerle etkileşiminin olmamasının, kolinerjik yan etkileri olan ve özellikle başlangıç dozlarında aşırı sedasyon yapan trisiklikler gibi diğer antidepresan ilaçlara karşı avantaj teşkil ettiği rapor edilmiştir (Sansone ve Sansone, 2011; Uzbay, 2012). Ayrıca agomelatin'in bağımlılık yapma potansiyelinin olmadığı ve kesilme sendromuna neden olmadığı bildirilmiştir (Uzbay, 2012).

Agomelatin karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olabildiği için, karaciğer yetmezliği (siroz veya aktif karaciğer hastalığı gibi) olan hastalarda agomelatin kullanımı kontrendikedir (RxMediaPharma®, 2014; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Uzbay, 2012). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan bireylerde ise ilaç kullanımı boyunca rutin karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir (RxMediaPharma®, 2014; Uzbay, 2012). İlacın karaciğer enzimleri üzerinde etkisinin geri dönüşümlü olduğu ve ilacın kesilmesinin ardından değerlerin normale döndüğü bildirilmiştir (Uzbay, 2012). Agomelatin tedavisi sırasında sarılık ortaya çıkarsa tedaviye son verilmelidir (RxMediaPharma®, 2014).

Agomelatin'in fazla kilolu, obez, alkolden kaynaklanmayan karaciğer yağlanması olan, yüksek miktarlarda alkol kullanan veya karaciğer hasar riski bulunan ilaçları kullanan hastalarda dikkatle kullanılması gerektiği bildirilmiştir (RxMediaPharma®, 2014).

Agomelatin bipolar bozukluk, mani veya hipomani hikayesi olan hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır. Hastalarda manik semptomlar ortaya çıkarsa tedavinin kesilmesi gerektiği bildirilmiştir (RxMediaPharma®, 2014).

Agomelatin'in, çocuklar ve gençlerde kullanımının etkililik ve güvenliliği incelenmemiştir. Bu nedenle çocuklar ve gençlerde (18 yaş altı) kullanımı önerilmemektedir (RxMediaPharma® , 2014).

Agomelatin'in demansı olan yaşlı hastalarda etkinliği ve güvenliliği konusunda veri olmadığı için bu ilacın demansı olan yaşlı, majör depresif hastaların tedavisinde kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (RxMediaPharma® , 2014).

Agomelatin tabletleri laktoz monohidrat içerdiğinden, ender kalıtsal galaktoz intolerans problemleri, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz emilim bozukluğu olan hastalar tarafından kullanılmaması gerektiği rapor edilmiştir (RxMediaPharma® , 2014).

Agomelatin ile tedavinin başlangıcında, ilacın dozunun artırılması/azaltılması ya da kesilmesi dönemlerinde hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Hastalar ve hasta yakınları durumun kötüleşmesi, intihar düşüncesinin/davranışının oluşması veya davranışlarda anormal değişiklik olması durumunda tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdırlar (RxMediaPharma® , 2014).

Gebelik ve laktasyon

Agomelatin'in gebelik kategorisi B'dir. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olmadığını göstermektedir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunması gerektiği bildirilmiştir (RxMediaPharma® , 2014).

Agomelatin'in insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme döneminde agomelatin veya metabolitlerinin sığınların sütüne geçtiği belirlenmiştir. Ayrıca agomelatin'in emzirilen bebekler üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Bu nedenle agomelatin tedavisi sırasında emzirmeye son verilmelidir (RxMediaPharma® , 2014).

Sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda agomelatin'in fertilitiyi etkilemediği bildirilmiştir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerinde yeterli bilgi olmadığı için agomelatin ile tedavi sırasında kontraseptif kullanımı önerilmektedir (RxMediaPharma® , 2014).

Agomelatin'in ilaç etkileşimleri

Agomelatin, büyük ölçüde CYP1A2 ve az miktarda da CYP2C9/19 enzimleri ile metabolize edildiğinden, bu izoenzimlerle etkileşen ilaçlar agomelatin'in biyoyararlanımını değiştirebilmektedir. Fluvoksamin, moklobemid, estrogenler, propranolol, simetidin, siprofloksasin ve eritromisin gibi CYP1A2 enzimini inhibe eden ilaçların, agomelatin'in metabolizmasını yavaşlatarak kan düzeylerini artırdığı bildirilmiştir. Diğer yandan, omeprazol ve rifampisin gibi ilaçların söz konusu enzimi aktive ederek agomelatin'in kan düzeylerini düşürdüğü ve ilacın etkinliğini azalttığı rapor edilmiştir (MacIsaac ve ark., 2014; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Uzbay, 2012). Ayrıca sigara bağımlılarında ve aşırı kahve tüketenlerde, yine bu enzimin aktive edilmesinden dolayı, antidepresan etkinlik için ilacın daha yüksek dozlarına gereksinim duyulabileceği bildirilmiştir (Uzbay, 2012).

Dozlam

Sadece oral yoldan kullanılan agomelatin, yemek ile veya tek başına alınabilmektedir. Çocuklar ve ergenlerde (18 yaş altı) kullanılması önerilmez. Yetişkinlerde 25 mg'lık tabletin günde 1 kez yatmadan önce alınması tavsiye edilmektedir. Tedaviye başladıktan iki hafta sonra, belirtilerde düzelme olmamışsa yatmadan önce tek seferde 2 tablet alınarak, günlük doz 50 mg'a yükseltilebilir (RxMediaPharma[®], 2014).

Doz aşımı

Agomelatin'in doz aşımı ve aşırı dozunun etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bildirilen birkaç agomelatin doz aşımı olgusunda; epigastralji, uyuklama, bitkinlik, ajitasyon, anksiyete, gerginlik, baş dönmesi, siyanoz ve kırıklık görülmüştür. 2450 mg agomelatin alan bir hastanın, herhangi bir kardiyovasküler veya biyolojik zarar görmeden ve tıbbi müdahaleye gerek duymadan kendiliğinden iyileştiği bildirilmiştir (RxMediaPharma[®], 2014; Smeraldi ve Delmonte, 2013; Uzbay, 2012). Agomelatin için bilinen bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, klinik semptomların tedavisi ve rutin monitorizasyon yapılmalıdır (RxMediaPharma[®], 2014; Uzbay, 2012).

GEREÇLER

Deney Hayvanları

Deneyleer için 250-300 g ağırlığında aynı yaştaki erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde (ışıklar 8⁰⁰-20⁰⁰ arasında açılmaktadır), 24 ± 1°C sıcaklıktaki iyi havalandırılan odalarda tutulmuş ve standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir. Sıçanlara su ya da yem kısıtlanması uygulanmamıştır.

Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Streptozotosin (STZ)	: Sigma, St. Louis, MO, ABD
Agomelatin	: Valdoxan [®] , Servier, Wicklow, İrlanda
Pregabalin	: Sigma, St. Louis, MO, ABD
Sitrik asit	: Merck, Darmstadt, Almanya
Trisodyum sitrat	: Merck, Darmstadt, Almanya
Serum Fizyolojik (SF)	: Adeka, Samsun, Türkiye

Kullanılan Cihazlar

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

YÖNTEMLER

Deneyel Diyabetin Oluşturulması

Diyabet oluşturulacak sıçan grupları bir gece aç bırakıldıktan sonra kuyruk venlerinin içine 50 mg/kg tek doz STZ uygulanmıştır (Pospisilik ve ark., 2003; Üçel, 2013). Uygulanan STZ, pH=4.5, 0.1 M sitrat tamponu içerisinde hazırlanmıştır (Li ve ark., 2014; Skalska ve ark., 2008). STZ enjeksiyonundan sonra sıçanların bulunduğu kafeslere 5 mmol.l⁻¹ glukoz solüsyonu içeren suluklar yerleştirilmiştir (Skalska ve ark., 2008; Üçel, 2013). Sıçanlardan alınan kan örneklerinde glukoz ölçümü, STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra Glukotrend® (Roche, Basel, İsviçre) cihazı yardımı ile yapılmıştır. Kan glukoz düzeyi 300 mg.dl⁻¹ üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir. Diyabetik sıçanların kontrolü olarak kullanılan tüm sağlıklı sıçanlara *i.v* yolla aynı hacimde sitrat tamponu enjekte edilmiştir.

Periferik nöropati gelişimi için diyabet oluşturulan deney hayvanları 4 hafta bekletilmiştir (Can ve ark., 2011a; Üçel, 2013; Yan ve ark., 2012).

Deney Gruplarının Oluşturulması

Akut antinosiseptif etkinliğin değerlendirildiği testler için gruplar aşağıdaki gibidir (Üçel, 2013),

Kontrol grubu	:	Serum fizyolojik uygulanan grup
Morfin grubu	:	10 mg.kg ⁻¹ (Silva ve ark., 2003) tek doz morfin uygulanan grup
Nalokson+Morfin grubu	:	10 mg.kg ⁻¹ tek doz morfin uygulamasından 30 dakika önce 1 mg.kg ⁻¹ dozunda nalokson (Pini ve ark., 1997) uygulanan grup
Ago-40 grubu	:	40 mg.kg ⁻¹ tek doz agomelatin (Bourin ve ark., 2004; Karakus ve ark., 2013) uygulanan grup
Nalokson+ Ago-40 grubu	:	40 mg.kg ⁻¹ tek doz agomelatin uygulamasından 30 dakika önce 1 mg.kg ⁻¹ dozunda nalokson (Pini et al., 1997) uygulanan grup
Ago-80 grubu	:	80 mg.kg ⁻¹ tek doz agomelatin uygulanan grup

Subakut antinosiseptif etkinliğin değerlendirildiği testler için gruplar aşağıdaki gibi oluşturulmuştur:

Kontrol grubu	:	Serum fizyolojik uygulanan grup
Ago-40 grubu	:	40 mg.kg ⁻¹ tek doz agomelatin uygulanan (Bourin ve ark., 2004; Karakus ve ark., 2013) grup

Ago-80 grubu : 80 mg.kg⁻¹ tek doz agomelatin uygulanan grup

Subakut uygulama yapılan diyabetik deney grupları ise aşağıdaki biçimde oluşturulmuştur:

Kontrol (Normoglisemik) grubu	: İ.v sitrat tamponu enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile serum fizyolojik uygulanan grup
DM grubu	: İ.v STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile serum fizyolojik uygulanan grup
Ago-40+DM grubu	: İ.v. STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile 40 mg/kg agomelatin uygulanan grup
Nalokson+Ago-40 (DM) grubu	: AGO-40+DM grubu ile aynı tedaviyi aldıktan sonra, agomelatin'in son dozundan 30 dakika önce 1 mg.kg ⁻¹ dozunda nalokson uygulanan grup
Ago-80+DM grubu	: İ.v. STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile 80 mg/kg agomelatin uygulanan grup
PRE+DM grubu	: İ.v. STZ enjekte edilen ve enjeksiyondan 4 hafta sonra 14 gün süre ile 10 mg/kg pregabalin (Rocha-González ve ark., 2014; Yamamoto ve ark., 2009) uygulanan grup

Agomelatin ve pregabalin uygulamaları oral (*p.o*), nalokson ve morfin uygulamaları intraperitoneal (*i.p*) yolla yapılmıştır. Her bir deney grubu 8 adet sıçandan oluşmaktadır.

Ağrı DeneYleri

Akut ağrının değerlendirilmesi

Kuyruk sıkıştırma deneyi

Deney hayvanının mekanik nosiseptif uyarana karşı verdikleri reaksiyonun süresini ölçmek için kullanılan bir yöntem olan kuyruk sıkıştırma testi için, sıçanların kuyruğun ucundan yaklaşık 5-10 cm mesafeye klamp takılmış ve hayvanın dönerek klampı ısırdığı süre kronometre ile ölçülmüştür. Maksimum ölçüm süresi, doku hasarını önlemek amacıyla, 90 s olarak sınırlandırılmıştır (Bianchi ve Franceschini, 1954; Cannon ve Hough, 2005).

Sıcak (55°C) plaka testi

Deney hayvanlarının termal uyarana karşı verdikleri yanıtı ölçmek için kullanılan bir yöntem olan sıcak plaka testi, alüminyum bir plaka ve bunun üzerinde bulunan 20 cm çapında, 25 cm yüksekliğinde pleksiglas bir bölmeden oluşan “sıcak/soğuk plaka test cihazı” (Ugo-basile, 37100, Verase, İtalya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sıçanların termal uyarana karşı verdikleri yanıt, sıcaklığı 55±1.0°C'ye ayarlanmış alüminyum

plakanın üzerine konulan hayvanların, ayaklarını yalamaya başlama ve/veya zıplama sürelerinin kaydedilmesi ile değerlendirilmiştir. Maksimum ölçüm süresi, doku hasarını önlemek amacıyla 40 s olarak sınırlandırılmıştır (Burke ve ark., 2010; Woolfe ve MacDonald, 1944).

Akut nosiseptif testlerden elde edilen veriler aşağıda verilen eşitlik kullanılarak maksimum olası etkinin (maximum possible effect, MPE) yüzdesi olarak ifade edilmiştir;

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

Akut nosisepsiyon testlerinde agomelatin uygulamasına bağlı olarak elde edilen veriler, 10 mg.kg⁻¹ tek doz morfin uygulamasından elde edilen veriler ile karşılaştırılmıştır (Silva ve ark., 2003).

Nöropatik ağrının değerlendirilmesi

Mekanik hiperaljezinin değerlendirilmesi

Randal-Sellito testi

Mekanik hiperaljezi ölçümleri için Randall-Sellito cihazı (Ugo-basile, 37215, Verase, İtalya) kullanılmıştır. Bu cihaz ile sıçanların arka pençelerinin dorsal kısımlarına artan şiddette basınç uygulanmış ve hayvanın pençesini çektiği kuvvet (gram) mekanik nosiseptif eşik olarak kabul edilmiştir. Uygulananan maksimum basınç doku hasarını önlemek amacıyla, 250 gram olarak belirlenmiştir (Bordet ve ark., 2008; Üçel, 2013).

Mekanik allodininin değerlendirilmesi

Dinamik plantar test

Mekanik allodini, delikli metal bir zemin üzerine yerleştirilen 17x69x14 cm boyutlarında 6 adet pleksiglas bölmesi ve bu zeminin altında 0.5 mm çapında bir metal çubuk yardımı ile artan kuvvette mekanik uyaran uygulayabilen mobil bir parçası olan Dinamik plantar aesthesiometer cihazı (Ugo-basile, 37450, Verase, İtalya) kullanılarak değerlendirilmiştir. Deney, hayvanların pençelerini çekmelerini gerektiren şiddetteki mekanik uyaran kuvvetinin gram olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Üçel, 2013).

Sıçanlar sözü edilen pleksiglas bölmelere yerleştirilerek ortama alışmaları için 30 dakika süre ile beklendikten sonra cihaz çalıştırılmış ve ayna yardımıyla metal çubuğun metal zeminin deliklerinden geçip arka pençe tabanına odaklandırılarak artan kuvvette (2.5 g.s⁻¹) bir basınç uygulaması sağlanmıştır (Üçel, 2013). Hayvan pençesini çektiğinde, mekanik uyaran otomatik olarak durmuş ve pençenin çekildiği kuvvet cihaz tarafından 0.1 g hassasiyetle kaydedilmiştir (Bordet ve ark., 2008; Villetti ve ark., 2003). Hayvanların yanıtları 5 dakikalık ara ile yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Uygulananan maksimum kuvvet pençe hasarını önlemek amacıyla 50 g olarak belirlenmiştir (Bordet ve ark., 2008).

Termal hiperaljezinin değerlendirilmesi

Hargreave's testi (Plantar test)

Sıcak uyarana karşı oluşan hiperaljezik yanıt Hargreave's testi ile değerlendirilmiştir. Bu test için kullanılan plantar test cihazı (Ugo-basile, 37370, Verase, İtalya), cam bir zemin üzerine yerleştirilen 17x69x14 cm boyutunda 6 adet pleksiglas bölmeden ve cam zeminin altında konumlandırılmış mobil bir radyant ısı kaynağından oluşmaktadır. Yöntemin esası, sıçanların arka pençelerine odaklanan radyant ısıya karşı "pençe çekme" reaksiyonlarının sürelerinin ölçülmesidir (Hargreaves ve ark., 1988).

Sıçanlar sözü edilen pleksiglas bölmelere yerleştirilerek ortama alışmaları için 30 dakika süre ile beklendikten sonra radyant ısı sıçanların arka pençelerine odaklandırılmış ve cihaz çalıştırılmıştır. Isı kaynağının çalıştırılması ile hayvanın pençesini çekmesi arasındaki süre yani "pençe çekme süresi" cihazın otomatik zaman ölçeri tarafından 0.1 saniye hassasiyetle kaydedilmiştir. Yanıt süreleri 5 dakikalık ara ile yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak hesaplanmıştır (Chattopadhyay ve ark., 2012; Üçel, 2013).

Pençenin zarar görmemesi için radyant ısı 20 saniyeden daha uzun süre uygulanmamış, bu süre içinde yanıt vermeyen hayvanlar deneye alınmamıştır (Terada ve ark., 2011; Üçel, 2013).

Soğuk plaka (4°C) testi

Soğuk uyarana karşı oluşan hiperaljezik yanıtların değerlendirilmesi için daha önce "sıcak plaka" testleri için kullanılan "sıcak/soğuk plaka test cihazı" (Ugo-basile, 37100, Verase, İtalya) kullanılmıştır. Bu test için, alüminyum plaka $4\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlanmış, sıçanlar pleksiglas bölmeye yerleştirilmiş ve "cihaza yerleştirilmelerinden" "pençelerini hızla kaldırmalarına" kadar geçen süre kaydedilmiştir (Rosellini ve ark., 2012; Üçel, 2013). Hayvanların yürüyüş adımları ve lokomasyon ile ilgili yavaş pençe kaldırma davranışları dikkate alınmamıştır (Ortega-Álvaro ve ark., 2012). Ölçümler her hayvan için üçer kez tekrarlandıktan sonra, ölçülen üç değerin ortalaması hesaplanmıştır (Rosellini ve ark., 2012; Üçel, 2013). Pençenin zarar görmemesi için soğuk uyarın 30 saniyeden daha uzun süre uygulanmamıştır (Mika ve ark., 2007).

Termal allodininin değerlendirilmesi

Ilık (38°C) plaka testi

Termal allodini, sıcak/soğuk plaka test cihazı (Ugo-basile, 37100, Verase, İtalya) ile değerlendirilmiştir. Bu amaçla, cihazın alüminyum plakası 38°C 'ye kadar ısıtılmış ve plakaya yerleştirilen sıçanların ilk reaksiyonlarına kadar geçen süre kaydedilmiştir. 30 saniye içerisinde yanıt vermeyen hayvanlar deneye alınmamıştır (Beyreuther ve ark., 2007; Bordet ve ark., 2008; Üçel, 2013).

Spontan Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi

Aktivite kafesi deneyleri

Aktivite kafesi cihazı, 40x40x31 cm boyutlarında, karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınları üreten saydam, pleksiglas bir cihazdır. Kafese yerleştirilen hayvanın yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri, fotosellere uzanan IR ışınlarını kesintiye uğratmakta ve böylece hayvanın hareket sayısı cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmektedir.

Bu çalışmada, sıçanların yatay ve dikey yönlerdeki spontan lokomotor aktiviteleri, aktivite kafesi cihazı (Ugo-basile, 7420, Verase, İtalya) yardımı ile 10 dakika boyunca kaydedilmiştir (Can ve ark., 2011b, 2012; Pirondi ve ark., 2005).

İstatistiksel Değerlendirme

Hem istatistiksel hesaplamalar hem de grafik çizimleri için Graphpad Prism ver. 4.03 paket programı kullanılmıştır.

Normoglisemik hayvanlara uygulanan akut nosiseptif testlerden elde edilen %MPE değerleri tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir.

Serum fizyolojik, 40 ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanan normoglisemik sıçan gruplarına ait olan ve haftalar arasında karşılaştırma yapmayı gerektiren veriler ise çift yönlü varyans analizi (ANOVA)-tekrarlı ölçüm testi ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulanarak değerlendirilmiştir.

Serum fizyolojik uygulanan normoglisemik ve serum fizyolojik, referans madde (pregabalin), 40 ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanan diyabetik sıçan gruplarına ait olan ve haftalar arasında karşılaştırma yapmayı gerektiren veriler de yine çift yönlü varyans analizi (ANOVA)-tekrarlı ölçüm testi ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulanarak değerlendirilmiştir.

Nalokson ile antagonizma çalışması yapılan gruplardan elde edilen veriler de yine yine çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmelerde, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar, ortalama±ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir.

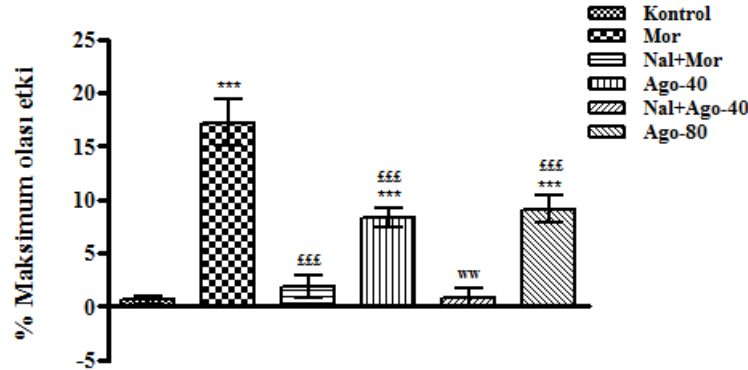
BULGULAR ve TARTIŞMA

Ağrı Deneylerine İlişkin Bulgular

Akut ağrı deneylerine ilişkin bulgular

Kuyruk sıkıştırma testine ilişkin bulgular

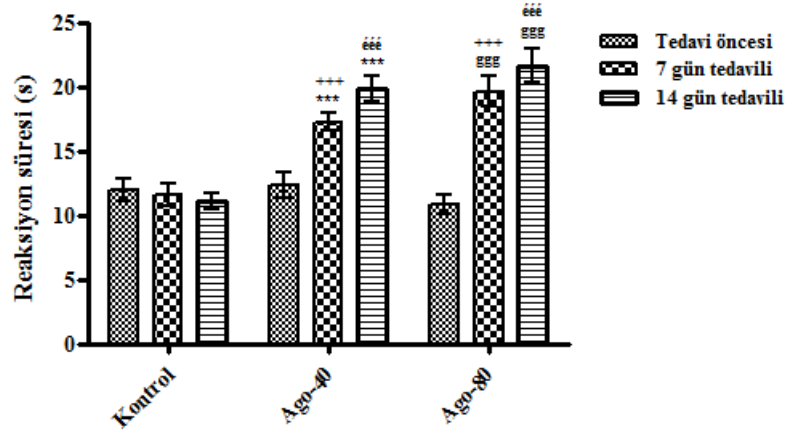
Normoglisemik sıçanlara 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarında uygulanan agomelatin'in, mekanik ağrılı uyarana karşı akut antinosiseptif etkinliği **Şekil 3**'de gösterilmiştir [F(5,47)=28.64, $p<0.001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, agomelatin'in (40 ve 80 mg.kg⁻¹) kuyruk sıkıştırma testi için hesaplanan %MPE değerlerini, kontrol grubunun %MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur. Referans ilaç olarak kullanılan morfin'in (10 mg.kg⁻¹) akut uygulaması da beklendiği gibi, %MPE değerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur. Diğer yandan, nalokson ön-uygulaması, gerek morfinin, gerekse 40 mg.kg⁻¹ agomelatin'in %MPE değerlerinde neden olduğu artışı ortadan kaldırmıştır (**Şekil 3**).



Şekil 3. Serum Fizyolojik (Kontrol), Morfin (Mor, 10 mg.kg⁻¹), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80) Uygulanan Normoglisemik Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Testinde Ölçülen %MPE Değerleri, Kontrolle Göre Anlamlı *** $p<0.001$; Morfine Göre Anlamlı Farklılık ^{***} $p<0.001$, Ago-40 Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{**} $p<0.01$, Tek Yönlü Varyans Analizi, Takiben Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

7 ve 14 gün süre ile her gün düzenli olarak 40 ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanan normoglisemik sıçanların kuyruk sıkıştırma testinde ölçülen reaksiyon süreleri **Şekil 4**'de gösterilmiştir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları, sıçanların reaksiyon süreleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (4,42)=16.81, $p<0.001$] hem de zaman faktörünün [F (4,42)=57.27, $p<0.001$] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavi ile zaman arasında da anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (4,42)=20.82, $p<0.001$].

Çift yönlü tekrarlı varyans analizini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testi sonuçları ise 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarda subakut olarak uygulanan agomelatin'in, reaksiyon sürelerini kontrol değerlerine göre anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur. Reaksiyon sürelerindeki artış açısından 7 ve 14 günlük uygulamalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Şekil 4**).



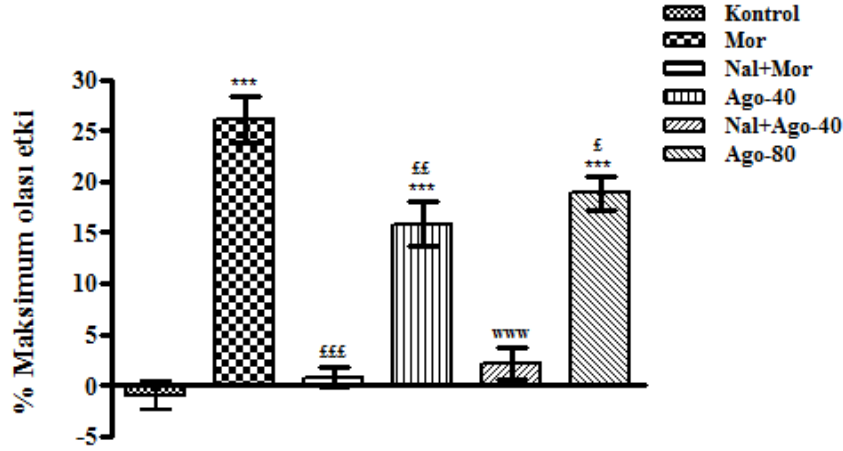
Şekil 4. 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80) Uygulanmış Normoglisemik Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri, Ago-40 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık ^{***} $p<0.001$; Ago-80 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamlı Farklılık ^{***} $p<0.01$; Kontrol grubuna (7. gün) Göre Anlamlı Farklılık ⁺⁺⁺ $p<0.01$, Kontrol grubuna (14. gün) Göre Anlamlı Farklılık ^{ééé} $p<0.001$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Sıcak plaka (55°C) testine ilişkin bulgular

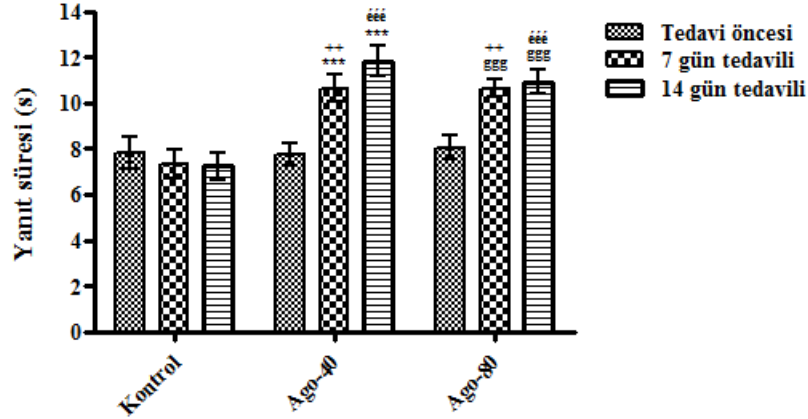
Normoglisemik sıçanlara 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarında uygulanan agomelatin'in, termal ağrılı uyarana karşı akut antinosiseptif etkinliği Şekil 5'de gösterilmiştir [F (5,47)=43.22, $p<0.001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, agomelatin'in (40 ve 80 mg.kg⁻¹) 55°C sıcak plaka testi için hesaplanan %MPE değerlerini, kontrol grubunun %MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur. Referans ilaç olarak kullanılan morfin'in (10 mg.kg⁻¹) akut uygulaması da, beklendiği gibi, %MPE değerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur. Diğer yandan, nalokson ön-uygulaması, gerek morfinin, gerekse 40 mg.kg⁻¹ agomelatin'in %MPE değerlerinde neden olduğu artışı ortadan kaldırmıştır (Şekil 5).

7 ve 14 gün süre ile her gün düzenli olarak 40 ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanan normoglisemik sıçanların 55°C sıcak plaka testinde ölçülen reaksiyon süreleri Şekil 6'de gösterilmiştir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların reaksiyon süreleri üzerinde zaman faktörünün [F (4,42)= 37.38, $p<0.001$] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavi faktörü de etkili bulunmuştur [F (4,42)=7.95, $p<0.01$]. Tedavi ile zaman arasında da anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (4,42)=16.59, $p<0.001$].

Çift yönlü tekrarlı varyans analizini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testi sonuçları ise 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarda subakut olarak uygulanan agomelatin'in, reaksiyon sürelerini kontrol değerlerine göre anlamlı biçimde arttırdığını ortaya koymuştur. Reaksiyon sürelerindeki artış açısından 7 ve 14 günlük uygulamalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 6).



Şekil 5. Serum Fizyolojik (Kontrol), Morfin (Mor, 10 mg.kg⁻¹), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80) Uygulanmış Normoglisemik Sıçan Gruplarının Sıcak Plaka Testinde Ölçülen %MPE Değerleri, Kontrolle Göre Anlamli Farklılık *** $p<0.001$; Morfine Göre Anlamli Farklılık $\xi p<0.05$, $\xi\xi p<0.01$, $\xi\xi\xi p<0.001$, Ago-40 grubuna göre anlamli farklılık $^{www}p<0.001$, Tek Yönlü Varyans Analizi, Takiben Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.



Şekil 6. 7 ve 14 Gün Süre ile Serum Fizyolojik (Kontrol), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80) Uygulanmış Normoglisemik Sıçan Gruplarının Sıcak Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri, Ago-40 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamli Farklılık *** $p<0.001$; Ago-80 Grubunda Tedavi Öncesi Ölçümlere Göre Anlamli Farklılık $^{ggg}p<0.001$; ; Kontrol grubuna (7. gün) Göre Anlamli Farklılık $^{++}p<0.01$, Kontrol grubuna (14. gün) Göre Anlamli Farklılık $^{eee}p<0.001$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Bu çalışmada kuyruk sıkıştırma testinden elde edilen bulgular 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarda akut ve subakut olarak uygulanan agomelatin'in, sıçanların yanıt sürelerinde SF uygulanan kontrol hayvanlarına göre anlamli bir artışa neden olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 3, 4). Kuyruk sıkıştırma testlerinde uygulanan nosiseptif uyarın mekanik nitelikli olduğundan, agomelatin'in bu testte gösterdiği antinosiseptif etki bu ilacın mekanik ağrılı uyarının taşıdığı nöronal yollar üzerine etki gösterdiğine

işaret etmektedir. Diğer yandan, kuyruk sıkıştırma testlerinin daha ziyade spinal düzeydeki nosiseptif iletim ile ilişkili olduğu (Wong ve ark., 1994; Gabra ve Sirois, 2003) göz önünde bulundurulduğunda, kuyruk sıkıştırma testinin sonuçlarının agomelatin'in spinal düzeydeki antinosiseptif etkisine işaret ettiği söylenebilir.

Sıcak plaka testinden elde edilen bulgular da yine 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarda akut ve subakut olarak uygulanan agomelatin'in, sıçanların yanıt sürelerinde SF uygulanan kontrol hayvanlarına göre anlamlı bir artışa neden olduğunu ortaya koymuştur (**Şekil 5, 6**). Kuyruk sıkıştırma testinden farklı olarak, sıcak plaka testlerinde uygulanan nosiseptif uyaran termal nitelikli olduğundan, agomelatin'in bu testte gösterdiği antinosiseptif etki bu ilacın termal ağırlı uyaranın taşındığı nöronal yollar üzerine etki gösterdiğine işaret etmektedir. Diğer yandan, sıcak plaka testlerinin daha ziyade supraspinal düzeydeki nosiseptif iletim ile ilişkili olduğu (Wong ve ark., 1994; Gabra ve Sirois, 2003) göz önünde bulundurulduğunda, bu testte elde edilen sonuçların agomelatin'in supraspinal düzeydeki antinosiseptif etkisine işaret ettiği söylenebilir.

Agomelatin'in her iki akut nosisepsiyon testinde de antinosiseptif etki gösterdiğinin belirlenmesinden sonra, söz konusu etkinin opioid mekanizmalar ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla, non selektif opioid reseptör antagonisti bir madde olan nalokson ile antagonizma çalışması yapılmıştır.

Nalokson (1 mg.kg⁻¹) ön uygulamasının, hem kuyruk sıkıştırma (**Şekil 3**) hem de sıcak plaka (**Şekil 5**) testlerinde agomelatin'in 40 mg.kg⁻¹ dozunun akut uygulanması ile ortaya çıkan antinosiseptif etkiyi ortadan kaldırdığı belirlenmiştir. Nalokson'un agomelatin'in antinosiseptif etkisini antagonize etmiş olması, agomelatin'in akut antinosiseptif etkisinde opioid mekanizmaların rol oynadığına işaret etmektedir. Bu etki agomelatin'in opioid reseptör alttıpleri üzerine doğrudan etkinlik göstermesi ile ilişkili olabileceği gibi, endojen opioidlerin salıverilmesini ya da etkinliğini artırması ile de ilişkili olabilir. Detaylı mekanistik çalışmalar ile agomelatin'in opioid sistemle ilişkisini kesin olarak aydınlatmak mümkün olacaktır.

Agomelatin'in 7 ve 14 gün süre ile uygulandığı subakut çalışmaların sonuçları da, bu ilacın tekrarlı uygulamalarının hem mekanik (**Şekil 4**) hem de termal (**Şekil 6**) uyarana karşı güçlü antinosiseptif etkinlik gösterdiği bulgusunu desteklemiştir. Bu çalışmalarda ilacın 40 mg.kg⁻¹ dozu ile 80 mg.kg⁻¹ dozu arasında antinosiseptif etki açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, 14 günlük uygulama ile elde edilen yanıt 7 günlük uygulamadan farklı bulunmamıştır. Bu durum, ilaca tekrarlı uygulamalarda ilaca karşı tolerans gelişmediğini göstermesi açısından önemlidir.

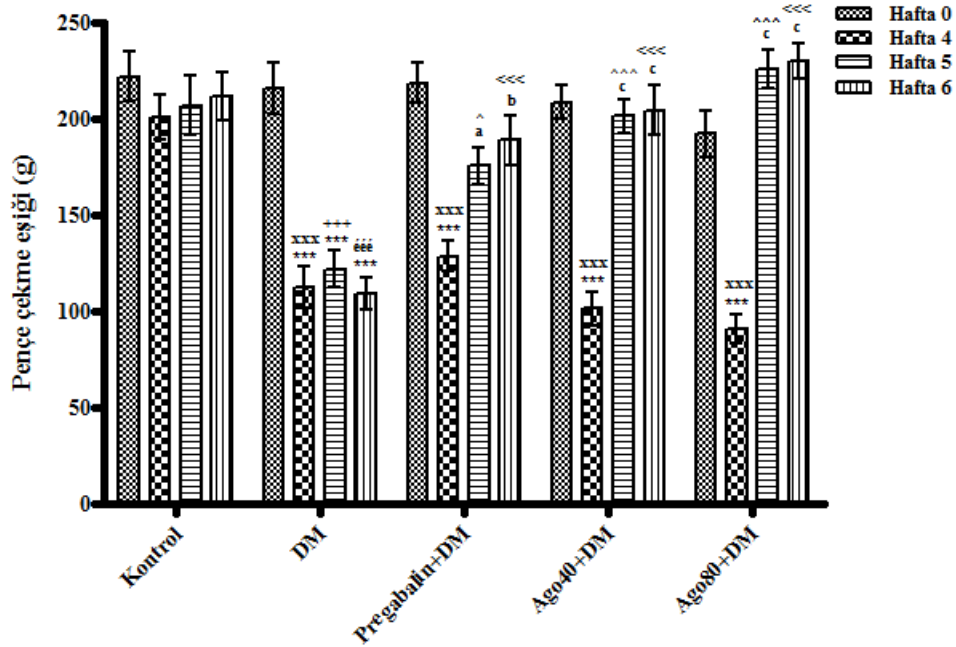
Nöropatik ağrı deneylerine ilişkin bulgular

Randal-Sellito testine ilişkin bulgular

Şekil 7, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak agomelatin (40 ve 80 mg.kg⁻¹) ve pregabalin (10 mg.kg⁻¹) uygulanan diyabetik sıçanların Randal-Sellito testinde mekanik ağırlı uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12, 105)=14.23, p<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,

105)=66.71, $p<0.001$] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12, 105)=11.28, $p<0.001$].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 mg.kg⁻¹ pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (Ago-80+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen pençe çekme eşik değerlerinin, 0. haftada ölçülen pençe çekme eşik değerlerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir. Bu sonuç, oluşturulan deneysel diyabet modelinde hedeflenen mekanik hiperaljezinin geliştiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 7. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Randal-Sellito Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşik Değerleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık *** $p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0.05$ ^b $p<0.01$, ^c $p<0.001$; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx} $p<0.001$; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ⁺⁺⁺ $p<0.001$; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{ééé} $p<0.001$; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık [^] $p<0.05$, ^{^^} $p<0.001$; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{<<<} $p<0.001$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Diyabetik sıçanlarda pençe çekme eşik değerlerinde görülen azalma, diğer bir ifade ile mekanik hiperaljezik yanıt, agomelatin'in 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarının 7 ve 14 günlük uygulamaları ile anlamlı ölçüde artarak kontrol hayvanlarının seviyesine ulaşmıştır. Referans ilaç olan pregabalin'in 7 ve 14 günlük subakut uygulamaları da, beklediği gibi diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan pençe çekme eşik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır (Şekil 7).

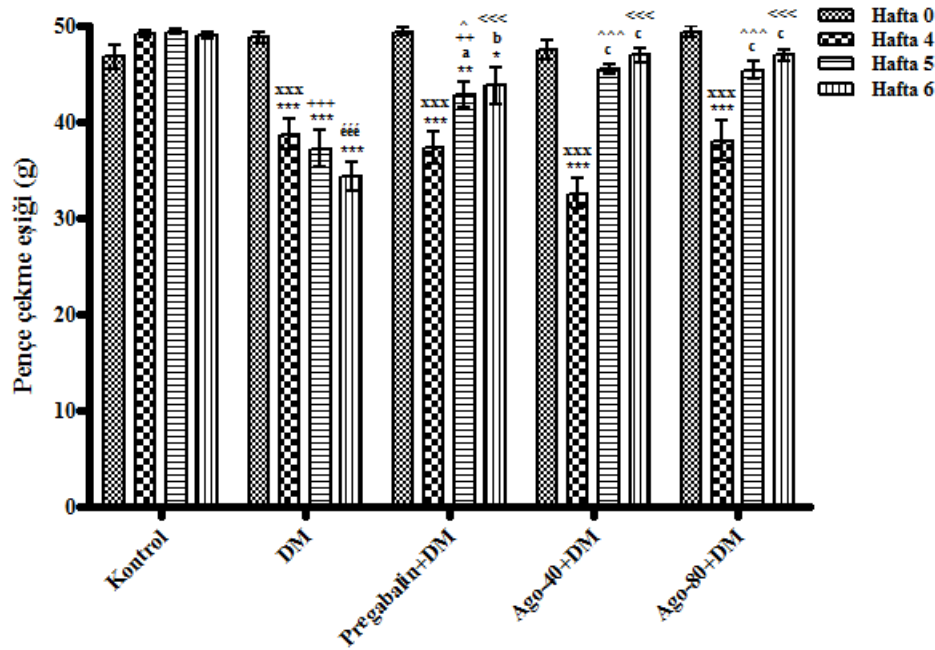
Agomelatin'in her iki dozu da diyabetik sıçanlarda azalmış olan pençe çekme eşiklerini, sağlıklı sıçanların pençe çekme eşik seviyelerine kadar düzeltmiştir.

Agomelatin, pençe çekme eşik değerlerini düzeltmekte referans ilaç pregabalin (10 mg.kg⁻¹) kadar etkili bulunmuştur. Diğer yandan, agomelatin dozunun 80 mg.kg⁻¹'a artırılması etkide ilave bir artışa neden olmamıştır (Şekil 7).

Subakut ağrı testlerine benzer biçimde, agomelatin'in 14 günlük uygulaması 7 günlük uygulamadan daha güçlü bir etkiye neden olmamıştır.

Dinamik plantar testine ilişkin bulgular

Şekil 8, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak agomelatin (40 ve 80 mg.kg⁻¹) ve pregabalin (10 mg.kg⁻¹) uygulanan diyabetik sıçanların dinamik plantar testte mekanik uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,105)=27.29, $p<0.001$] hem de zaman faktörünün [F (12,105)=49.98, $p<0.001$] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,105)=12.14, $p<0.001$].



Şekil 8. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Dinamik Plantar Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşik Değerleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^{***}p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $^ap<0.05$, $^bp<0.01$, $^cp<0.001$; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{xxx}p<0.001$; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{++}p<0.01$, $^{+++}p<0.001$; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{eee}p<0.001$; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{\wedge}p<0.05$, $^{\wedge\wedge}p<0.001$; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık $^{<<<}p<0.001$. Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 mg.kg⁻¹ pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet

(Ago-80+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada dinamik plantar cihazı ile ölçülen pençe çekme eşik değerlerinin, 0. haftada ölçülen pençe çekme eşik değerlerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir. Bu sonuç, oluşturulan deneysel diyabet modelinde hedeflenen mekanik allodininin geliştiğini ortaya koymaktadır.

Diyabetik sıçanlarda pençe çekme eşik değerlerinde görülen söz konusu azalma, diğer bir ifade ile mekanik allodini, agomelatin'in 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarının 7 ve 14 günlük uygulamaları ile anlamlı ölçüde düzelmiştir. Referans ilaç olan pregabalin'in 7 ve 14 günlük subakut uygulamaları da, beklendiği gibi diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan pençe çekme eşik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır (**Şekil 8**).

Agomelatin'in her iki dozu da diyabetik sıçanlarda azalmış olan pençe çekme eşiklerini, sağlıklı sıçanların pençe çekme eşik seviyelerine kadar düzeltmiştir. Agomelatin, pençe çekme eşik değerlerini düzeltmekte referans ilaç pregabalin (10 mg.kg⁻¹) kadar etkili bulunmuştur. Diğer yandan, agomelatin dozunun 80 mg.kg⁻¹'a artırılması etkide ilave bir artışa neden olmamıştır (**Şekil 8**).

Subakut ağrı testlerine benzer biçimde agomelatin'in 14 günlük uygulaması 7 günlük uygulamadan daha güçlü bir etkiye neden olmamıştır.

Bu tez çalışmasında Randal-Sellito ve Dinamik plantar aesthesiometer cihazları, mekanik ağırlı uyararı taşıyan yolaklarda diyabete bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikleri değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. **Şekil 7 ve 8**'de gösterildiği gibi her iki testin sonuçları da sıçanların pençe çekme eşik değerlerinde anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar bu çalışmada kullanılan diyabetik hayvanlarda sırasıyla mekanik hiperaljeziyi ve mekanik allodini geliştiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, PDN'ye bağlı olarak mekanik hiperaljezi ve mekanik allodini gelişimini rapor eden önceki çalışmaları desteklemektedir (Beyreuther ve ark., 2007; Bordet ve ark., 2008; Cegielska-Perun ve ark., 2012; Chauhan ve ark., 2012., Doğrul ve ark., 2004; Li ve ark., 2005a, Li ve ark., 2005b; Romanovsky ve ark., 2004, Romanovsky ve ark., 2006; Suzuki ve ark., 2002a)

PDN'ye bağlı mekanik hiperaljezinin gelişiminden sorumlu tutulan bazı mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir (Can, 2007; Üçel, 2013),

1. Duyusal C liflerinde mekanik uyarana karşı duyarlılıkta ve ileti hızında artış (Chen ve Levine, 2001),
2. Primer duyuşal A δ ve A β liflerinin uyarı eşiklerinde azalma ve ektopik deşarjlar (Khan ve ark., 2002; Suzuki ve ark., 2002a),
3. Derideki mekanoseptörlerin duyarlılığında artış (Suzuki ve ark., 2002a; Suzuki ve ark., 2002b),
4. Dorsal kök gangliyonu nöronlarında Ca⁺² sinyallemede ve spontan elektrofizyolojik aktivitede artış (Hall ve ark., 1995; Hall ve ark., 1996; Pertovaara ve ark., 2001; Voitenko ve ark., 1999; Voitenko ve ark., 2000),

5. Medulla spinalis'de glutamat ve P maddesi salımında görülen artışlar (Chen ve Pan, 2002; Dougherty ve ark., 1992; Dougherty ve Willis 1991; Kamei ve ark., 1994),
6. Medulla spinalis'de ağrı iletimini baskı altında tutan inhibitör mekanizmalarda zayıflama (Malcangio ve Tomlinson, 1998),
7. Medulla spinalis'de TLR4 (Toll benzeri reseptör 4) mRNA'sının ekspresyonunda artış (Yan ve ark., 2012),
8. Spinotalamik yolağın nöronlarında duyarlılık artışı ve reseptör alanlarında genişleme (Chen ve Pan, 2002),
9. Dorsolateral periakvaduktal grey'de nitrik oksit sentezinde artış (Jang ve ark., 2003).

PDN'ye bağlı taktıl allodininin gelişimine ilişkin olarak da bazı mekanizmalar önerilmiştir. Diyabette C liflerinin kaybı ile birlikte, A β liflerinin dallanarak C lifleri ile patolojik sinaptik bağlantılar yaptığı ve oluşan bu yeni sinapslardan eksitator nörotransmitterlerin salındığı gösterilmiştir (Woolf ve ark., 1995). Bu bağlantılar nedeniyle, normal koşullarda dokunma duyusunu ileten ama ağrı ile ilişkili olmayan A β liflerinin ağrı duyusu ilişkili hale geldiği; hafif bir dokunmanın ağrı stimulusu yarattığı ve taktıl allodininin da bu mekanizma ile geliştiği ileri sürülmüştür (Kapur, 2003; Can, 2007).

Diyabette medulla spinalis'de RhoA/ROCK (Ras homolog gen ailesi, üye A/ Rho kinaz) yolağının aktivasyonunun da mekanik allodini gelişimi ile ilgili olduğu rapor edilmiştir (Ohsawa ve ark., 2011; Üçel, 2013).

Hargreave's (Plantar Test) testine ilişkin bulgular

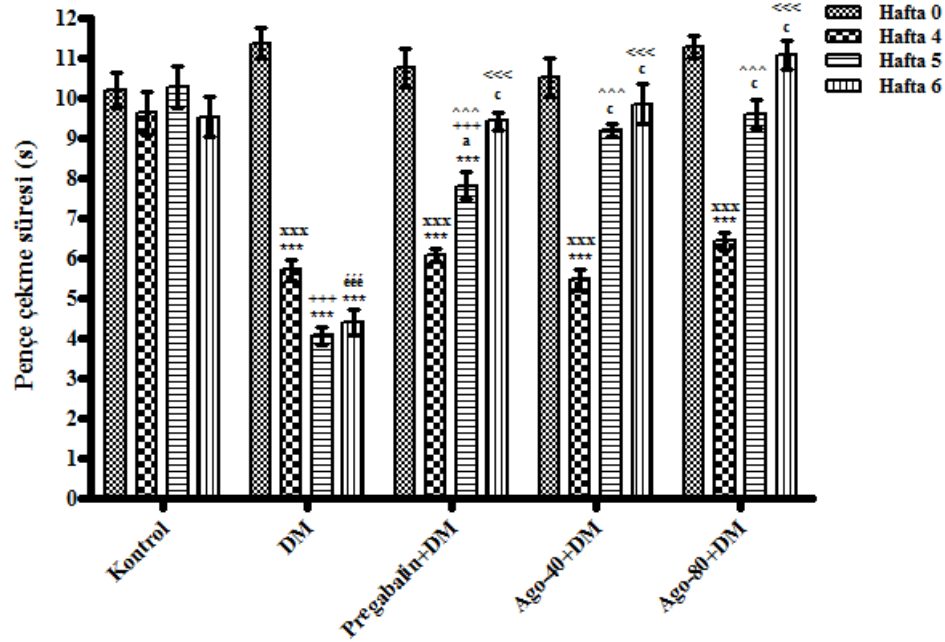
Şekil 9, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak agomelatin (40 ve 80 mg.kg⁻¹) ve pregabalin (10 mg.kg⁻¹) uygulanan diyabetik sıçanların plantar testte termal ağrılı uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,105)=63.43, $p<0.001$] hem de zaman faktörünün [F (12,105)=103.5, $p<0.001$] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,105)=19.16, $p<0.001$].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 mg.kg⁻¹ pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (Ago-80+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada plantar test cihazı ile ölçülen pençe çekme sürelerinin, 0. haftada ölçülen pençe çekme süresi değerlerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir.

Diyabetik sıçanlarda pençe çekme sürelerinde görülen söz konusu azalma, agomelatin'in 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarının 7 ve 14 günlük uygulamaları ile anlamlı ölçüde artmıştır. Referans ilaç olan pregabalin'in 7 ve 14 günlük subakut uygulamaları

da, beklendiği gibi diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan pençe çekme sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır (Şekil 9).

Agomelatin'in her iki dozu da diyabetik sıçanlarda azalmış olan pençe çekme sürelerini, sağlıklı sıçanların pençe çekme sürelerinin seviyelerine kadar düzeltmiştir. Agomelatin, pençe çekme sürelerini düzeltmekte en az referans ilaç pregabalin (10 mg.kg⁻¹) kadar etkili bulunmuştur. Diğer yandan, agomelatin dozunun 80 mg.kg⁻¹'a artırılması etkide istatistiksel olarak anlamlı bir ek artışa neden olmamıştır (Şekil 9).



Şekil 9. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Plantar Testte Ölçülen Pençe Çekme Süreleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık *** $p<0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0.05$, ^c $p<0.001$; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{xxx} $p<0.001$; 5. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ⁺⁺⁺ $p<0.001$; 6. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{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, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Agomelatin'in 80 mg.kg⁻¹ dozunun 14 günlük uygulaması, 7 günlük uygulamadan daha güçlü bir etkiye neden olmuş gibi görünmekle birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

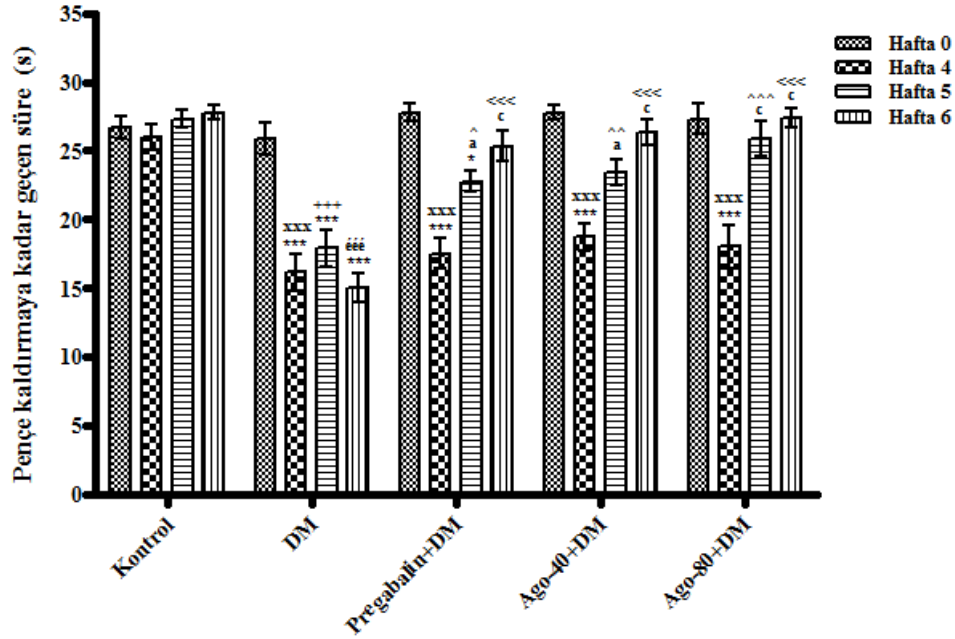
Soğuk plaka (4°C) testine ilişkin bulgular

Şekil 10, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak agomelatin (40 ve 80 mg.kg⁻¹) ve pregabalin (10 mg.kg⁻¹) uygulanan diyabetik sıçanların soğuk plaka testinde termal ağrılı uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,105)=33.5, $p<0.001$] hem de zaman faktörünün [F (12,105)=51.31,

$p < 0.001$] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12, 105)=6.73, $p < 0.001$].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 mg.kg⁻¹ pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (Ago-80+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada soğuk plaka test cihazı ile ölçülen “pençe kaldırmaya kadar geçen süre”lerinin 0. haftada ölçülen pençe çekme sürelerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir.

Diyabetik sıçanlarda “pençe kaldırmaya kadar geçen süre”lerde görülen söz konusu azalma, agomelatin’in 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarının 7 ve 14 günlük uygulamaları ile anlamlı ölçüde artmıştır. Referans ilaç olan pregabalin’in 7 ve 14 günlük subakut uygulamaları da, beklendiği gibi diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan “pençe kaldırmaya kadar geçen süre”lerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır (Şekil 10).



Şekil 10. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Soğuk Plaka Testinde Ölçülen İlk Pençe Kaldırma Süreleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0.05$, ^c $p < 0.001$; 4. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{xxx} $p < 0.001$; 5. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ⁺⁺⁺ $p < 0.001$; 6. Hafta Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{ééé} $p < 0.001$; 5. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık [^] $p < 0.05$, ^{^^} $p < 0.01$, ^{^^^} $p < 0.001$; 6. Hafta DM Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^{<<<} $p < 0.001$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

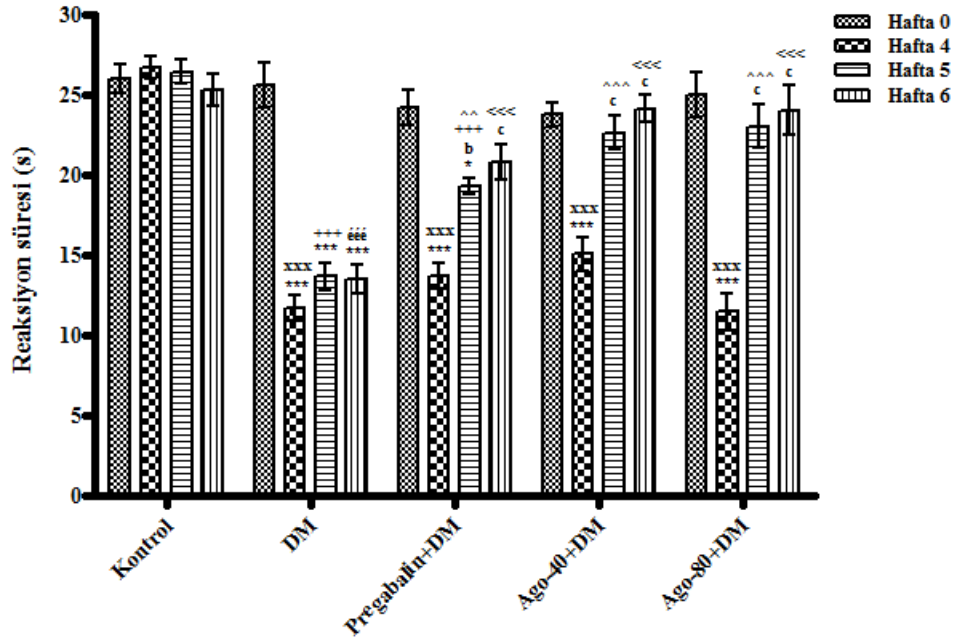
Agomelatin’in her iki dozu da diyabetik sıçanlarda azalmış olan “pençe kaldırmaya kadar geçen süre”leri, sağlıklı sıçanların seviyelerine kadar düzeltmiştir. Agomelatin, pençe “pençe kaldırmaya kadar geçen süre”yi düzeltmekte referans ilaç pregabalin (10 mg.kg⁻¹) kadar etkili bulunmuştur. Diğer yandan, agomelatin dozunun 80 mg.kg⁻¹’a

artırılması etkide istatistiksel olarak anlamlı ilave bir artışa neden olmamıştır (Şekil 10).

Subakut ağrı testlerine benzer biçimde agomelatin'in 14 günlük uygulaması 7 günlük uygulamadan daha güçlü bir etkiye neden olmamıştır.

İlık plaka (38°C) testine ilişkin bulgular

Şekil 11, 7 ve 14 gün boyunca her gün düzenli olarak agomelatin (40 ve 80 mg.kg⁻¹) ve pregabalin (10 mg.kg⁻¹) uygulanan diyabetik sıçanların ılık plaka testinde termal uyarana karşı verdikleri yanıtların değişimini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların bu testte verdikleri yanıtın üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,105)=47.64, p<0.001] hem de zaman faktörünün [F (12,105)=67.48, p<0.001] etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (12,105)=10.75, p<0.001].



Şekil 11. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların İlık Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık *p<0.05, ***p<0.001; 4. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0.01, ^cp<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<0.01, ^{^^^}p<0.001; 6. hafta DM grubuna göre Anlamlı Farklılık ^{<<<}p<0.001, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, diyabet (DM), 10 mg.kg⁻¹ pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (Ago-80+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada

ılık plaka test cihazı ile ölçülen reaksiyon sürelerinin, 0. haftada ölçülen reaksiyon sürelerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir.

Diyabetik sıçanlarda reaksiyon süresinde görülen söz konusu azalma, agomelatin'in 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarının 7 ve 14 günlük uygulamaları ile anlamlı ölçüde artmıştır. Referans ilaç olan pregabalin'in 7 ve 14 günlük subakut uygulamaları da, beklendiği gibi diyabetik sıçanların 4. haftada azalmış olan reaksiyon sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır (**Şekil 10**).

Agomelatin'in her iki dozu da diyabetik sıçanlarda azalmış olan "reaksiyon sürelerini, sağlıklı sıçanların seviyelerine kadar düzeltmiştir. Agomelatin, reaksiyon süresini düzeltmekte referans ilaç pregabalin (10 mg.kg⁻¹) kadar etkili bulunmuştur. Diğer yandan, agomelatin dozunun 80 mg.kg⁻¹'a artırılması etkide istatistiksel olarak anlamlı ilave bir artışa neden olmamıştır (**Şekil 10**).

Subakut ağrı testlerine benzer biçimde agomelatin'in 14 günlük uygulaması 7 günlük uygulamadan daha güçlü bir etkiye neden olmamıştır.

Bu tez çalışmasında plantar test, soğuk plaka (4°C) ve ılık plaka (38°C) cihazları, termal ağrılı uyarı taşıyan yolaklarda diyabete bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikleri değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.

Diyabetik hayvanlarda, STZ enjeksiyonunu izleyen 4., 5. ve 6. haftalarda plantar testte ölçülen pençe çekme süreleri'nin (**Şekil 8**) soğuk plaka testinde ölçülen "pençe kaldırmaya kadar geçen süreler"nin (**Şekil 9**) ve ılık plaka testinde ölçülen reaksiyon süreleri'nin (**Şekil 10**) sağlıklı hayvanlara göre anlamlı biçimde azaldığı görülmüştür. Plantar testte ve soğuk plaka testinde elde edilen bulgular bu çalışmada kullanılan diyabetik sıçanlarda hayvanlarda termal hiperaljezi geliştiğine işaret etmektedir. Diğer yandan, ılık plaka test bulguları ise termal allodini geliştiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, PDN'ye bağlı olarak termal hiperaljezi (Beyreuther ve ark., 2007; Chauhan ve ark., 2012; Courteix ve ark., 1993; Lee ve McCarty, 1992; Ohsawa ve ark., 2011; Ohsawa ve Kamei, 1999a; Ohsawa ve Kamei, 1999b) ve termal allodini (Beyreuther ve ark., 2007; Bordet ve ark., 2008; Ohsawa ve Kamei, 1999a; Ohsawa ve Kamei, 1999b) gelişimini rapor eden önceki çalışmaları desteklemektedir. Diğer bazı raporlar ise diyabetin termal hipoaljeziye neden olduğunu öne sürmektedir (Apfel ve ark., 1994; Calcutt ve ark., 2003; Kotla ve ark., 1996).

Son dönemlerde yapılan çalışmalar, diyabetik modellerde "termal hiperaljezi" ya da "termal hipoaljezi" gelişiminin diyabet süresi ile ilişkili olabileceğine dikkati çekmektedir. Termal nosiseptif uyarana karşı oluşan yanıtın düzenli olarak izlendiği bazı çalışmalarda, diyabetin ilk haftalarında duyarlılıkta artış ve termal hiperaljezi; ilerleyen haftalarında ise duyarsızlaşma ve termal hipoaljezi geliştiği gösterilmiştir (Calcutt ve ark., 2004; Can ve ark., 2011a; Kotla ve ark., 1996; Ulugol ve ark., 2012).

PDN'ye bağlı termal hiperaljezinin gelişiminden sorumlu tutulan bazı mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir (Can, 2007; Üçel, 2013),

1. Küçük miyelinli A δ ve miyelinsiz C-liflerinde hiperglisemi ile ilişkili olarak meydana gelen hasar (Kapur, 2003)

2. Duyusal C liflerinde sensitizasyon, artan ateşleme yeteneği ve ileti hızında artış (Burchiel ve ark., 1985; Chen ve Levine, 2001; Chen ve Levine, 2003)
3. DRG nöronlarında Ca²⁺ sinyallemede artış (Hall ve ark., 1995; Hall ve ark., 1996; Voitenko ve ark., 1999; Voitenko ve ark., 2000)
4. Nav1.7 ve p-ERK1/2 ekspresyonunda artış (Zhang ve ark., 2013)
5. Medulla spinalis’de TLR4 mRNA’sının ekspresyonunda artış (Yan ve ark., 2012)
6. Spinal RhoA/ROCK yolağının aktivasyonu (Ohsawa ve ark., 2011)

Bu tez çalışmasında, nöropatik ağrı deneylerinden elde edilen bulgular agomelatin’in hem mekanik hem de termal uyarın ile oluşturulan hiperalejiyi ve allodiniyi başarılı biçimde tedavi ettiğini ortaya koymuştur. Agomelatin, diyabetik sıçanlarda periferik nöropatiye bağlı olarak gelişen ağrıyı, sağlıklı hayvanların kontrol değerlerine ulaşacak ölçüde düzeltmiştir. Antihiperalejik ve antiallodinik etki açısından, agomelatin’in pregabalin kadar güçlü olduğunun altını çizmek gerekir. Agomelatin’in diyabetik nöropatik ağrı üzerindeki güçlü terapötik etkinliği ilk kez bu tez çalışması ile ortaya konulmuştur.

Altı çizilmesi gereken diğer bir nokta ise, agomelatin’in antihiperalejik ve antiallodinik etkilerini, deney hayvanlarında antidepresan etkinin görüldüğü 40 mg.kg⁻¹ dozda göstermiş olmasıdır. Dozun artırılmasının etkiyi artırmamış olması, 40 mg.kg⁻¹’in tavan doz olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, agomelatin’in nöropatik ağrıdaki terapötik etkinliği ile ilişkili olarak daha düşük ve daha yüksek dozların denendiği ek çalışmaların yapılmasının yararlı olacağına inanılmaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları, agomelatin’in fibromiyaji gibi nöropatik ağrı sendromlarını başarı ile tedavi ettiğine ilişkin önceki çalışmaları destekler özelliktedir (Bruno ve ark., 2013; Calandre ve ark., 2014).

Melatonerjik agonist (Audinot ve ark., 2003) ve serotonin 5-HT_{2C} reseptör antagonisti (Millan ve ark., 2003; 2011) etkinlik gösteren bir ilaç olan agomelatin’in monoaminerjik nöronal aktiviteyi direkt ve indirekt yollarla etkilediği ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada, 2 günlük agomelatin uygulaması sonucunda, ventral tegmental alandaki (VTA) dopaminerjik aktivitenin ve *Locus coeruleus* (LC)’daki noradrenerjik nöronların ateşleme oranının arttığı ancak, dorsal rafe çekirdeği (DRN)’nde serotonerjik nöronlarda ateşleme aktivitesinin değişmediği bildirilmiştir. 14 günlük uygulamada ise; VTA’daki dopaminerjik aktivitenin artması ile birlikte, DRN’deki serotonerjik nöronlarda ateşleme oranının da D₂-reseptörlerine bağımlı bir mekanizma ile arttığı rapor edilmiştir. Agomelatin’in artan dozlarda akut olarak uygulanmasının ardından LC’nin noradrenerjik nöronlarında ateşleme oranının arttığını gösteren bulgular elektrofizyoloji çalışmaları tarafından da desteklenmektedir (Chenu ve ark., 2013; Millan ve ark., 2003).

Genel bilgi olarak, agomelatin’in beyinde serotonin seviyesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı kabul edilmektedir (RxMediaPharma®, 2014). Ancak, bu ilacın frontokortikal alanda ekstraselüler dopamin ve noradrenalin seviyelerini

arttırdığı mikrodializ çalışmaları ile gösterilmiştir. Söz konusu nörotransmitterin seviyelerinde agomelatin tarafından oluşturulan artışın, melatonin uygulaması ile oluşmadığı ve melatonin reseptör antagonisti S22153 tarafından da geri döndürülemediği rapor edilmiştir (Millan ve ark., 2003). Diğer yandan, serbest dolaşan hayvan sisteminde sıçan beyininden yapılan bir mikrodializ çalışmasında, 5-HT_{2C} reseptör antagonistlerinin prefrontal kortekste ekstraselüler noradrenalin ve dopamin düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir (Gobert ve ark., 2000). Bu bilgilerden hareketle, agomelatin'in ekstraselüler dopamin ve noradrenalin seviyeleri üzerine olan etkinliğinin melatonerjik aktivitesi ile değil, 5-HT_{2C} reseptör antagonist etkinliği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Gobert ve ark., 2000; Millan ve ark., 2003). Konu ile ilgili bir başka çalışmada da, serbest dolaşan hayvan sisteminde sıçanlara uygulanan akut agomelatin'in, dorsal hipokampusta ekstraselüler noradrenalin düzeylerinde doza bağımlı bir artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Millan ve ark., 2005). Bu bulgulardan hareketle, agomelatin'in 5-HT_{2C} reseptörlerini antagonize ederek, noradrenalin ve dopamin salınımı üzerine disinhibitör etki gösterdiği ve böylece bu nörotransmitterlerin santral sinir sistemi (SSS)'ndeki düzeylerini artırdığı sonucuna varılmıştır. Bu etkilerinden dolayı agomelatin zaman zaman "noradrenalin–dopamin disinhibitörü" olarak da sınıflandırılmaktadır.

Beyinde serotonin ya da noradrenalin miktarını artıran ilaçların, ağrının inisiyasyonunu supraspinal inhibitör yollarını etkileyerek analjezik etki gösterebildiği bilinmektedir. Trisiklik antidepressanlar başta olmak üzere pek çok ilacın supraspinal yollarda monoaminerjik nörotransmisyonu artırarak analjezik etki gösterdiği bilinmektedir (Berrocoso ve Mico, 2007; Mattia ve ark., 2002; Mico ve ark., 2006).

Bu bilgilerden hareketle, agomelatin'in bu çalışmada ortaya konulan antinosiseptif etkinliğinin beyinde noradrenerjik nörotransmisyonu artırması ile ilişkili olması olasıdır. Bu olasılığı incelemek için, agomelatin'in akut antinosiseptif etkisinin ve nöropatik ağrı üzerindeki terapötik etkinliğinin, alfa metil para tirozin gibi noradrenalin depleksiyonu yapan bir ilaç varlığında geri dönüp dönmediğinin araştırılması yararlı olabilir.

Diğer yandan, diyabetik nöropatinin patogenezinde de söz edildiği üzere, kronik hipergliseminin sinirlerin onarımını ve rejenerasyonunu düzenleyen nörotrofik peptitlerin (sinir büyüme faktörü, beyin nörotrofik faktörü, nörotrofin-3, insülin benzeri büyüme faktörleri, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi) kaybına yol açtığı böylece periferik sinir onarımının bozulduğu bilinmektedir (Stevens ve ark., 1995; Tonyukuk Gedik ve Demir, 2008). Agomelatin ile yapılan çeşitli çalışmalarda, bu ilacın söz konusu nörotrofik faktörlerden bazılarının seviyelerini artırdığı belirlenmiştir. Örneğin, agomelatin'in beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)'ün SSS'deki seviyesini modüle edildiği rapor edilmiştir (Choi ve ark., 2010; Cunha ve ark., 2010). Akut agomelatin uygulamasının prefrontal kortekste BDNF mRNA ekspresyonlarını artırdığı gösterilmiş ve bu artışın melatonerjik MT₁/MT₂ ve serotonerjik 5-HT_{2C} reseptörleri arasında işlevsel bir etkileşim aracılığıyla gerçekleşebileceği ileri sürülmüştür (Molteni ve ark., 2010). Bir başka çalışmada, 21 günlük agomelatin tedavisinin ardından hipokampusta BDNF seviyelerinin arttığı

gözlenmiştir (Soumier ve ark., 2009). Benzer biçimde, kronik agomelatin tedavisinin glukokortikoid reseptörleri hasarlanmış transgenik farelerin hipokampuslarında azalmış BDNF mRNA ekspresyonlarını artırdığı gösterilmiştir (Paizanis ve ark., 2010).

Calabrese ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir başka çalışmada ise, kronik agomelatin uygulamasının hipokampal ve kortikal alanlarda adaptif değişikliklere yol açtığı ve BDNF'in yanı sıra ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) seviyelerini de yükselttiği rapor edilmiştir (Calabrese ve ark., 2011). Agomelatin'in, sinaptik plastisitede önemli rol oynadığı bilinen nöral hücre adhezyon molekülü (NCAM)'nün hipokampal seviyesinde de artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Conboy ve ark., 2009).

Bu bilgilerden hareketle, agomelatin'in diyabette azalan nörotrofik faktörlerin seviyelerini artırarak, bu çalışmada diyabete bağlı olarak gelişen hiperaljezinin ve allodininin düzelmesine katkıda bulunmuş olması da olası görünmektedir.

Bu çalışmada, agomelatin'in antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerine ilişkin olası mekanizmalar, bu ilacın henüz kısıtlı olarak bilinen farmakolojik etkilerinden yola çıkılarak tartışılmıştır. Diğer yandan, agomelatin'in vücudun fizyolojik süreçlerini hangi mekanizmalar ile etkilediği açığa kavuşturulduğunda, diyabetik nöropati ve bununla ilişkili ağrı üzerindeki olumlu etkilerin altında yatan mekanizmalar da netlik kazanacaktır.

Bu tez çalışmasında, agomelatin'in güçlü antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerin opioid mekanizmalar ile ilişkili olup olmadığının da araştırılması planlanmış ve bu amaçla non-selektif opioid reseptör antagonisti nalokson ile mekanistik bir çalışma yapılmıştır.

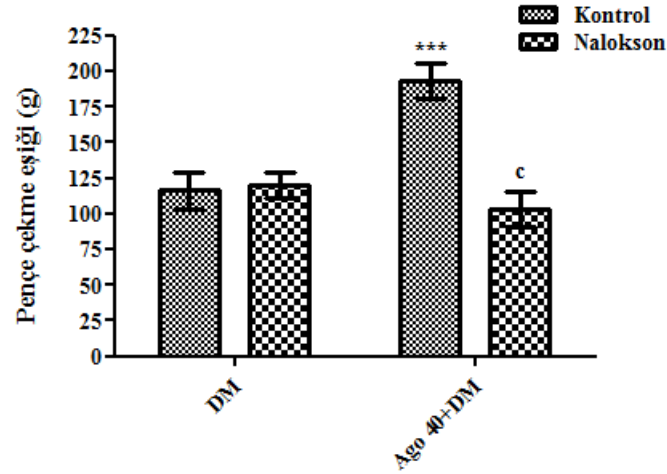
Antagonizma çalışmalarına ilişkin bulgular

Randal-Sellito testine ilişkin bulgular

Şekil 12, diyabetik sıçanlarda, 14 gün süre ile 40 mg.kg⁻¹ agomelatin tedavisi ile düzelen mekanik hiperaljezik yanıtlar üzerine nalokson uygulamasının etkilerini göstermektedir.

Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (1,28)= 6.713, $p<0.05$] hem de antagonist faktörünün [F (1,28)= 13.74, $p<0.001$] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 16.40, $p<0.001$].

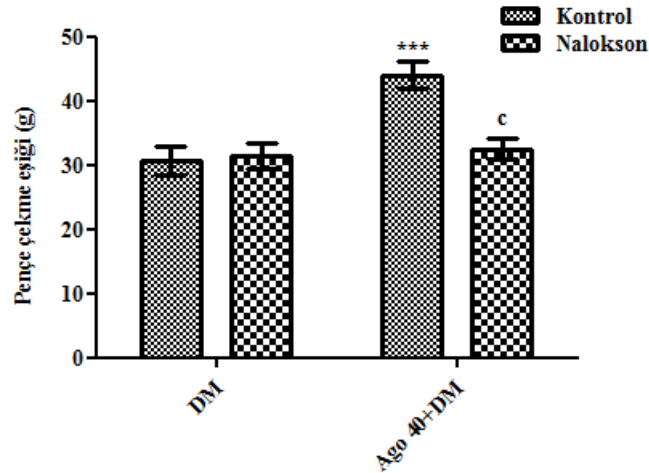
Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, nalokson uygulamasının agomelatin'in diyabetik sıçanlarda ortaya çıkan mekanik hiperaljeziyi tedavi edici etkisini ortadan kaldırdığını ($p<0.001$) göstermiştir (**Şekil 12**).



Şekil 12. Nalokson (1 mg.kg⁻¹) uygulamasının agomelatin (40 mg.kg⁻¹) ile indüklenen pençe çekme eşikleri üzerine etkisi. Serum Fizyolojik Uygulanan Diyabetik Kontrol Grubuna Göre Anlamli Farklilik *** $p<0.001$, 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin Uygulanan Diyabetik Grubuna Göre Anlamli Farklilik $p<0.001$, Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Dinamik plantar testine ilişkin bulgular

Şekil 13, diyabetik sıçanlarda, 14 gün süre ile 40 mg.kg⁻¹ agomelatin tedavisi ile düzelen mekanik allodinik yanıtlar üzerine nalokson uygulamasının etkilerini göstermektedir.



Şekil 13. Nalokson (1 mg.kg⁻¹) uygulamasının agomelatin (40 mg.kg⁻¹) ile indüklenen pençe çekme eşikleri üzerine etkisi. Serum Fizyolojik Uygulanan Diyabetik Kontrol Grubuna Göre Anlamli Farklilik *** $p<0.001$, 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin Uygulanan Diyabetik Grubuna Göre Anlamli Farklilik $p<0.001$, Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

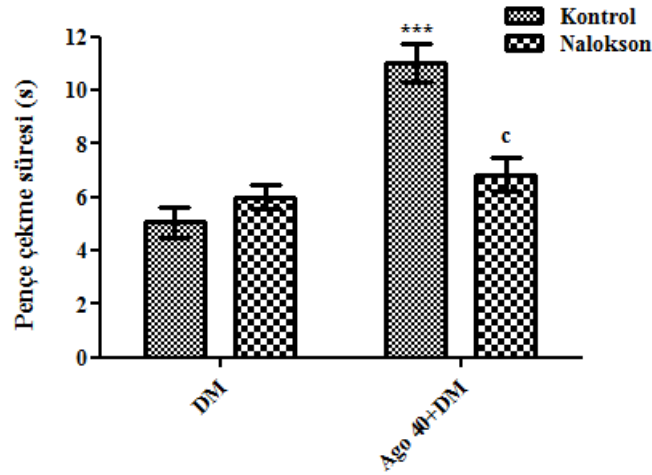
Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (1,28)= 12.9, $p<0.01$] hem de antagonist faktörünün [F (1,28)= 7.10, $p<0.05$] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile

antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 9.00, $p<0.01$].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, nalokson uygulamasının agomelatin'in diyabetik sıçanlarda ortaya çıkan mekanik allodiniyi tedavi edici etkisini ortadan kaldırdığını ($p<0.001$) göstermiştir (**Şekil 13**).

Hargreave's (Plantar Test) testine ilişkin bulgular

Şekil 14, diyabetik sıçanlarda, 14 gün süre ile 40 mg.kg⁻¹ agomelatin tedavisi ile düzelen termal hiperaljezik yanıtlar üzerine nalokson uygulamasının etkilerini göstermektedir.



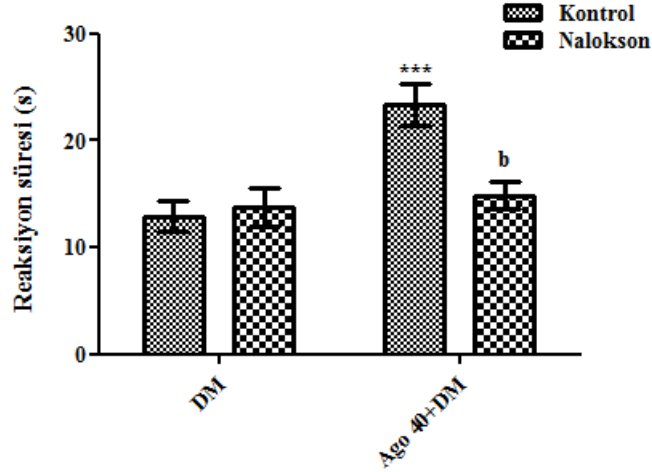
Şekil 14. Nalokson (1 mg.kg⁻¹) uygulamasının agomelatin (40 mg.kg⁻¹) ile indüklenen pençe çekme süreleri üzerine etkisi. Serum Fizyolojik Uygulanan Diyabetik Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Farklılık *** $p<0.001$, 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin Uygulanan Diyabetik Grubuna Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0.001$, Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde hem tedavi faktörünün [F (1,28)= 33.0, $p<0.001$] hem de antagonist faktörünün [F (1,28)= 7.51, $p<0.05$] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [F (1,28)= 18.63, $p<0.001$].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, nalokson uygulamasının agomelatin'in diyabetik sıçanlarda ortaya çıkan termal hiperaljeziyi tedavi edici etkisini ortadan kaldırdığını ($p<0.001$) göstermiştir (**Şekil 14**).

Ilık plaka (38°C) testine ilişkin bulgular

Şekil 15, diyabetik sıçanlarda, 14 gün süre ile 40 mg.kg⁻¹ agomelatin tedavisi ile düzelen termal allodini yanıtları üzerine nalokson uygulamasının etkilerini göstermektedir.



Şekil 15. Nalokson (1 mg.kg^{-1}) uygulamasının agomelatin (40 mg.kg^{-1}) ile indüklenen reaksiyon süreleri üzerine etkisi. Serum Fizyolojik Uygulanan Diyabetik Kontrol Grubuna Göre Anlamli Farklılık $***p<0.001$, 40 mg.kg^{-1} Agomelatin Uygulanan Diyabetik Grubuna Göre Anlamli Farklılık $^b p<0.01$, Çift Yönlü Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, $n=8$.

Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde hem tedavi faktörünün [$F(1,28)=12.5, p<0.01$] hem de antagonist faktörünün [$F(1,28)=5.47, p<0.05$] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tedavi faktörü ile antagonist faktörü arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [$F(1,28)=8.1, p<0.01$].

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, nalokson uygulamasının agomelatin'in diyabetik sıçanlarda ortaya çıkan termal allodiniyi tedavi edici etkisini ortadan kaldırdığını ($p<0.001$) göstermiştir (**Şekil 14**).

Agomelatin'in antihiperalezik ve antiallodinik etkilerinin nalokson uygulaması ile ortadan kalkmış olması, bu ilacın tekrarlı uygulamalarının nöropatik ağrı üzerindeki terapötik etkinliğine opioid mekanizmaların aracılık ettiğine işaret etmektedir. Bu bulgular, agomelatin'in akut antinosiseptif testlerdeki opioid aracılıklı etkisini de destekler niteliktedir. Diğer yandan, opioid mekanizmaların agomelatin'in bu çalışma ile ortaya konulan akut antinosiseptif, antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine ne şekilde aracılık ettiği henüz bilinmemektedir. Agomelatin'in opioid sistem ile ilişkisinin aydınlatılması için, özellikle özgül reseptör alttip antagonistleri ile yapılacak mekanistik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

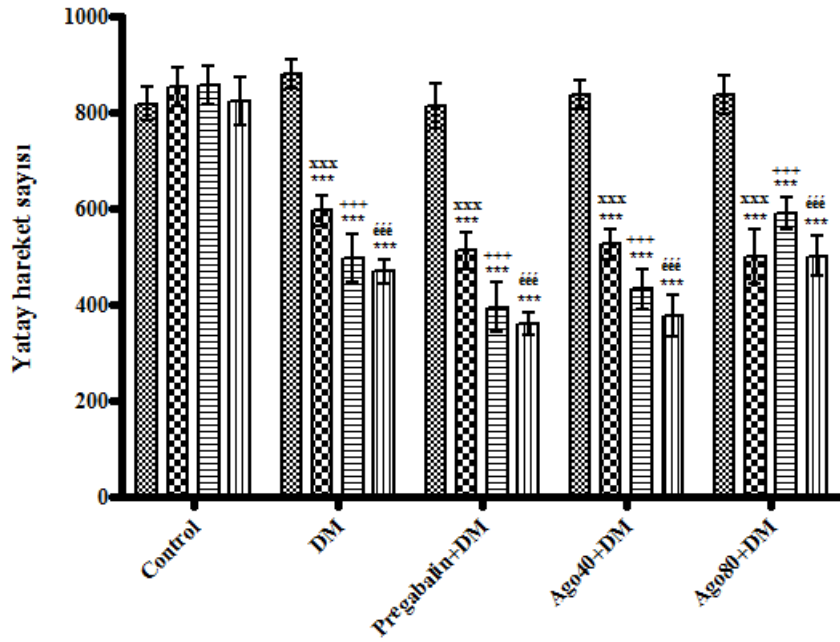
Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular

Yatay yöndeki spontan lokomotor aktivite bulguları

Şekil 16, 7 ve 14 günlük agomelatin (40 ve 80 mg.kg^{-1}) ve pregabalin (10 mg.kg^{-1}) uygulamalarının diyabetik sıçanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktivite sayıları üzerine etkisini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları sıçanların yatay aktivite sayıları üzerinde hem tedavi faktörünün [$F(12,105)=30.55, p<0.001$] hem de zaman faktörünün [$F(12,105)=75.63, p<0.001$] etkili olduğunu göstermiştir.

Tedavi ile zaman faktörleri arasında etkileşim bulunmaktadır [F (12,105)=6.55, $p<0.001$] (Şekil 16).

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, STZ enjeksiyonunu izleyen 4., 5. ve 6. haftalarda, diyabetik sıçanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktivite sayılarının diyabet öncesi değerlere göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir. Pregabalin ya da agomelatin uygulamaları diyabetik sıçanların yatay aktivite sayılarında tedavi öncesi değerlere göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 16).

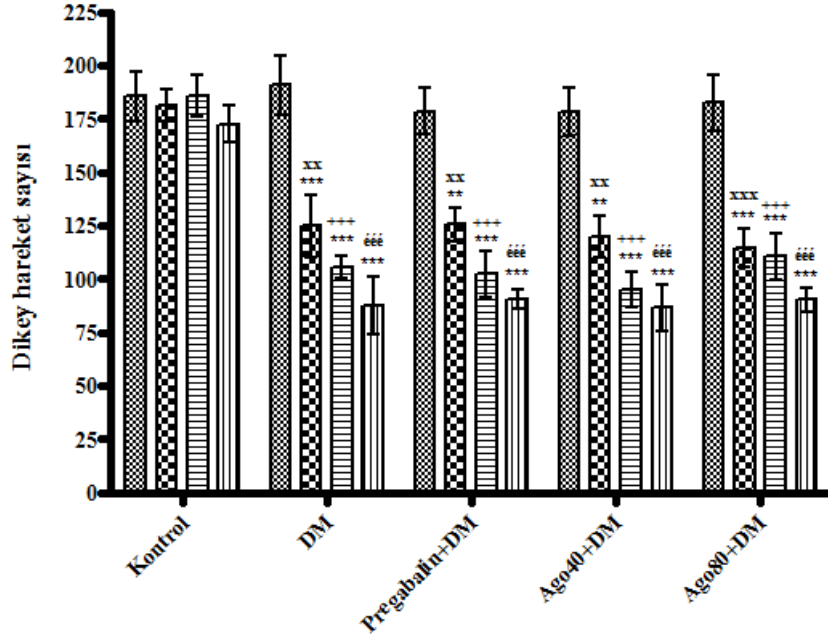


Şekil 16. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg^{-1} Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg^{-1} Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg^{-1} Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Yatay Hareket Sayıları, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık $***p<0.001$; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $xxxp<0.001$; 5. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $+++p<0.001$; 6. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $ééé p<0.001$, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, $n=8$.

Dikey yöndeki spontan lokomotor aktivite bulguları

Şekil 17, 7 ve 14 günlük agomelatin (40 ve 80 mg.kg^{-1}) ve pregabalin (10 mg.kg^{-1}) uygulamalarının diyabetik sıçanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktivite sayıları üzerine etkisini göstermektedir. Çift yönlü tekrarlı varyans analizi sonuçları dikey aktivite sayıları üzerinde hem tedavi faktörünün [F (12,105)=20.34, $p<0.001$] hem de zaman faktörünün [F (12,105)=58.29, $p<0.001$] etkili olduğu ve tedavi ile zaman faktörleri arasında anlamlı etkileşim bulunduğu [F (12,105)=3.10, $p<0.01$] sonucuna ulaşılmıştır (Şekil 17).

Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan Bonferroni testi, STZ enjeksiyonunu izleyen 4., 5. ve 6. haftalarda, diyabetik sıçanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktivite sayılarının diyabet öncesi değerlere göre anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir. Pregabalin ya da agomelatin uygulamaları diyabetik sıçanların dikey aktivite sayılarında tedavi öncesi değerlere göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 17).



Şekil 17. Serum Fizyolojik Uygulanan Normoglisemik (Kontrol) ve 10 mg.kg⁻¹ Pregabalin (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-40+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ Agomelatin (Ago-80+DM) Uygulanan Diyabetik Sıçanların Aktivite Kafesi Testinde Ölçülen Dikey Hareket Sayıları, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ***p*<0.01; ****p*<0.001; 4. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{xx}*p*<0.01, ^{xxx}*p*<0.001; 5. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ⁺⁺⁺*p*<0.001; 6. hafta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^{ééé}*p*<0.001, Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Şekil 16 ve 17, diyabet (DM), 10 mg.kg⁻¹ pregabalin uygulanmış diyabet (Pregabalin+DM), 40 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (MNS-30+DM) ve 80 mg.kg⁻¹ agomelatin uygulanmış diyabet (MNS-45+DM) gruplarında bulunan hayvanların STZ uygulamasını izleyen 4. haftada ölçülen yatay ve dikey hareket sayılarının, 0. hafta değerlerine göre anlamlı biçimde azaldığını göstermektedir. Bu bulgular deneysel diyabet modellerinde sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinde azalma olduğunu rapor eden önceki çalışmaları destekler niteliktedir (Shimomura ve ark., 1988; Shimizu ve ark., 1990; Wisniewski ve ark., 2003; van Lunteren ve ark., 2004).

Diyabetin santral motor nöronların ileti hızını yavaşlatıcı ve kortikospinal motor nöronlarda işlev bozukluğunu indükleyici (Abbruzzese ve ark., 1993; Emerick ve ark., 2005; Tchen ve ark., 1992) etkilerinin, diyabetik hayvanlarda gözlenen lokomotor aktivite zayıflığı ile ilişkili olabileceği açıktır.

Diğer yandan, ekstrapiramidal sistem ile ilişkili olarak bazal gangliyonların işlevlerinin düzenlenmesinde kilit nöromedyatörlerden olan dopaminin sentezinde, salınımında ve işlevlerinde diyabet kaynaklı olarak ortaya çıkan değişikliklerin de, bu çalışmada diyabetik sıçanların lokomotor aktivitelerinde görülen değişiklikler ile ilişkilendirilmesi mümkündür. Diyabetik beyinde dopaminerjik nörotransmisyonun zayıfladığı ve dopaminerjik postsinaptik reseptör duyarlılığında değişme olduğu uzun zaman önce ortaya konulmuştur (Chu ve ark., 1986; Shimizu ve ark., 1990). Beyinde özellikle striatumda dopamin sentez hızının, turnoverının ve salımının azaldığı, dolayısıyla bazal gangliyonlarında dopaminerjik etkinlikte önemli ölçüde azalma olduğu rapor edilmiştir (Kwok ve Juorio, 1986; Trulson ve Himmel, 1983). Diyabetik kemirgenler ile yapılan çalışmalar DM'nin ilerleyen haftalarında striatumda D₂ dopaminerjik reseptörlerinin sayılarında anlamlı bir artış olduğuna işaret etmiştir (Lozovsky ve ark., 1981). Bu düşüşün diyabetik hayvanların spontan motor aktivitelerinde azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür (Can, 2007).

Diyabetik hayvanlarda ortaya çıkan ağırlı periferik nöropatinin ve iskelet kası işlev bozukluklarının da lokomotor aktivite bozukluklarına neden olabileceği öne sürülmüştür (Can, 2007; Van Lunteren ve ark., 2004). Diğer yandan, DM gibi kronik bir hastalığa sahip olan deney hayvanlarının enerji metabolizmasındaki bozuklukların hayvanların genel durumlarını bozduğunun da altını çizmek gerekir (Van Lunteren ve ark., 2004).

Bu tez çalışmasında, agomelatin uygulamalarının diyabetik hayvanların bozulmuş olan spontan lokomotor aktivitelerinde herhangi bir iyileşmeye neden olmadığı belirlenmiştir. Agomelatin'in ilk kez bu çalışmada ortaya konulan antihiperaljezik ve antiallodinik etkisi nedeniyle, diyabetik hayvanlarda azalmış olan yatay ve dikey hareket sayılarını artırması beklenebilir. Diğer yandan, ilacın yüksek dozlardaki sedatif etkinliğinin (Jhanjee ve ark., 2010) ve tekrarlı uygulamalarının aktivite kafesi sonuçlarını etkileyebileceğinin ve olası bir iyileşmeyi maskeleyebileceğinin de altı çizilmelidir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında yeni bir antidepresan ilaç olan agomelatin'in, deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen hiperaljezi ve allodini üzerine olası terapötik etkinliği araştırılmıştır. Bu amaçla, mekanik hiperaljezi Randal-Sellito testi ile, mekanik allodini dinamik plantar aesthesiometer test cihazı ile, termal hiperaljezi plantar (Hargreave's testi) ve soğuk plaka (4°C) testleri ile ve termal allodini ise ılık plaka (38°C) testi ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın kapsamı içinde ilk olarak agomelatin'in akut antinosiseptif etkinliği araştırılmış ve bu ilacın 40 ve 80 mg.kg⁻¹ lık tek doz uygulamalarının opioid mekanizmalar aracılığıyla antinosiseptif etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.

Akut uygulamayı takiben, agomelatin bu kez de 7 ve 14 gün süre ile subakut olarak uygulanmış ve yine kontrol grubuna göre anlamlı ve güçlü antinosiseptif etki göstermiştir. Subakut uygulamada etkinin azalmamış olması, uygulanan süre içerisinde bu ilaca karşı herhangi bir tolerans gelişmediğine işaret etmesi bakımından anlamlıdır.

Bir sonraki basamakta; agomelatin, 4 haftalık diyabetik hayvanlara yine 40 ve 80 mg.kg⁻¹ dozlarda 7 ve 14 gün süre ile uygulanmıştır. Bu uygulamaların sonucunda, agomelatin'in diyabetik sıçanlarda STZ enjeksiyonunu izleyen 4. haftada ortaya çıkan hiperaljezi ve allodini yanıtlarını sağlıklı sıçanların yanıt seviyelerine geri dönecek ölçüde düzelttiği belirlenmiştir. Agomelatin, bu komplikasyonları düzeltmekte en az referans ilaç pregabalin (10 mg.kg⁻¹) kadar etkili bulunmuştur.

Agomelatin'in anti-hiperaljezik ve anti-allodinik etkilerine opioid mekanizmaların katılımının araştırılması için, non-selektif opioid reseptör antagonisti nalokson ile mekanistik çalışma yapılmıştır. Agomelatin'in antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerinin nalokson uygulaması ile ortadan kalkmış olması, bu ilacın tekrarlı uygulamalarının nöropatik ağrı üzerindeki terapötik etkinliğine opioid mekanizmaların aracılık ettiğine işaret etmiştir.

Bu çalışma ile agomelatin'in akut ağrı ve diyabetik nöropatik ağrı üzerine opioid mekanizmalar aracılığıyla terapötik etkinlik gösterdiği ilk kez ortaya konulmuş olmakla beraber, bu ilacın opioid sistem ile ilişkisinin tam olarak aydınlatılması için, özgül opioid reseptör alttip antagonistleri ile yapılacak yeni çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır. Diğer yandan, bu ilacın söz konusu etkilerinin altında yatabilecek pek çok başka mekanizma (noradrenerjik, glutaminerjik, nitreerjik vs..) bulunduğu da altını çizmek gerekir. Diğer olası etki mekanizmalarının aydınlatılması bu çalışmanın bir sonraki adımını oluşturacaktır.

Agomelatin'in diyabetik nöropatik ağrı üzerine etkilerini değerlendirirken, bu ilacın kan glukozu üzerine etkilerinin incelenmesinin de yararlı olacağına inanılmaktadır. Çeşitli antidepresan ilaçların diyabetik hastalarda glisemik kontrol üzerine olumlu ya da olumsuz etki gösterebileceği göz önünde bulundurulduğunda (Crucitti ve ark., 2010; Lustman ve ark., 1997; 2000) agomelatin'in glisemik kontrol üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkisinin klinik açıdan taşıyacağı önem açıktır. Bu düşünce ile çalışma grubumuzun, agomelatin'in diyabetik hayvanlarda açık kan glukozu, HbA_{1C} değerleri,

insülin ekspresyonları ve metabolik parametreler üzerindeki etkilerine ilişkin araştırılmaları sürmektedir.

Bu çalışmanın devamı niteliğinde olmak üzere, agomelatin'in nöropatik ağrı üzerindeki terapötik etkinliğinin, nöropati gelişimini yavaşlatıcı/önleyici bir mekanizma ile ilişkili olup olmadığı da araştırılacaktır. Bu amaçla, çalışma grubumuzun Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı ile yürüttüğü ortak bir araştırmada diyabetin nöronlara verdiği hasar ve agomelatin'in bu hasar üzerine olası tamir edici etkinliği morfolojik olarak incelenmektedir. Bu amaçla, ganglion spinale'ler disekte edildikten sonra histolojik doku takibine alınmakta, seri kesitler boyanmakta, bu kesitler üzerinde morfometrik analiz yöntemleri kullanılarak nöronların soma çapları ölçülmekte ve tarafsız sayım yöntemleri kullanılarak nöronal sayımlar yapılmaktadır.

Diğer yandan, diyabetik hayvanlarda agomelatin tedavisinin nörotrofik faktörlerin ekspresyonları ya da SSS'deki miktarları üzerine etkisinin incelenmesi de ayrı bir çalışma konusu olacak özelliindedir.

Bu tez çalışmasının en önemli bulgusu yeni bir antidepresan olan ve ülkemizde de yeni yeni satışa sunulan agomelatin'in diyabetik hastalarda en sık karşılaşılan komplikasyon olan nöropatik ağrının tedavisindeki güçlü etkinliğinin ortaya konulmuş olmasıdır.

Agomelatin'in antidepresan, anksiyolitik ve antinosiseptif etkileri aynı anda taşıdığı göz önünde bulundurulduğunda, bu ilacın diyabetik nöropatik ağrının yanı sıra, diyabetik hastalarda insidansı oluka yüksek olan depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozukluklarını (Berlin ve ark., 1997; Blanz ve ark., 1993; Kovacs ve ark., 1997; Petrak ve ark., 2003; Peyrot ve Rubin, 1997) da aynı anda tedavi etmek gibi bir avantaja sahip olabileceği ortadadır. Bu durum klinisyenlere polifarmasiden kaçınma olanağı sağlaması açısından büyük önem taşımaktadır.

Diğer yandan, bu çalışma ile elde edilen prelinik bulguların toplum sağlığına yarar sağlayabilmesi için konunun klinisyenler tarafından ele alınması gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

- Aathira, R., Jain, V., Advances in management of type 1 diabetes mellitus, *World J Diabetes*, 5 (5), 689-696 (2014).
- Abacı, A., Böber, E., Büyükgebiz, A., *Tip 1 Diyabet, Güncel Pediatri* 5, 1-10 (2007).
- Abbruzzese, G., Schenone, A., Scramuzza, G., Caponnetto, C., Gasparetto, B., Adezati, L., Abbruzzese, M., Viviani, G.L., Impairment of central motor conduction in diabetic patients, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 89 (5), 335-340 (1993).
- Adamczak, D.M., Nowak, J.K., Frydrychowicz, M., Kaczmarek, M., Sikora, J., The role of Toll-like receptors and vitamin D in diabetes mellitus type 1 - a review, *Scand J Immunol.*, 80 (2), 75-84 (2014).
- Agardh, C., Cilio, C.M., Lethagen, Å., Lynch, K., Leslie, R.D.G., Palmér, M., Harris, R.A., Robertson, J.A., Lernmark, Å., Erişkin çağda başlayan otoimmün diyabette GAD65 immünomodülasyonunun emniyetine ilişkin klinik kanıtlar, *Journal of Diabeter and Its Complications*, 1, 25-33 (2005).
- Akbaş, S., Karabekiroğlu, K., Özgen, T., Böke, Ö., Aydın, M., *Tip 1 Diyabet Tanısı Alan Çocukların Hastalıkla İlgili Özellikleri ve Güçlükleri, Türkiye Klinikleri J Endocrin.*, 3 (3), 117-121 (2008).
- Akbulut, S., *Diabetik Polinöropatili Hastalarda Eritropoietin Uygulamasının Eritrosit Na⁺-K⁺ ATPaz Enzim (E.C.3.1.6.37) Aktivitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye (2008).*
- Akın, A.İ., *Tip 2 Diyabet Hastalarında Yaşam Kalitesi, Hastalıkla İlgili Bilgi Düzeyi, Hastalık Algısı, Stresle Başa Çıkma ve Depresyon, Yüksek Lisans Tezi, T.C. Okan Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı Klinik Sağlık Psikolojisi Programı, İstanbul, Türkiye (2013).*
- Aktunç, E., Ünalacak, M., Demircan, N., *Tip II Diyabet'te Patofizyoloji ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı*, 11 (9), 334-336 (2002).
- Alp, R., *Diyabetik Nöropatide Sınıflandırma ve Klinik Özellikler, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 19 (1), 48-56 (2008).
- American Diabetes Association (A.D.A.), *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*, *Diabetes Care*, 29 (1), 43-48 (2006).
- Apfel, S.C., Arezzo, J.C., Brownlee, M., Federoff, H., Kessler, J.A., Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy, *Brain Res.*, 634 (1), 7-12 (1994).
- Aslam, A., Singh, J., Rajbhandari, S., *Pathogenesis of painful diabetic neuropathy, Pain Res Treat.*, 2014, 412041 (2014).
- Atkinson, M.A., Eisenbarth, G.S., *Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment, The Lancet*, 358 (9277), 221-229 (2001).

Atmaca, M., Dilek, İ., Atmaca, B., Dülger, A.C., Taşdemir, E., Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikrovasküler Komplikasyonların Görülme Sıklığı, *Van Tıp Dergisi*, 17 (4), 124-130 (2010).

Audinot, V., Mailliet, F., Lahaye-Brasseur, C., Bonnaud, A., Le Gall, A., Amossé, C., Dromaint, S., Rodriguez, M., Nagel, N., Galizzi, J.P., Malpoux, B., Guillaumet, G., Lesieur, D., Lefoulon, F., Renard, P., Delagrangé, P., Boutin, J.A., New selective ligands of human cloned melatonin MT₁ and MT₂ receptors, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 367, 553-61 (2003).

Ay, S., Evcik, D., Nöropatik ağrı ve tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi*, 24 (2), 70-74 (2007).

Barden, N., Shink, E., Labbé, M., Vacher, R., Rochford, J., Mocaër, E., Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 29 (6), 908-916 (2005).

Baslo, B., Diyabetik Nöropati, *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*, 3 (1), 21-26 (2010).

Bebek, N., Ertaş, M., Nöropatik ağrı, *Ağrı*, 19 (3), 5-10 (2007).

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

Berrocso, E., Mico, J.A., In vivo effect of venlafaxine on locus coeruleus neurons: role of opioid, 2-adrenergic and 5-HT_{1A} receptors, *J Pharmacol Exp Ther.*, 322, 101-107 (2007).

Bertaina-Anglade, V., Drieu, C., Boyer, P.A., Mocaer, E., Antidepressant-like effects of agomelatine (S 20098) in the learned helplessness model, *Behav. Pharmacol.*, 17 (8), 703-713 (2006).

Bertaina-Anglade, V., Drieu-La-Rochelle, C., Mocaër, E., Seguin, L., Memory facilitating effects of agomelatine in the novel object recognition memory paradigm in the rat, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 98 (4), 511-517 (2011).

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

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

Blanz, B.J., Rensch-Riemann, B.S., Fritz-Sigmund, D.I., Schmidt, M.H., IDDM is a risk factor for adolescent psychiatric disorders, *Diabetes Care*, 16 (12), 1579-1587 (1993).

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

- Botero, D., Wolfsdorf, J.I., Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, *Archives of Medical Research*, 36 (3), 281-290 (2005).
- Bouças, A.P., Oliveira Fdos, S., Canani, L.H., Crispim, D., The role of interferon induced with helicase C domain 1 (IFIH1) in the development of type 1 diabetes mellitus, *Arg Bras Endocrinol Metabol.*, 57 (9), 667-676 (2013).
- Boulton, A.J.M., Diyabetik nöropati: sınıflaması, ölçümü ve tedavisi, *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*, 14, 141-145 (2007).
- Boulton, A.J.M., Malik, R.A., Arezzo, J.C., Sosenko, J.M., Diabetic somatic neuropathies, *Diabetes Care*, 27, 1458-1486 (2004).
- Bouonocore, M., Gagliano, M.C., Bonezzi, C., Dynamic mechanical allodynia following finger amputation: Unexpected skin hyperinnervation, *World J Clin Cases*, 1 (6), 197-201 (2013).
- Bourin, M., Mocaer, E., Porsolt, R., Antidepressant-like activity of S-20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors, *J. Psychiatry Neurosci.*, 29 (2), 126-133 (2004).
- Brunetti, A., Chiefari, E., Foti, D., Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus, *World J Diabetes*, 5 (2), 128-140 (2014).
- Bruno, A., Micò, U., Lorusso, S., Cogliandro, N., Pandolfo, G., Caminiti, M., Zoccali, R.A., Muscatello, M.R., Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: a 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study, *J Clin Psychopharmacol.*, 33 (4), 507-511 (2013).
- Buoli, M., Caldiroli, A., Caletti, E., Paoli, R.A., Altamura, A.C., New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder, *Expert. Opin. Pharmacother.*, 14 (2), 175-184 (2013).
- Burchiel, K.J., Russell, L.C., Lee, R.P., Sima, A.A., Spontaneous activity of primary afferent neurons in diabetic BB/Wistar rats. A possible mechanism of chronic diabetic neuropathic pain, *Diabetes*, 34 (11), 1210-1213 (1985).
- Burke, N.N., Hayes, E., Calpin, P., Kerr, D.M., Moriarty, O., Finn, D.P., Roche, M., Enhanced nociceptive responding in two rat models of depression is associated with alterations in monoamine levels in discrete brain regions, *Neuroscience*, 171 (4), 1300-1313 (2010).
- Calabek, B., Callaghan, B., Feldman, E.L., Therapy for diabetic neuropathy: an overview, *Handb Clin Neurol.*, 126, 317-333 (2014).
- Calabrese, F., Molteni, R., Gabriel, C., Mocaer, E., Racagni, G., Riva, M.A., Modulation of neuroplastic molecules in selected brain regions after chronic administration of the novel antidepressant agomelatine, *Psychopharmacology (Berl)*, 215, 267-275 (2011).

- Calandre, E.P., Slim, M., Garcia-Leiva, J.M., Rodriguez-Lopez, C.M., Torres, P., Rico-Villademoros, F., Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: an uncontrolled, 12-week, pilot study, *Pharmacopsychiatry*, 47 (2), 67-72 (2014).
- Calcutt, N.A., Allendoerfer, K.L., Mizisin, A.P., Middlemas, A., Freshwater, J.D., Burgers, M., Ranciato, R., Delcroix, J.D., Taylor, F.R., Shapiro, R., Strauch, K., Dudek, H., Engber, T.M., Galdes, A., Rubin, L.L., Tomlinson, D.R., Therapeutic efficacy of sonic hedgehog protein in experimental diabetic neuropathy, *J. Clin. Invest.*, 111 (4), 507-514 (2003).
- Calcutt, N.A., Freshwater, J.D., Mizisin, A.P., Prevention of sensory disorders in diabetic Sprague–Dawley rats by aldose reductase inhibition or treatment with ciliary neurotrophic factor, *Diabetologia*, 47 (4), 718-724 (2004).
- Can, O.D., Deneysel Diyabetin Neden Olduğu Metabolik ve Davranışsal Değişimler Üzerine İnsülinin ve *Hypericum perforatum* L. Ekstresinin Etkileri”, Doktora Tezi, T.C Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye (2007).
- Can, O.D., Öztürk, Y., Özkay, U.D., Effects of insulin and St. John's Wort treatments on anxiety, locomotory activity, depression, and active learning parameters of streptozotocin-diabetic rats, *Planta Med.*, 77 (18), 1970-1976 (2011b).
- Can, Ö.D., Öztürk, Y., Öztürk, N., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., Maggi, F., Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats, *Fitoterapia*, 82 (4), 576-584 (2011a).
- Can, Ö.D., Ulupinar, E., Özkay, Ü.D., Yeğin, B., Öztürk, Y., The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet, *Behav. Pharmacol.*, 23 (5-6), 582-592 (2012).
- Cannon, K.E., Hough, L.B., Inhibition of chemical and low-intensity mechanical nociception by activation of histamine H3 receptors, *J. Pain.*, 6 (3), 193-200 (2005).
- Cegielska-Perun, K., Bujalska-Zadrożny, M., Makulska-Nowak, H.E., Modification of morphine analgesia by venlafaxine in diabetic neuropathic pain model, *Pharmacol. Rep.*, 64 (5), 1267-1275 (2012).
- Chattopadhyay, M., Zhou, Z., Hao, S., Mata, M., Fink, D.J., Reduction of voltage gated sodium channel protein in DRG by vector mediated miRNA reduces pain in rats with painful diabetic neuropathy, *Mol. Pain*, 8, 17 (2012).
- Chauhan, N., Taliyan, R., Sharma, P.L., Effect of dipyron and thalidomide alone and in combination on STZ-induced diabetic neuropathic pain, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 385 (5), 527-538 (2012).
- Chen, S.R., Pan, H.L., Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats, *J. Neurophysiol.*, 87 (6), 2726-2733 (2002).

- Chen, S.R., Pan, H.L., Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats, *J. Neurophysiol.*, 87 (6), 2726-2733 (2002).
- Chen, X., Levine, J.D., Altered temporal pattern of mechanically evoked C-fiber activity in a model of diabetic neuropathy in the rat. *Neuroscience*, 121 (4), 1007-1015 (2003).
- Chen, X., Levine, J.D., Hyperresponsivity in a subset of C-fiber nociceptors in a model of painful diabetic neuropathy in the rat, *Neuroscience*, 102 (1), 185-192 (2001).
- Chenu, F., El Mansari, M., Blier, P., Electrophysiological effects of repeated administration of agomelatine on the dopamine, norepinephrine, and serotonin systems in the rat brain, *Neuropsychopharmacology*, 38 (2), 275-284 (2013).
- Choi, D.C., Maguschak, K.A., Ye, K., Jang, S.W., Myers, K.M., Ressler, K.J., Prelimbic cortical BDNF is required for memory of learned fear but not extinction or innate fear, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 107, 2675-2680 (2010).
- Chong, M.S., Hester, J., Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs* 67 (4), 569-585 (2007).
- Chu, P.C., Lin, M.T., Shian, L.R., Leu, S.Y., Alterations in physiologic functions and in brain monoamine content in streptozocin-diabetic rats, *Diabetes*, 35 (4), 481-485 (1986).
- Conboy, L., Tanrikut, C., Zoladz, P.R., Campbell, A.M., Park, C.R., Gabriel, C., Mocaer, E., Sandi, C., Diamond, D.M., The antidepressant agomelatine blocks the adverse effects of stress on memory and enables spatial learning to rapidly increase neural cell adhesion molecule (NCAM) expression in the hippocampus of rats, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 12 (3), 329-341 (2009).
- Courteix, C., Eschalier, A., Lavarenne, J., Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain, *Pain*, 53 (1), 81-88 (1993).
- Cruccu, G., Ağrılı nöropati tedavisi, *Current Opinion in Neurology*, 20, 531-535 (2007).
- Crucitti, A., Zhang, Q., Nilsson, M., Brecht, S., Yang, C.R., Wernicke, J., Duloxetine treatment and glycemic controls in patients with diagnoses other than diabetic peripheral neuropathic pain: a meta-analysis, *Curr. Med. Res. Opin.*, 26 (11), 2579-2588 (2010).
- Cunha, C., Brambilla, R., Thomas, K.L., A simple role for BDNF in learning and memory?, *Front Mol Neurosci.*, 3, 1-14 (2010).
- Dahlquist, G., Etiological aspects of insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemiological perspective, *Autoimmunity*, 15 (1), 61-65 (1993).
- Daneman, D., Type 1 diabetes, *Lancet*, 367 (9513), 847-858 (2006).

Delibaş, N., Kılınç, İ., İnsulin ve Gliklazid Tedavisinin Streptozotosin Diabetik Rat Hipokampuslerinde Lipid Peroksidasyonuna Etkisi, *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, 1, 33-39 (2003).

Diaz-Mataix, L., Mocaër, E., Seguin, L., LeDoux, J.E., Agomelatine reduces fear long term memory but not acquisition or short term expression of fear memories, *Am. Soc. Neurosci.*, 914, 24 (2010).

Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu, Türkiye Diyabet Vakfı, Eos Ajans ve Yayıncılık, İstanbul (2013).

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

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

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

Dünya Sağlık Örgütü, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Geneva, Switzerland, 1-59 (1999).

Dünya Sağlık Örgütü, Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Abbreviated Report of a WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 1-25 (2011).

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

Eren, İ., Erdi, Ö., Çivi, İ., Tip II Diabetes Mellitus Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Komplikasyonların Yaşam Kalitesine Etkisi, *Klinik Psikiyatri*, 7, 85-94 (2004).

Ersoy, C., Tuncel, E., Özdemir, B., Ertürk, E., İmamoğlu, Ş., İnsülin Kullanan Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Diyabet Eğitimi ve Metabolik Kontrol, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 32 (2), 43-47 (2006).

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

Gobert, A., Rivet, J.M., Lejeune, F., Newman-Tancredi, A., Adhumeau-Auclair, A., Nicolas, J.P., Cistarelli, L., Melon, C., Millan, M.J., Serotonin(2C) receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not

serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat, *Synapse*, 36 (3), 205-221 (2000).

Gül, A., Tip 1 *Diabetes mellitus*'lu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektiv Olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, T.C. S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları E. A. Hastanesi, İstanbul, Türkiye (2006).

Güldiken, S., Ekiz Bilir, B., Diabetik Nöropati, *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, 5 (1), 44-50 (2012).

Güner, A., Diabetik Hastaların Diabetik Ayak ile İlgili Bilgi ve Tutumlarının İrdelenmesi ve HbA_{1c}'nin Diabetik Ayak ile İlişkisi, Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul, Türkiye (2005).

Gürlek, A., Kayaalp, S.O., İnsülin, Oral ve diğer Antidiyabetik İlaçlar ve Glukagon, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2.cilt 12.baskı, S. Oğuz Kayaalp (edt.), Pelikan Yayıncılık, Ankara, 1039-1078 (2009).

Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo, S., Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum, *Fırat Tıp Dergisi*, 10 (3), 117-122 (2005).

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

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

Haller, M.J., Atkinson, M.A., Schatz, D., Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management, *Pediatr Clin N Am.*, 52, 1553-1578 (2005).

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

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

Hoppu, S., Ronkainen, M.S., Kulmala, P., Akerblom, H.K., Knip, M., GAD65 antibody isotypes and epitope recognition during the prediabetic process in siblings of children with type I diabetes, *Clin. Exp. Immunol.*, 136 (1), 120-128, (2004).

Hotta, N., Akanuma, Y., Kawamori, R., Matsuoka, K., Oka, Y., Shichiri, M., Toyota, T., Nakashima, M., Yoshimura, I., Sakamoto, N., Shigeta, Y., The ADCT Study Group, Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3- year, multicentre, comparative Aldose Reductase Inhibitor Diabetes Complications Trial, *Diabetes Care*, 29, 1538-1544 (2006).

Ibrahimovic, K., Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment, *Med Arch.*, 67 (1), 7-9 (2013).

International Diabetes Federation, Diabetes Atlas Executive Summary, In: *Diabetes Atlas Second Edition*, Delice Gan (Ed.), Imprimerie L Vanmelle SA, Gent/Mariakerke, Belgium, p.11 (2003).

Jackuliak, P., Payer, J., Osteoporosis, fractures, and Diabetes, *Int J Endocrinol.*, 2014, 820615 (2014).

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

Jhanjee, A., Bhatia, M.S., Srivastava, S., Kumar, P., Agomelatine: A New Antidepressant with a Novel Mechanism of Action, *Delhi Psychiatry Journal*, 13 (1), 170-178 (2010).

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

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

Karakurt, F., Çarlıoğlu, A., Kasapoğlu, B., Gümüş, İ.İ., Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi*, 26, 134-138 (2009).

Karakus, E., Halici, Z., Albayrak, A., Polat, B., Bayir, Y., Kiki, I., Cadirci, E., Topcu, A., Aksak, S., Agomelatine: an antidepressant with new potent hepatoprotective effects on paracetamol-induced liver damage in rats, *Hum Exp Toxicol.*, 32 (8), 846-857 (2013).

Kebapçılar, L., Diabet Epidemiyolojisi, *Journal of Retina-Vitreous*, 22 (Özel sayı), 1-3 (2014).

Kennedy, S.H., Emsley, R., Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 16 (2), 93-100 (2006).

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

King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H., Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections, *Diabetes Care*, 21 (9), 1414–1431 (1998).

Konca, C., Karakoç, M.A., Diabetes Mellitus'ta İnsülin Tedavisi, *Diyabet ve Obezite*, s:14 (2010).

- Kotla, M.G., Ngong, J.M., Rutledge, L.P., Pierzchala, K., Van Loon, G.R., Endogenous opioid peptide mediation of hypoalgesic response in long-term diabetic rats, *Neuropeptides*, 30 (4), 335-344 (1996).
- Kovacs, M., Goldston, D., Obrosky, D.S., Bonar, L.K., Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors, *Diabetes Care*, 20 (1), 36-44 (1997).
- Kurt, M., Atmaca, A., Gürlek, A., Diyabetik nefropati, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35, 12-17 (2004).
- Kwok, R.P., Juorio, A.V., Concentration of striatal tyramine and dopamine metabolism in diabetic rats and effect of insulin administration, *Neuroendocrinology*, 43 (5), 590-596 (1986).
- Lee, J.H., McCarty, R., Pain threshold in diabetic rats: effects of good versus poor diabetic control, *Pain*, 50 (2), 231-236 (1992).
- Leslie, R.D.G., Atkinson, M.A., Notkins, A.L., Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes, *Diabetologia*, 42, 3-14 (1999).
- Levitani, M.N., Papelbaum, M., Nardi, A.E., A review of preliminary observations on agomelatine in the treatment of anxiety disorders, *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, 20 (6), 504-509 (2012).
- Li, F., Drel, V.R., Szabo, C., Stevens, M.J., Obrosova, I.G., Low-dose poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor-containing combination therapies reverse early peripheral diabetic neuropathy, *Diabetes*, 54 (5), 1514-1522 (2005a).
- Li, F., Obrosova, I.G., Abatan, O., Tian, D., Larkin, D., Stuenkel, E.L., Stevens, M.J., Taurine replacement attenuates hyperalgesia and abnormal calcium signaling in sensory neurons of STZ-D rats, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 288 (1), 29-36 (2005b).
- Li, W., Wang, G., Lu, X., Jiang, Y., Xu, L., Zhao, X., Lycopene ameliorates renal function in rats with streptozotocin-induced diabetes, *Int J Clin Exp Pathol.*, 7 (8), 5008-5015 (2014).
- Liao, C., Zhang, W., Yang, M., Ma, Q., Li, G., Zhong, W., Surgical decompression of painful diabetic peripheral neuropathy: The role of pain distribution, *PLOS ONE*, 9 (10), e109827 (2014).
- Lôo, H., Hale, A., D'haenen, H., Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17 (5), 239-247 (2002).
- Lozovsky, D., Saller, C.F., Kopin, I.J., Dopamine receptor binding is increased in diabetic rats, *Science*, 214 (4524), 1031-1033 (1981).
- Ludvigsson, J., The latest pharmacotherapy options for type 1 diabetes, *Expert Opin Pharmacother.*, 15 (1), 37-49 (2014).

- Lustman, P.J., Freedland, K.E., Griffith, L.S., Clouse, R.E., Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial, *Diabetes Care*, 23 (5), 618-623 (2000).
- Lustman, P.J., Griffith, L.S., Clouse, R.E., Freedland, K.E., Eisen, S.A., Rubin, E.H., Carney, R.M., McGill, J.B., Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial, *Psychosom. Med.*, 59 (3), 241-250 (1997).
- MacIsaac, S.E., Carvalho, A.F., Cha, D.S., Mansur, R.B., McIntyre, R.S., The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine, *Expert Opin. Pharmacother.*, 15 (2), 259-274 (2014).
- Malcangio, M., Tomlinson, D.R., A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats, *Pain*, 76 (1-2), 151-157 (1998).
- Marcus, A., *Insulin Delivery in a Changing World*, *Medscape J. Med.*, 10 (5), 120 (2008).
- Martinet, L., Guardiola-Lemaitre, B., Mocaër, E., Entrainment of circadian rhythms by S-20098, a melatonin agonist, is dose and plasma concentration dependent, *Pharmacol Biochem Behav.*, 54 (4), 713-718 (1996).
- Mastrandrea, L.D., Quattrin, T., Clinical evaluation of inhaled insulin, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58 (9-10), 1061-1075 (2006).
- Mattia, C., Paoletti, F., Coluzzi, F., Boanelli, A., New antidepressants in the treatment of neuropathic pain, *Minerva Anestesiol.*, 68, 105-114 (2002).
- Mbanya, J.C., Molata, A.A., Sobngwi, E., Assah, F.K., Enoru, S.T., Diabetes in sub-Saharan Africa, *Lancet*, 375 (9733), 2254-2266 (2010).
- Mico, J.A., Ardid, D., Berrocoso, E., Eschalier, A., Antidepressants and pain, *Trends Pharmacol Sci.*, 27, 348-354 (2006).
- Mika, J., Osikowicz, M., Makuch, W., Przewlocka, B., Minocycline and pentoxifylline attenuate allodynia and hyperalgesia and potentiate the effects of morphine in rat and mouse models of neuropathic pain, *Eur. J. Pharmacol.*, 560 (2-3), 142-149 (2007).
- Millan, M.J., Brocco, M., Gobert, A., Dekeyne, A., Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade, *Psychopharmacology (Berl.)*, 177 (4), 448-458 (2005).
- Millan, M.J., Gobert, A., Lejeune, F., Dekeyne, A., Newman-Tancredi, A., Pasteau, V., Rivet, J.M., Cussac, D., The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306 (3), 954-964 (2003).
- Millan, M.J., Marin, P., Kamal, M., Jockers, R., Chanrion, B., Labasque, M., Bockaert, J., Mannoury la Cour, C., The melatonergic agonist and clinically active antidepressant,

agomelatine, is a neutral antagonist at 5-HT_{2C} receptors, *Int J Neuropsychopharmacol.*, 14, 768-783 (2011).

Molteni, R., Calabrese, F., Pisoni, S., Gabriel, C., Mocaer, E., Racagni, G., Riva, M.A., Synergistic mechanisms cortex following acute agomelatine administration, *World J Biol Psychiatry.*, 11, 148-153 (2010).

Müngen, E., Diyabetik Gebe Takibi, *Perinatoloji Dergisi*, 19 (1), 18-21 (2011).

Norman, T.R., Cranston, I., Irons, J.A., Gabriel, C., Dekeyne, A., Millan, M.J., Mocaer, E., Agomelatine suppresses locomotor hyperactivity in olfactory bulbectomised rats: a comparison to melatonin and to the 5-HT_{2C} antagonist, S32006, *Eur. J. Pharmacol.*, 674 (1), 27-32 (2012).

Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Nöropatik Ağrı Platformu 1. Baskı, Cortex İletişim Hizmetleri A.Ş., İstanbul, s.22-25 (2009).

Nural, N., Hindistan, S., Akkaş Gürsoy, A., Bayrak, N., Bir Sağlık Ocağına Başvuran Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Prognozu, *TAF Prev Med Bull.*, 8 (4), 297-306 (2009).

Ogawa, K., Sasaki, H., Kishi, Y., Yamasaki, H., Okamoto, K., Yamamoto, N., Hanabusa, T., Nakao, T., Nishi, M., Nanjo, K., A suspected case of proximal diabetic neuropathy predominantly presentin with scapulohumeral muscle weakness and deep aching pain, *Diabetes Res Clin Pract.*, 54, 57-64 (2001).

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

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

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

Olié, J.P., Kasper, S., Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 10 (5), 661-673 (2007).

Otto, M., Bach, F.W., Jensen, T.S., Brisen, K., Sindrup, S.H., Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial, *Pain*, 139, 275-283 (2008).

Öztürk, H., Diabetes Mellitus'da Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri, Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul, Türkiye (2008).

Özyardımcı Ersoy, C., Tip 2 diabetes mellitusta oral antidiyabetik tedavi yaklaşımları, *Türk Aile Hek Derg.*, 14 (1), 1-7 (2010).

Özyiğit, F., Nöropatik farelerde oluşan mekanik allodini ve hiperaljezi üzerine minosiklin'in tek başına ve morfin ile birlikte kullanıldığındaki etkisi, Uzmanlık Tezi, T.C. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Edirne, Türkiye (2007).

Paızanis, E., Renoir, T., Lelievre, V., Saurini, F., Melfort, M., Gabriel, C., Barden, N., Mocaër, E., Hamon, M., Lanfumey, L., Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 13 (6), 759-774 (2010).

Papp, M., Gruca, P., Boyer, P.A., Mocaer, E., Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat, *Neuropsychopharmacol.*, 28 (4), 694-703 (2003).

Papp, M., Litwa, E., Gruca, P., Mocaer, E., Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety, *Behav. Pharmacol.*, 17 (1), 9-18 (2006).

Pehuet-Figoni, M., Alvarez, F., Bach, J.F., Chatenoud, L., Autoantibodies in recent onset type-1 diabetic patients to a Mr 60K microsomal hepatic protein: new evidence for autoantibodies to the type-2 glucose transporter, *Clin. Exp. Immunol.*, 122 (2), 164-169 (2000).

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

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

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

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

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

Pompili, M., Serafini, G., Innammorati, M., Venturini, P., Fusar-Poli, P., Sher, L., Amore, M., Girardi, P., Agomelatine, a novel intriguing antidepressant option enhancing neuroplasticity: A critical review, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14, 412-431 (2013).

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

Pradeepa, R., Rema, M., Vignesh, J., Deepa, M., Deepa, R., Mohan, V., Prevalence and risk factors for diabetic neuropathy in an urban South Indian population: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-55), *Diabetic Medicine*, 25 (4), 407-412 (2008).

Redman, J.R., Guardiola-Lemaitre, B., Brown, M., Delagrange, P., Armstrong, S.M., Dose dependent effects of S-20098, a melatonin agonist on direction of re-entrainment of rat circadian rhythms, *Psychopharmacol.*, 118 (4), 385-90 (1995).

Rocha-González, H.I., Ramírez-Aguilar, M., Granados-Soto, V., Reyes-García, J.G., Torres-López, J.E., Huerta-Cruz, J.C., Navarrete, A., Antineuropathic effect of 7-hydroxy-3,4-dihydrocadalin in streptozotocin-induced diabetic rodents, *BMC Complement Altern Med.*, 14, 129 (2014).

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

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

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

Rowbotham, M.C., Goli, V., Kunz, N.R., Lei, D., Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study, *Pain*, 110, 697-706 (2004).

Russell, J.W., Zilliox, L.A., *Diabetic Neuropathies*, Continuum (Minneapolis Minn), 20 (5), 1226-1240 (2014).

RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (2014).

Said, G., *Diabetic Neuropathy: on update*, *J Neurol.*, 243, 431-440 (1996).

Sandireddy, R., Yerra, V.G., Areti, A., Komirishetty, P., Kumar, A., Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Futuristic Strategies Based on These Targets, *Int J Endocrinol.*, 2014, 674987 (2014).

Sansone, R.A., Sansone, L.A., Agomelatine: a novel antidepressant, *Innov Clin Neurosci.*, 8 (11), 10-14 (2011).

Satılmış, Z.I., *Diabetes mellitus*da İnsülin Tedavisinin Periferik Sinir Sistemine Etkileri: Klinik ve Elektrofizyolojik Değerlendirme, Nöroloji Uzmanlık Tezi, T. C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye (2007).

Satman, İ., *Diabetes Mellitus: Giriş, Sekonder Komplikasyonlar*, Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics, 3 (1), 1-5 (2010).

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

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

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

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

Sima, A.A.F., Kamiya, H., Li, Z.G., İnsülin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes, *Eur. J. Pharmacol.*, 490 (1-3), 187-197 (2004).

Sindrup, S.H., Otto, M., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., Antidepressants in the treatment of neuropathic pain, *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 96, 399-409 (2005).

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

Smeraldi, E., Delmonte, D., Agomelatin in depression, *Expert Opin. Drug Saf.*, 12 (6), 873-880 (2013).

Soumier, A., Banasr, M., Lortet, S., Masméjean, F., Bernard, N., Kerkerian-Le-Goff, L., Gabriel, C., Millan, M.J., Mocaer, E., Daszuta, A., Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus, *Neuropsychopharmacology*, 34, 2390-2403 (2009).

Sözmen, K., O'Flaherty, M., Ünal B, Belgin, Satman, İ., Critchley, J., Unwin, N., Capewell, S., Türkiye'de 2025 yılı için öngörülen tip 2 Diyabet sıklığı ve koruyucu girişimlerin diyabet sıklığındaki artışa olan etkisi, Türkiye'de Kalp Damar Hastalıkları ve Diyabet Kontrolünde Var Olan Durum ve Politika Önerileri, İzmir, s.64-67 (2012).

Srinivasan, V., De Berardis, D., Shillcutt, S.D., Brzezinski, A., Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 21 (10), 1503-1522 (2012a).

Srinivasan, V., Zakaria, R., Othman, Z., Lauterbach, E.C., Acuña-Castroviej, D., Agomelatine in depressive disorders: Its novel mechanisms of action, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 24, 3 (2012b).

Stafne, S.N., Salvesen, K.A., Romundstad, P.R., Eggebø, T.M., Carlsen, S.M., Mørkved, S., Regular Exercise During Pregnancy to Prevent Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial, *Obstetrics & Gynecology*, 119 (1), 29-36 (2012).

Stein, D.J., Ahokas, A., Albarran, C., Olivier, V., Allgulander, C., Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study, *J. Clin. Psychiatry*, 73 (7), 1002-1008 (2012).

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

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

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

Şener, U., Diyabetik Nöropatiler, *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*, 6 (3), 38-46 (2013).

Tamam, L., Zeren, T., Depresyonda serotonerjik düzenekler, *Klinik psikiyatri*, Ek 4, 11-18 (2002).

Tardito, D., Molteni, R., Popoli, M., Racagni, G., Synergistic mechanisms involved in the antidepressant effects of agomelatine, *European Neuropsychopharmacology*, 22, S482-S486 (2012).

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

TEMĐ Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 5. Baskı, Miki Matbaacılık San ve Tic. Ltd. Şti., Ankara (2013).

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

Tesfaye, S., Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy, *Curr Opin Support Palliat Care*, 3 (2), 136-143 (2009).

Tesfaye, S., Selvarajah, D., Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 28 Suppl., 1, 8-14 (2012)

Thomas, P.K., Classification of the diabetic neuropathies, In: Gries, F.A., Cameron, N.A., Low, P., Ziegler, D. (editors), *Textbook of diabetic neuropathy*, Stuttgart, Thieme, p.175-177 (2003).

Thomas, P.K., Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy, *Diabetes*, 46, 54-57 (1997).

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

Tripathi, B.K., Srivastava, A.K., *Diabetes mellitus: Complications and therapeutics*, *Med. Sci. Monit.*, 12 (7), 130-147 (2006).

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

Tuma, J., Strubbe, J.H., Mocaër, E., Koolhaas, J.M., Anxiolytic-like action of the antidepressant agomelatine (S20098) after a social defeat requires the integrity of the SCN, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 15 (5), 545-555 (2005).

Tuma, J., Strubbe, J.H., Mocaer, E., Koolhaas, J.M., S20098 affects the free running rhythms of body temperature and activity and decreases light induced phase delays of circadian rhythms of the rat, *Chronobiol. Int.*, 18 (5), 781-799 (2001).

Turfaner, N., Tip 2 Diyabet Tedavisinde Son gelişmeler, *Türk Aile Hek Derg.*, 11 (1), 43-47 (2007).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 6. Baskı*, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Ankara (2013).

Uludağ, M.O., Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (Komplikasyonlar), *MISED*, 23-24, 39-44 (2010).

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

Uzbay, İ.T., Agomelatin: Genel bilgiler, farmakolojisi ve kullanım güvenliği, *Klinik Psikiyatri*, 15 (Ek 1), 9-19 (2012).

Üçel, U.İ., Mianserinin Streptozotocin ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Gelişen Diyabetik Nöropati Üzerine Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, T.C Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye (2013).

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

Van Reeth, O., Olivares, E., Zhang, Y., Zee, P.C., Mocaer, E., Defrance, R., Turek, F.W., Comparative effects of a melatonin agonist on the circadian system in mice and Syrian hamsters, *Brain Res.*, 762 (1-2), 185-94 (1997).

- Venkatraman, R., Singhi, S.C., Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome, *Indian J. Pediatr.*, 73 (1), 55-60 (2006).
- Villetti, G., Bergamaschi, M., Bassani, F., Bolzoni, P.T., Maiorino, M., Pietra, C., Rondelli, I., Chamiot-Clerc, P., Simonato, M., Barbieri, M., Antinociceptive activity of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist N-(2-Indanyl)-glycinamide hydrochloride (CHF3381) in experimental models of inflammatory and neuropathic pain, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306 (2), 804-814 (2003).
- Vinik, A.I., Park, T.S., Stansberry, K.B., Pittenger, G.L., Diabetic Neuropathies, *Diabetologia*, 43, 957-973 (2000).
- Voitenko, N.V., Kostyuk, E.P., Kruglikov, I.A., Kostyuk, P.G., Changes in calcium signaling in dorsal horn neurons in rats with streptozocin-induced diabetes, *Neurosciences*, 94 (3), 887-890 (1999).
- Voitenko, N.V., Kruglikov, I.A., Kostyuk, E.P., Kostyuk, P.G., Effect of streptozotocin-induced diabetes on the activity of calcium channels in rat dorsal horn neurons, *Neuroscience*, 95 (2), 519-524 (2000).
- Whiting, D.R., Guariguata, L., Weil, C., Shaw, J., IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalans of diabetes for 2011 and 2030, *Diabetes Research and Clinical Practise*, 94 (3), 311-321 (2011).
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care*, 27, 1047-1053 (2004).
- Wilmot, E., Idris, I., Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management, *Ther Adv Chronic Dis.*, 5 (6), 234-244 (2014).
- Wilson, R.C., The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy, *J Am Podiatr Med Assoc.*, 89, 468-471 (1999).
- Wisniewski, K., Fedosiewicz-Wasiluk, M., Holy, Z.Z., Car, H., Grzeda, E., Influence of NMDA, a potent agonist of glutamate receptors, on behavioral activity in 4-week streptozotocin-induced diabetic rats, *Pol. J. Pharmacol.*, 55 (3), 345-351 (2003).
- Wolfsdorf, J., Glaser, N., Sperling, M.A., Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 29 (5), 1150-1159 (2006).
- Wong, C.H, Day, P., Yarmush, J., Wu, W., Zbuzek, U.K., Nifedipine induced analgesic after epidural injections in rats, *Anesth. Anal.*, 79 (2), 303-306 (1994).
- Woolf, C.J., Shortland, P., Reynolds, M., Ridings, J., Doubell, T., Coggeshall, R.E., Reorganization of central terminals of myelinated primary afferents in the rat dorsal horn following peripheral axotomy, *J. Comp. Neurol.* 360 (1), 121-134 (1995).
- Woolfe, G., MacDonald, A.D., The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 80 (3), 300-307 (1944).

- Yamamoto, H., Shimoshige, Y., Yamaji, T., Murai, N., Aoki, T., Matsuoka, N., Pharmacological characterization of standard analgesics on mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats, *Neuropharmacology*, 57 (4), 403-408 (2009).
- Yan, J.E., Yuan, W., Lou, X., Zhu, T., Streptozotocin-induced diabetic hyperalgesia in rats is associated with upregulation of toll-like receptor 4 expression. *Neurosci. Lett.*, 526 (1), 54-58 (2012).
- Yücel, A., Çimen, A., Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi, *Ağrı*, 17 (1), 5-13 (2005).
- Zajecka, J., Schatzberg, A., Stahl, S., Shah, A., Caputo, A., Post, A., Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 30 (2), 135-144 (2010).
- Zarogoulidis, P., Papanas, N., Kouliatsis, G., Spyrtos, D., Zarogoulidis, K., Maltezos, E., Inhaled insulin: too soon to be forgotten?, *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.*, 24 (5), 213-223 (2011).
- Zhang, J.L., Yang, J.P., Zhang, J.R., Li, R.Q., Wang, J., Jan, J.J., Zhuang, Q., Gabapentin reduces allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathy rats by decreasing expression level of Nav1.7 and p-ERK1/2 in DRG neurons, *Brain Res.*, 1493, 13-18 (2013).
- Ziegler, D., Ametov, A., Barinov, A., Dyck, P.J., Gurieva, I., Low, P.A., Munzel, U., Yakhno, N., Raz, I., Novosadova, M., Maus, J., Samigullin, R., Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, *Diabetes Care*, 29 (11), 2365-2370 (2006).
- Ziegler, D., Fonseca, V., From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 29 (1), 146-156 (2014).
- Ziegler, D., Nowak, H., Kempler, P., Vargha, P., Low, P.A., Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis, *Diabetic Med.*, 21, 114-121 (2004).
- Ziegler, D., Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come?, *Diabetes Care*, 31 (Suppl 2), 255-261 (2008).
- Zychowska, M., Rojewska, E., Przewlocka, B., Mika, J., Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy - experimental and clinical studies, *Pharmalogical Reports*, 65, 1601-1610 (2013).

EKLER

EK 1

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı



HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 15.04.2014
TOPLANTI SAYISI : 42
DOSYA KAYIT NUMARASI : 14-11
KARAR NUMARASI : 2014-11
ARAŞTIRMACILAR : Doç.Dr. Özgür Devrim CAN Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Yard.Doç.Dr. Ümide Demir ÖZKAY Doç.Dr. Miriş DİKMEN Umut İrfan ÜÇEL Harika AYDIN
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI : Sprague Dawley 136

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden Doç.Dr. Özgür Devrim CAN' ın araştırma yürütücüsü olduğu 14-11 kayıt numaralı ve " Agomelatin'in streptozosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda değişen depresyon, anksiyete ve ağrı parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi" konulu çalışma; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

Doç.Dr. Bülent ERGÜN (Başkan)

(KATILMADI)

Doç.Dr. Özgür Devrim CAN (Üye)

(KATILMADI)

Prof.Dr. Hülya SİVAS (Üye)

Yard.Doç.Dr. Sinem İLGİN (Üye)

Vét.Hek.Erdem ERKUŞ (Üye)

Zuhal ERYILMAZ (Üye)

(KATILMADI)

Adem MUSLUK (Üye)

EK 2

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası



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

Belge No: 20-14

Sayın Taliha Harika AYDIN

24 Mart – 04 Nisan 2014 tarihleri arasında düzenlenen

“Deney Hayvanları Kullanımı İle İlgili B sınıfı Eğitim Programı” 80 saatlik teorik ve uygulamalarına katılarak tamamlamış ve yapılan sertifika sınavını başarıyla geçmiştir.

*Prof. Dr. Keuser EROL
Hayvan Deneyleri Yerel
Etik Kurulu Başkanı*

*Prof. Dr. Hasan GÖNEN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Rektörü*

