

**DENEYSEL DİYABETİN
NEDEN OLDUĞU
METABOLİK ve DAVRANIŞSAL
DEĞİŞİMLER ÜZERİNE
İNSÜLİNİN ve
HYPERICUM PERFORATUM L.
EKSTRESİNİN ETKİLERİ**

Uzm. Ecz. Özgür Devrim CAN

Doktora Tezi

**DENEYSEL DİYABETİN
NEDEN OLDUĞU
METABOLİK ve DAVRANIŞSAL
DEĞİŞİMLER ÜZERİNE
İNSÜLİNİN ve
HYPERICUM PERFORATUM L.
EKSTRESİNİN ETKİLERİ**

Uzm. Ecz. Özgür Devrim CAN

Doktora Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, Temmuz 2007

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No. 040345).

Jüri ve Enstitü Onayı

Özgür Devrim CAN'ın "Deneysel Diyabetin Neden Olduğu Metabolik ve Davranışsal Değişimler Üzerine İnsülinin ve *Hypericum Perforatum L.* Ekstresinin Etkileri" başlıklı, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki Doktora Tezi, 18.07.2007 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Nuray ARI Ankara Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Kevser EROL Osmangazi Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Süleyman AYDIN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Yard. Doç. Dr. Bülent ERGUN Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
03.07.2007... tarih ve ...29/2... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Yasemin N. ...



ÖNSÖZ

Lisans eğitimim sırasında bana farmakolojiyi sevdiren, doktora çalışmalarım süresince gereksinim duyduğum her an bana elini uzatan, bilimsel kimliği, araştırmacı kişiliği, insancıl ve demokratik yaklaşımları ile eşine az rastlanır olduğunu düşündüğüm danışman hocam, Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e,

Yüksek lisans tez çalışmamı birlikte gerçekleştirdiğim ve lisansüstü eğitimime başladığım ilk günden bu yana kendisinden çok şey öğrendiğim Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Süleyman Aydın'a,

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde büyük emeği olan, benimle birlikte sabahın ilk ışıklarına kadar çalışan sevgili dostum Araş. Gör. Ümide Demir Özkay'a,

Tez çalışmalarım sırasında kullandığım bitki ekstratlarını hazırlamamda bana rehberlik eden, Farmakognosi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Nilgün Öztürk'e,

Gereksinim duyduğum her zaman bana laboratuvarlarının kapılarını açan, karşılaştığım sorunları çözmemde her zaman yardımcı olmaya çalışan Dekan Yardımcısı, Analitik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Göksel Altıokka'ya ve Dekan Yardımcısı, Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Bülent Ergun'a,

Dostlukları ve bilimsel kimlikleri ile her zaman yanımda olan Öğr. Gör. Ahmet Saraçoğlu'na, Araş. Gör. Yusuf Özkay'a ve Anabilim Dalımızda doktora çalışmalarını sürdürmekte olan Dr. Yaşar Çakmakçı'ya,

Farmakoloji Anabilim dalının değerli öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Rana Arslan'a, Yrd. Doç. Dr. Miriş Dikmen'e ve Araş. Gör. Nurcan Bektaş'a,

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

Yaşamımın her alanında olduğu gibi, yoğun tez çalışmalarım süresince bana sonsuz sabır gösteren ve destek veren sevgili eşim Araş. Gör. Dr. Nafiz Öncü Can'a ve onun sevgili ailesine,

Sonsuz sevgileri, fedakarlıkları ve destekleri ile bütün yaşamımda ve elbette tüm eğitim sürecimde yanımda olan sevgili aileme,

En büyük ideali beni bir araştırmacı, bir akademisyen olarak görmek olan, tüm yaşamımı çocuklarına iyi bir gelecek hazırlayabilmek için tüketen sevgili babam, öğretmen Osman Topbaş'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Rahat uyu babacığım, emeklerin yerini buldu...

DENEYSSEL DİYABETİN NEDEN OLDUĞU METABOLİK ve DAVRANIŞSAL DEĞİŞİMLER ÜZERİNE İNSÜLİNİN ve *HYPERICUM PERFORATUM L.* EKSTRESİNİN ETKİLERİ

ÖZET

Bu tez çalışmasında, streptozotosin (STZ) ile diyabet yapılmış sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinde, anksiyete ve depresyon düzeylerinde, öğrenme davranışlarında ve ağrı duyularında oluşan değişiklikler incelenmiş, bu hayvanlarda Diabetes mellitus'un neden olduğu davranışsal değişiklikler insülin ve Hypericum perforatum (Hypericaceae)'dan hazırlanmış olan ekstre ile tedavi edilmeye çalışılmıştır.

STZ-diyabetik sıçanlarda hiperglisemi, hiperfaji, polidipsi ve zayıflama görülmüştür. Diyabetik hayvanların depresyon ve anksiyete düzeylerinin yükseldiği, spontan lokomotor aktivitelerinin ve öğrenme düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Diyabetik sıçanlarda mekanik hiperaljezi görülürken, termal ağrı algılarının izlenen altı hafta süresince hiperaljeziden hipoaljeziye doğru değiştiği belirlenmiştir.

İnsülin tedavisinin diyabetik hiperfajiyi ve polidipsiyi azalttığı, vücut ağırlıklarında artışa neden olduğu belirlenmiştir. İnsülin enjeksiyonunun, diyabetik hayvanların değişmiş depresyon, öğrenme ve ağrı düzeyleri üzerine tedavi edici etkisine karşılık spontan lokomotor aktivite ve anksiyete düzeyleri üzerine etkili olmadığı görülmüştür.

Hypericum perforatum ekstresinin sağlıklı sıçanlarda doza bağlı hipofajik, antidipsojenik ve antidiüretik, antidepresan, analjezik ve sedatif etkiler gösterdiği ve öğrenme düzeylerini artırdığı görülmüştür.

Diyabetik sıçanlara uygulanan ekstrenin, hiperglisemiyi düşürdüğü, hiperfajiyi ve polidipsiyi azalttığı ve vücut ağırlıklarındaki azalmayı önlediği ortaya konulmuştur. Ekstre tedavisinin diyabetik sıçanlarda yükselmiş olan depresyon ve anksiyete düzeylerini azalttığı, azalmış spontan lokomotor aktiviteyi ve öğrenme düzeylerini artırdığı, ayrıca analjezik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Bu araştırma ile Diabetes mellitus'un merkezi sinir sistemi komplikasyonlarının progresif özellik gösterdiği, kronik insülin tedavisinin bu komplikasyonları önlemekte tek başına yeterli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Hypericum perforatum bitkisinden hazırlanmış olan ekstrenin gerek antidiyabetik gerekse merkezi sinir sistemi üzerine doğrudan etkileri nedeniyle bu komplikasyonları tedavi edici etki gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, insülin, Hypericum perforatum, davranış, öğrenme

**THE EFFECT OF INSULIN and HYPERICUM PERFORATUM L.
EXTRACT ON THE METHABOLIC AND BEHAVIORAL
ALTERATIONS INDUCED BY EXPERIMENTAL DIABETES**

ABSTRACT

In this thesis, alterations in the spontaneous locomotor activities, anxiety and depression levels, learning behavior and pain perceptions of STZ-diabetic rats were investigated, Diabetes mellitus (DM)-induced behavioral changes observed in these rats were tried to treat with insulin and Hypericum perforatum (Hypericaceae) (Hyp) extract.

Hyperglycemia, hyperphagia, polydipsia and weight loss were seen in STZ-diabetic rats. Increased anxiety and depression levels, decreased spontaneous locomotor activities and learning levels were determined in diabetic animals. While mechanical hyperalgesia was seen in diabetic rats, changes of thermal pain perception from hyperalgesia to hypoalgesia were determined during six weeks period.

Insulin treatment was found to decrease diabetic hyperphagia and polydipsia and increase body weights. In spite of the therapeutic effectiveness of insulin injection on altered depression, learning and pain levels, no effect on spontaneous locomotor activities and anxiety levels was observed.

Hyp extract exhibited dose-dependent hypophagic, antidipsogenic, antidiuretic, antidepressant, analgesic, sedative effects and increased learning levels of healthy rats.

Extract, administered to diabetic rats, was shown to decrease hyperglycemia, hyperphagia and polydipsia and to prevent the loss of body weights. Treatment with extract was found to decrease elevated depression and anxiety levels, increase diminished spontaneous locomotor activities and learning levels and elicit analgesic activities.

It was concluded by this investigation that central nervous system complications of DM show a progressive nature, chronic insulin treatment is not enough to prevent these complications alone. The extract prepared from Hyp exhibited therapeutic effects on these complications via both its antidiabetic and central nervous system effects.

Key Words: Diabetes mellitus, insulin, Hypericum perforatum, behaviour, learning

İÇİNDEKİLER	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	4
<i>Diabetes Mellitus</i>	4
<i>Diabetes Mellitus'un</i> Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri	13
İnsülin	19
İnsülin'in Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri	25
<i>Hypericum perforatum</i> Linn.	29
GEREÇLER	39
Deney Hayvanları	39
Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	39
Kullanılan Cihazlar	39
YÖNTEMLER	40
<i>Hypericum perforatum'un</i> Hidroalkolik Ekstresinin Hazırlanması	40
Deneysel Diyabetin Oluşturulması	40
Diyabetik Sıçanların İnsülin ile Tedavisi	40
Diyabetik Sıçanlara <i>Hypericum perforatum</i> Ekstresi Uygulanması	41

Sağlıklı Sıçanlara <i>Hypericum perforatum</i> Ekstresi Uygulanması	41
Metabolik Kafes Ölçümleri	41
Davranış Deneyleri	42
<i>Yüzme deneyleri</i>	42
<i>Yükseltilmiş labirent deneyleri</i>	43
<i>Aktivite kafesi deneyleri</i>	43
<i>Aktif öğrenme deneyleri</i>	44
<i>Ağrı ölçüm deneyleri</i>	44
<i>Kuyruk sıkıştırma (tail pinch) deneyi</i>	44
<i>Kuyruk daldırma (tail immersion) deneyi</i>	45
<i>Kuyruk çekme (tail flick) deneyi</i>	45
İstatistiksel Değerlendirme	46
BULGULAR ve TARTIŞMA	47
STZ-Diyabetik Sıçanların Metabolik Kafes Ölçümlerine ve Davranış Deneylerine İlişkin Bulgular	47
<i>Kan glukoz değerlerine ilişkin bulgular</i>	47
<i>Su tüketimine ve idrar atılımına ilişkin bulgular</i>	47
<i>Yem tüketimine ve dışkı atılımına ilişkin bulgular</i>	49
<i>Vücut ağırlıklarının değişimine ilişkin bulgular</i>	52
<i>Yüzme deneylerine ilişkin bulgular</i>	53
<i>Yükseltilmiş labirent deneylerine ilişkin bulgular</i>	57
<i>Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular</i>	61
<i>Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular</i>	64
<i>Ağrı ölçüm deneylerine ilişkin bulgular</i>	68
İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik Sıçanların Metabolik Kafes Ölçümlerine ve Davranış Deneylerine İlişkin Bulgular	74

<i>İnsülin tedavili STZ-diyabetik sıçanların metabolik kafes ölçümlerine ilişkin bulgular</i>	74
<i>Yüzme deneylerine ilişkin bulgular</i>	75
<i>Yükseltilmiş labirent deneylerine ilişkin bulgular</i>	78
<i>Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular</i>	80
<i>Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular</i>	81
<i>Ağrı ölçüm deneylerine ilişkin bulgular</i>	84
Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Sıçanların Metabolik Kafes Ölçümlerine ve Davranış Deneylerine İlişkin Bulgular	87
<i>Kan glukoz değerlerine ilişkin bulgular</i>	87
<i>Su tüketimine ve idrar atılımına ilişkin bulgular</i>	87
<i>Yem tüketimine ve dışkı atılımına ilişkin bulgular</i>	90
<i>Vücut ağırlıklarının değişimine ilişkin bulgular</i>	92
<i>Yüzme deneylerine ilişkin bulgular</i>	93
<i>Yükseltilmiş labirent deneylerine ilişkin bulgular</i>	97
<i>Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular</i>	101
<i>Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular</i>	102
<i>Ağrı ölçüm deneylerine ilişkin bulgular</i>	105
Hyp Ekstreleri ile Tedavi Edilen STZ-Diyabetik Sıçanların Metabolik Kafes Ölçümlerine ve Davranış Deneylerine İlişkin Bulgular	108
<i>Kan glukoz değerlerine ilişkin bulgular</i>	108
<i>Su tüketimine ve idrar atılımına ilişkin bulgular</i>	109
<i>Yem tüketimine ve dışkı atılımına ilişkin bulgular</i>	111
<i>Vücut ağırlıklarının değişimine ilişkin bulgular</i>	112
<i>Yüzme deneylerine ilişkin bulgular</i>	113
<i>Yükseltilmiş labirent deneylerine ilişkin bulgular</i>	116

<i>Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular</i>	120
<i>Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular</i>	122
<i>Ağrı ölçüm deneylerine ilişkin bulgular</i>	124
Genel Değerlendirme	126
SONUÇ ve ÖNERİLER	130
KAYNAKLAR	131

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 <i>Hypericum perforatum</i> 'un İçerisindeki Başlıca Bileşenlerin Kimyasal Yapıları	30
Çizelge 2 <i>Hypericum perforatum</i> 'un Ticari Preparatları	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA
Şekil 1 İntervenöz glukoz uygulamasından sonra, sağlıklı bireylerde ve tip II DM hastalarında gözlenen insülin yanıtları	8
Şekil 2 Glukoz aracılıklı insülin salımı sürecinde gelişen hücre içi olaylar	21
Şekil 3 İnsülin reseptörünün yapısı	22
Şekil 4 Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Kan Glukoz Değerleri	47
Şekil 5 Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Haftalık Su Tüketim Değerleri	48
Şekil 6 Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Haftalık İdrar Atılım Değerleri	48
Şekil 7 Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Haftalık Yem Tüketim Değerleri,	50
Şekil 8 Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Haftalık Dışkı Değerleri	50
Şekil 9 Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi	53
Şekil 10 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların İmmobilite Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	54
Şekil 11 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Tırmanma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	54
Şekil 12 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Yüzme Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	55
Şekil 13 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Açık Kolda Kalma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	57
Şekil 14 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Açık Kola Giriş Sayılarının Haftalara Göre Değişimi	58
Şekil 15 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Yatay Hareket Sayılarının Haftalara Göre Değişimi	62
Şekil 16 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Dikey Hareket Sayılarının Haftalara Göre Değişimi	62
Şekil 17 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Toplam Sakınma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	64
Şekil 18 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Toplam Sakınma Sayılarının Haftalara Göre Değişimi	64
Şekil 19 STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Kuyruk Sıkıştırma Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	68

Şekil 20	STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Kuyruk Daldırma Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	71
Şekil 21	STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Kuyruk Çekme Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	71
Şekil 22	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının İmmobilite Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	75
Şekil 23	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Tırmanma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	75
Şekil 24	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Yüzme Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	76
Şekil 25	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Açık Kolda Kalma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	78
Şekil 26	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Açık Kola Giriş Sayılarının Haftalara Göre Değişimi	78
Şekil 27	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvanların Yatay Hareket Sayılarının Haftalara Göre Değişimi	80
Şekil 28	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvanların Dikey Hareket Sayılarının Haftalara Göre Değişimi	80
Şekil 29	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvanların Toplam Sakınma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	82
Şekil 30	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvanların Toplam Sakınma Sayılarının Haftalara Göre Değişimi	82
Şekil 31	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	84
Şekil 32	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Kuyruk Daldırma Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	85
Şekil 33	Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Kuyruk Çekme Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi	85
Şekil 34	Hyp125 ve Hyp250 Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvanların Bir Haftalık Enjeksiyondan Önceki ve Sonraki Kan Glukoz Değerleri	87

Şekil 35	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Haftalık Su Tüketim Değerleri	88
Şekil 36	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Haftalık İdrar Atılım Değerleri	88
Şekil 37	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Haftalık Yem Tüketim Değerleri	90
Şekil 38	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Haftalık Dışkı Miktarları	91
Şekil 39	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi	93
Şekil 40	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının İmmobilite Süreleri	94
Şekil 41	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Tırmanma Süreleri	94
Şekil 42	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Yüzme Süreleri,	94
Şekil 43	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Açık Kolda Kalma Süreleri	98
Şekil 44	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Açık Kola Giriş Sayıları	98
Şekil 45	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Yatay Hareket Sayıları	101
Şekil 46	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Dikey Hareket Sayıları	102
Şekil 47	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Toplam Sakınma Süreleri	103
Şekil 48	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Toplam Sakınma Sayıları	103
Şekil 49	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Deneyindeki Yanıt Süreleri	106
Şekil 50	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Kuyruk Daldırma Deneyindeki Yanıt Süreleri	106

Şekil 51	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Kuyruk Çekme Deneyindeki Yanıt Süreleri	106
Şekil 52	125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Bir Haftalık Enjeksiyonlardan Önceki ve Sonraki Kan Glukoz Değerleri	109
Şekil 53	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Haftalık Su Tüketim Değerleri	110
Şekil 54	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Haftalık İdrar Atılım Değerleri	110
Şekil 55	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Haftalık Yem Tüketim Değerleri	111
Şekil 56	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Haftalık Dışkı Miktarları	112
Şekil 57	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi	113
Şekil 58	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) İmmobilite Süreleri	114
Şekil 59	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Tırmanma Süreleri	114
Şekil 60	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Yüzme Süreleri	115
Şekil 61	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Açık Kolda Kalma Süreleri	116
Şekil 62	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Açık Kola Giriş Sayıları	117

Şekil 63	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Yatay Hareket Sayıları	121
Şekil 64	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Dikey Hareket Sayıları	121
Şekil 65	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Toplam Sakınma Süreleri	122
Şekil 66	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Toplam Sakınma Sayıları	123
Şekil 67	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Kuyruk Sıkıştırma Deneyindeki Yanıt Süreleri	124
Şekil 68	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Kuyruk Daldırma Deneyindeki Yanıt Süreleri	125
Şekil 69	Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg ⁻¹ ve 250 mg.kg ⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Kuyruk Çekme Deneyindeki Süreleri	125

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADB	: Amerikan Diyabet Birliği
ADP	: Adenozin difosfat
AgRP	: Agouti ile ilişkili protein
AMP	: Adenozin mono fosfat
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropiyonik asid
AMPK	: AMP ile aktive edilen protein kinaz
ANOVA	: Varyans Analizi (Analysis of Variance)
AQP2	: Aquaporin 2, hücre zarında bulunan bir çeşit su kanalı
ATP	: Adenozin trifosfat
CART	: Cocaine and amphetamine regulated transcript
CGRP	: Kalsitonin geniyle ilişkili peptit
CMV	: Sitomegalovirüs
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
CYP	: Sitokrom P450 enzim ailesi
DAG	: Diaçilgliserol
DBİ	: Diazepam bağlanma inhibitörü
DKA	: Diyabetik keto-asidosis
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DRG	: Dorsal kök gangliyonu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Endoplazmik retikulum
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GAD	: Glutamik asid dekarboksilaz
GAT	: GABA taşıyıcı protein
GDM	: Gestasyonel <i>diabetes mellitus</i>
GED	: Gençlerin erişkin tip diyabeti (Maturity–onset Diabetes of the young, MODY)
GLP	: Glukagon benzeri peptit
HbA1C	: Glikozillenmiş hemoglobin
HHA	: Hipotalamo-hipofiziyer-adrenal yolak

HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijeni
Hyp	: <i>Hypericum perforatum</i>
Hyp-125	: <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin 125 mg.kg ⁻¹ dozu
Hyp-250	: <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin 250 mg.kg ⁻¹ dozu
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-6	: İnterlökin-6
INS	: İnsülin
IP3	: Inozitol trifosfat
IR	: Infrared (Kızılötesi)
IRS	: İnsülin reseptör substratı
<i>i.c.v</i>	: İntraserebroventriküler (beyin ventrikülü içine)
İDM	: İdiopatik <i>diabetes mellitus</i>
<i>i.p</i>	: İnteraperitoneal (periton zarı içine)
<i>i.v</i>	: İntervenöz (damar içine)
KOMT	: Katekolamin-O-metil-transferaz
LI 160 [®]	: <i>Hypericum perforatum</i> ' un ticari bir preparatı
MAO	: Monoamin oksidaz enzimi
MAPK	: Mitojen ile etkinleşen protein kinaz
mRNA	: Haberci (messenger) ribonükleik asit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NKHD	: Non-ketotik hiperozmolar durum
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksid sentaz enzimi
NPY	: Nöropeptid Y
ODM	: Otoimmün <i>diabetes mellitus</i>
PAG	: Periakvaduktal grey
PDK	: İnozitolfosfat bağımlı kinaz
PI3K	: Fosfotidilinozitol 3 kinaz
POMK	: Pro-opiyomelanokortin
RNA	: Ribonükleik asit
SF	: Serum fizyolojik
SH2	: Src-homoloji-2

Shc	: Src homolojisi gösteren kollojen benzeri protein
SNRI	: Selektif noradrenalin re-uptake inhibitörleri
SSRI	: Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
STEI 300 [®]	: <i>Hypericum perforatum</i> 'un ticari bir preparatı
STZ	: Streptozotosin
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü- α
TOR	: Rapamisin hedefi
U	: Ünite
UT-A1	: Üre taşıyıcı protein (Böbreklerde)
WS 5570 [®]	: <i>Hypericum perforatum</i> 'un ticari bir preparatı
WS 5572 [®]	: <i>Hypericum perforatum</i> 'un ticari bir preparatı
WS 5573 [®]	: <i>Hypericum perforatum</i> 'un ticari bir preparatı
YBSK	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
ZE 117 [®]	: <i>Hypericum perforatum</i> 'un ticari bir preparatı

GİRİŞ ve AMAC

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre *Diabetes mellitus* (DM), çok çeşitli etiyolojiler ile ortaya çıkabilen; insülin salımı, insülin aktivitesi ya da her ikisinde birden oluşan aksamalardan kaynaklanan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki düzensizlik ve kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (World Health Organisation, 1985). DM, hastalarda ölümle sonuçlanabilen akut komplikasyonlara neden olabildiği gibi (Venkatraman ve Singhi, 2006; Wolfsdorf ve ark., 2006), uzun süren metabolik düzensizlikler nedeniyle, çeşitli organların çalışmasında yetersizlik ve işlevsizlik şeklinde kronik komplikasyonlara da neden olabilmektedir (Tripathi ve Srivastava, 2006).

Dünyada DM prevalansı ile ilgili olarak hazırlanan bir raporda, 2000 yılında, 20 yaşın üzerindeki diyabet hastalarının sayısının yaklaşık 171 milyona ulaştığı (Wild ve ark., 2004) ve bu rakamın 1998'de DSÖ'nün öngördüğü rakamdan %11 daha yüksek olduğu bildirilmektedir (King ve ark., 1998). Uluslararası Diyabet Federasyonu, DM prevalansının 2025 yılında 333 milyona ulaşacağını öngörmektedir (International Diabetes Federation, 2003). 2030 yılında tüm yaş gruplarında dünyadaki DM prevalansının 366 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Wild ve ark., 2004). Bu veriler dünyada DM'nin yayılım hızının artışı sayısal olarak ortaya koymakla birlikte, hastalığın artan prevalansı, özellikle az gelişmiş ülkelerde diyabet komplikasyonu nedeniyle ölümlerdeki artışı da beraberinde getirmektedir (Wild ve ark., 2004).

DM'nin vasküler hastalıklar, retinopati, nöropati, nefropati, koroner arter hastalığı, seksüel disfonksiyon gibi komplikasyonları hakkında çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın, hastalığın merkezi sinir sistemi (MSS) komplikasyonları ile ilişkili araştırmalar nispeten zayıf kalmıştır (Li ve Sima, 2004).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, DM'nin, hastaların MSS işlevlerinde de aksaklıklara neden olduğunu ortaya koymaktadır (Kovacs ve ark., 1997; McCarthy ve ark., 2002; Petrak ve ark., 2003). Yapılan araştırmalar, hem tip I, hem de tip II DM hastalarında insülin işlevlerindeki bozulmanın ve hipergliseminin, MSS komplikasyonlarının gelişimi, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların ve duyu durum hastalıklarının oluşumu açısından patolojik önemi olduğunu ortaya koymaktadır (Blanz ve ark., 1993; Ceriello ve ark., 1993; Craft, 2006; Kaminski ve ark., 2002; Kovacs ve ark., 1997; Love, 1999; Lustman ve ark., 1988; Mercuri ve ark., 2000; Pasquier ve ark., 2006; Popkin ve ark., 1988; Sastre ve ark., 2000). Yoğun insülin tedavisine maruz kalan tip I DM'li hastalarda görülen hipoglisemik epizodların da beyin hasarına neden olabileceği rapor edilmiştir (De Courten-Myers ve ark., 2000; Vannucci ve Vannucci, 2001; Yager, 2002).

Diyabetik hastalarda görülen MSS bozukluklarını araştırmak üzere diyabetik deney hayvanları ile çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (Barber ve ark., 2003; Li ve ark., 2003; Sima ve ark., 2004). Tip I diyabetik hayvanlardan elde edilen deneysel veriler, bu hayvanların MSS'lerinde yapısal ve elektrofizyolojik bozukluklar geliştiğini; nörotransmitter düzeylerinde, nöron yoğunluğunda, apoptotik aktivitede ve bilişsel fonksiyonlarda önemli değişimler olduğunu ortaya koymaktadır (Sima ve ark., 2004). MSS'de oluşan bozukluklar, deney

hayvanlarının çeşitli davranışlarında değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin, streptozotosin (STZ) toksini ile diyabet oluşturulan tip I diyabetik hayvanların, spontan lokomotor aktivitelerinde; saldırganlık, anksiyete ve depresyon şiddetlerinde; öğrenme ve sosyal etkileşim davranışlarında değişiklikler olduğunu rapor eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Flood ve ark., 1990; Hilakivi-Clarke ve ark., 1990; Kamei ve ark., 2003; Miyata ve ark., 2005; Ramanathan ve ark., 1998; Rowland ve Bellush, 1989; Tomlinson ve ark., 1992). Ayrıca, DM'nin önemli komplikasyonlarından olan, periferik sinir sistemindeki ve MSS'deki hasarlar sonucu ortaya çıkan nöropatik ağrının, diyabetik hayvanların ağrı eşiklerinde değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir (Calcutt, 1996; Lee ve McCarty, 1992; Zhuang ve ark., 1996).

Hem tip I, hem de tip II DM hastalarında görülen MSS komplikasyonlarının nedeninin, insülin eksikliği sonucu doğan hiperglisemi ya da insülin işlevlerindeki bozulma olduğu kabul edilmektedir (Li ve Sima, 2004). MSS'nin metabolizmasının, büyümesinin ve gelişmesinin kontrolünde, insülinin önemli rol oynadığı bilinmektedir (Heidenreich ve Toledo, 1989; Vanhems ve ark., 1990; Yang ve ark., 1981). İnsülinin, MSS'de sinaptik plastisiteyi düzenleyici ve nöronları koruyucu (nöroprotektif) etkileri rapor edilmiştir (Van Der Heide ve ark., 2006). Diyabetik deney hayvanlarında görülen MSS hasarlarının, insülin tedavisi ile kısmen ya da tamamen düzeltilebileceğini ileri süren raporlar bulunmaktadır (Barber ve ark., 2003; Hilakivi-Clarke ve ark., 1990; Rowland ve Bellush, 1989).

Hypericum perforatum Linn. (*Hypericaceae*), İsviçreli ünlü doktor Paracelsus (M.Ö. 1540) zamanından bu yana çeşitli zihinsel bozuklukların tedavisinde kullanılan bir bitkidir (Baytop, 1999; Blumenthal ve ark., 2000). Bitkinin halk arasında DM hastalığına karşı kullanıldığı rapor edilmiştir (Duke, 1985).

Halk arasında yaygın kullanımı olan bu bitkinin farmakolojik etkileri ile ilgili olarak yapılan araştırmalar, eski Yunan ve Roma zamanlarından başlayarak günümüze kadar uzanmaktadır. Son yıllarda bilim dünyasında oldukça gündemde olan bu bitkinin farmakolojik özellikleri hakkında çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bitkinin farmakolojik etkileri ile ilgili araştırmalar, bitkiden hazırlanan standardize ekstrelerin depresyon (Bach-Rojecky ve ark., 2004; Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk ve ark., 1997a), anksiyete (Flausino ve ark., 2002), somatoform hastalıklar (Volz ve ark., 2002), mevsimsel duygulanım bozukluğu (Kasper, 1997; Wheatley ve ark., 1999), uykusuzluk (insomnia) (Holsboer-Trachsler ve ark., 2000), panik hastalığı (Yager ve ark., 1999), obsesif-kompulsif rahatsızlık (Kobak ve ark., 2005a), bilişsel bozukluklar (Trofimiuk ve ark., 2005), şizofreni (Murck ve ark., 2006), bağımlılık (Barnes ve ark., 2006; Coşkun ve ark., 2006), epilepsi (Hosseinzadeh ve ark., 2005) gibi MSS ile ilişkili pek çok hastalığın tedavisinde yarar sağladığını ortaya koymaktadır.

Günümüzde *Hypericum perforatum*'dan hazırlanan ekstreler, tablet ya da kapsül formunda Hyperiforce[®], Jarsin[®] 300, Kira[®], LI 160[®], Remotiv[®] gibi adlar ile Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde piyasaya sürülmüşlerdir. Adı geçen preparatlar, pek çok ülkede hafif ve orta şiddetteki depresyonun tedavisinde kullanılmaktadırlar (Chatterjee ve ark., 1998a; Rang ve ark., 2003).

STZ-diyabetik hayvanlar ile yapılan çalışmalarda, oluşturulan diyabetin süresinin, MSS hasarını arttırdığı bildirilmektedir (Bestetti ve Rossi, 1980; Chen ve Yang, 1991; Jakobsen ve ark.,1987). DM'nin MSS üzerinde oluşturduğu dejeneratif etkilerin progresif özellikte olması nedeniyle, bu çalışmada diyabetik hayvanların davranışlarında ve ağrı duyularında meydana gelen değişiklikler kronik olarak izlenmiş ve değerlendirilmiştir.

Bu araştırmada, insülinin, MSS üzerindeki antiapoptotik (Lee-Kwon ve ark., 1998; Li ve ark., 2003; Tanaka ve ark., 1995), nöroprotektif (Van Der Heide ve ark., 2006) etkilerinden ve diyabetik hayvanlarda MSS hasarlarını tedavi ettiğine ilişkin raporlardan (Barber ve ark., 2003; Rowland ve Bellush, 1989) yola çıkılarak, STZ-diyabetik hayvanlar *in vivo* insülin uygulaması ile tedavi edilmiştir. İnsülin tedavisi uygulanan hayvanların davranışları da kronik olarak izlenerek değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın kapsamında, MSS ile ilgili pek çok hastalıkta tedavi edici etkisinin bildirilmiş olmasının yanı sıra, DM tedavisinde etnofarmakolojik olarak kullanımı olan *Hypericum perforatum* bitkisinden hazırlanan ekstrenin, STZ-diyabetik hayvanlarda oluşan diyabetik durumu ve diyabet kaynaklı davranış değişikliklerini tedavi edici bir etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. DM ile ilişkili davranış değişikliklerine, insülin tedavisinin ve *Hypericum perforatum* ekstrelerinin etkileri kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

Özet olarak, bu tez çalışmasının amacı, STZ ile tip I DM oluşturulmuş sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinde, anksiyete ve depresyon şiddetlerinde, öğrenme davranışlarında ve ağrı duyularında oluşan progresif değişiklikleri kronik olarak incelemek; *in vivo* insülin tedavisinin ve *Hypericum perforatum*'dan hazırlanmış olan ekstrelerin (125 ve 250 mg.kg⁻¹) söz konusu bozuklukların üzerine olası etkilerini değerlendirmektir.

KAYNAK BİLGİSİ

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus'un tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre *Diabetes mellitus* (DM), çok çeşitli etiyolojiler ile ortaya çıkabilen; insülin salımı, insülin işlevi ya da her ikisinde birden oluşan aksamalardan kaynaklanan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki düzensizlik ve kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (World Health Organisation, 1999).

Diabetes mellitus'un tarihçesi

Eski Mısır Eber papirüslerinde (M.Ö. 1552), belirtileri DM'e benzeyen bir hastalıktan söz edilmektedir. M.Ö. 6. ve 4. yüzyıllarda eski Hint hekimleri "tatlı idrar hastalığı" adını verdikleri bu rahatsızlığı, bir üriner sistem hastalığı olarak değerlendirmişlerdir. Bu tarife göre, genellikle tatlılara düşkün, şişman ve halsiz olan bu hastaların, ağızları kurumakta, el ve ayaklarında yanmalar oluşmakta ve ağızları fena kokmaktadır. Bu hastaların idrarlarının karıncaları ve sinekleri çektiğini fark eden eski Hint hekimleri, bu idrarın tatlı olduğunu saptamışlardır. Milattan 200 yıl sonra Kapadokya'lı Areateus hastalığa "diabetes" ismini vermiştir (İçen, 2004). 1675 yılında İngiliz Thomas Willis hastaların kan ve idrarlarının tatlı olmasından yola çıkarak "diabetes" kelimesine bal tadı anlamına gelen 'mellitus' kelimesini eklemiştir. 1776 yılında diğer bir İngiliz araştırmacı olan Dobson, DM hastalarının kanında ve idrarında aşırı şeker varlığını ortaya koymuştur. 1857'de ünlü Fransız bilim adamı Claude Bernard, karaciğerin glikojenez ile ilişkisinden söz etmiş ve DM'nin aşırı glukoz üretimi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. 1889 yılında Mering ve Minkowski, vücuttan pankreası çıkararak, DM oluşumunu ortaya koymuş ve böylece pankreasın DM patogenezindeki rolü aydınlatılmıştır. 1922 yılında Kanada'lı araştırmacılar olan Best ve Banting'in hazırladıkları pankreas ekstrelerinden insülini ayırtıp, klinikte kullanmaları hastalığın tedavisinde önemli bir çığır açmıştır (Banting ve ark., 1991). İnsülinin keşfi Frederick Banting ve John Macleod'a 1923 yılında Nobel ödülünü getirmiştir (Kim ve ark., 2002). Oral yolla verilebilecek hipoglisemik ilaçlar geliştirmek üzere yapılan çalışmaların sonucunda bulunan tolbutamid ve karbutamid, DM tedavisinde kullanılan ilaçlar olarak 1955 yılından itibaren pazarlanmaya başlanmıştır (Ahmed, 2002).

Diabetes mellitus'un tanı ölçütleri

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

1. DM belirtileri gösteren bireyde, rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg.dl^{-1} ve üzerinde olması
2. Açlık plazma glukoz düzeyinin 126 mg.dl^{-1} ve üzerinde olması (en az 8 saat tam açlık sonrası)
3. Oral glukoz tolerans testi sırasında ikinci saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg.dl^{-1} ve üzerinde olması (American Diabetes Association, 2006).

Diabetes mellitus'un belirtileri

DM, metabolik anormalliklerin şiddetine bağlı olarak asemptomatik olabileceği gibi aşırı susama (polidipsi), aşırı (sık) idrar (poliüri), aşırı yeme (polifaji), görme bulanıklığı ve kilo kaybı gibi karakteristik belirtiler de gösterebilmektedir (Kuzuya ve ark., 2002). Daha ciddi olgularda ketoasidozis veya nonketotik hiperozmolar durum gelişerek baygınlık ve koma ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, etkin bir tedavi uygulanmadığında ölümlü sonuçlanmaktadır (American Diabetes Association, 2006).

Diabetes mellitus'un etiyolojik tipleri

Tip I diabetes mellitus

Tip I DM, pankreasın Langerhans adacıklarında yer alan beta-hücrelerin yıkımı ile oluşan ve genellikle tam bir insülin eksikliğine neden olan, dolayısıyla 'hastanın yaşaması için insülin kullanmasının mutlak gerekli olduğu' diyabet tipidir. Bu tip DM'de ketoasidozis gelişiminin, komanın ve ölümün önlenmesi için dışarıdan insülin sağlanması gerekmektedir (American Diabetes Association, 2006).

Tip I DM, otoimmün kaynaklı ya da idiyopatik olabilmektedir (Daneman, 2006).

a. Otoimmün diabetes mellitus

Otoimmün *diabetes mellitus* (ODM), insülin bağımlı DM, gençlikte başlayan DM (juvenile-onset diabetes), tip IA DM gibi adlar ile de bilinmektedir. ODM gelişiminde, genetik yatkınlık büyük önem taşımaktadır. Bu hastalığa yatkınlığın ve direncin özellikle 6p 21-31 kromozomunda bulunan HLA (insan lökosit antijeni) ile ilişkili DQA, DQB ve DRB genleri ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (American Diabetes Association, 2006; Daneman, 2006; Davendura, 2004). ODM'de genetik yatkınlığın yanı sıra, viral enfeksiyonların, kimyasal ve toksik çevresel faktörlerin tetikleme ile, pankreasın adacık beta hücreleri antijenik özellik kazanmaktadır. Antijenik özellik taşıyan beta hücrelerine karşı oluşan T-hücrelerinin aracılık ettiği otoimmün yanıt, insülitis'e neden olmakta ve insülin salımı azalmaktadır (Daneman, 2006). ODM'li hastalarda insülin salımının azlığı ya da yokluğu, plazma C peptidinin düşük ya da saptanamayan düzeyleri ile ortaya koyulabilmektedir (Atkinson ve Eisenbarth, 2001; Hother-Nielsen, 1988).

ODM'de beta hücrelerinin yıkımının oranı bazı bireylerde hızlı iken, bazılarında yavaş olabilmektedir (Zimmet ve ark., 1994). Hızlı ve progresif form genellikle çocuklarda olmakla beraber, yetişkinlerde de görülebilmektedir (Humphrey ve ark., 1998). ODM'nin yavaş ilerleyen formu genellikle yetişkinlerde görülmekte ve bazen 'gizli otoimmün DM' şeklinde adlandırılmaktadır (Botero ve Wolfsdorf, 2005).

ODM'nin insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk ve ergenlik olsa da, hastalık çocukluktan doksanlı yaşlara kadar her dönemde ortaya çıkabilmektedir (Molbak ve ark., 1994). ODM'li hastalar genellikle obez değildirler (Willis ve ark., 1996). ODM'de hastalığın başlangıcında herhangi bir klinik belirtiyeye rastlanmayan asemptomatik dönem, 'preklinik dönem' olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemde tanı ölçütleri içinde en önemli üçü, genetik riskin varlığı, hümmoral otoimmünite belirteçleri ve insülin salımının birinci aşamasının bozukluğudur. Preklinik dönemde ada hücrelerine karşı oluşan antikörlerin (Sperling, 1997),

insülin otoantikörlerinin (Bruining ve ark., 1989), glutamik asit dekarboksilaz antikörlerinin, tirozin fosfataza (Baekkeskov ve ark., 1982) ve glukoz taşıyıcılarına karşı oluşan otoantikörlerin (Pehuet-Figoni ve ark., 2000) varlığı, kişinin ciddi olarak tip I DM adayı olduğunu göstermektedir (Hoppu ve ark., 2004). ODM teşhisi yeni konulmuş çocukların % 85-98'inde bu antikörlardan en az birine rastandığı rapor edilmiştir (Leslie ve ark., 1999; Savola ve ark., 1998; Verge ve ark., 1998).

Tip I DM'nin başlangıcı akut olup, klinik belirtilerin ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında geçen süre kısadır. İnsülin salımındaki bozulmaya bağlı olarak gelişen metabolik değişiklikler klinik bulgulardan sorumludur.

Glukozun kullanımı bozulmakta, glikojenez azalmakta, glikojenoliz ve glukoneojenez artmaktadır. Sonuçta hiperglisemi ve buna bağlı poliüri, polidipsi, polifajiye rağmen kilo kaybı, halsizlik gibi bulgular görülmektedir. Glukozun böbrekte yeniden emilim eşiğini aşması ile glukozüri başlamaktadır. Bu dönemde otoantikör titreleri azalmakta, ancak hiperglisemiye bağlı glikozillenme ürünlerinin miktarları (HbA1C, Fruktozamin) artmaktadır. Kan glukozunun artması, ozmotik diürece neden olmaktadır. Glukoz kendisi ile beraber fazla miktarda su ve elektroliti de sürüklemekte, poliüri ve dehidratasyon gelişmektedir. Su kaybı, aynı zamanda su içme gereksinimini de ortaya çıkarmaktadır.

İnsülin eksikliği enerji depolarının mobilizasyonuna neden olmakta, lipolizin artışı, kandaki serbest yağ asitlerinin miktarlarını arttırmaktadır. Serbest yağ asitlerinin karaciğerde metabolizasyonu sırasında, ketoasit yapımı artmakta ve ketozis oluşmaktadır. Klinikte ketozise bağlı olarak, hastalarda karın ağrısı ve kusma görülebilmektedir. Kas dokusunda proteinlerin parçalanması ile ortaya çıkan aminoasitler, karaciğerde glukoneojenezde kullanılmaktadır. Proteoliz ve lipolizin artması zayıflama ve halsizliğe neden olmaktadır. Dolaşımdaki artmış olan glukoz ve serbest yağ asitleri ile hiperozmolalite gelişmekte, daha ileri evrede metabolik asidoz ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık % 25'i ketoasidoz tablosu ve dehidratasyon ile hastaneye başvurmaktadır. Uzamış, ağır ketoasidozda kusma ve solunumu ve ağızda aseton kokusu oluşmaktadır. Tablonun ilerlemesi, bilinç değişikliklerine ve komaya neden olmaktadır (Rosenbloom ve Silverstein, 2004; Sperling, 2002; Watkins, 2003).

ODM teşhisi konmuş hastaların, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, gluten enteropatisi gibi başka otoimmün hastalıklara da yatkınlık gösterdikleri rapor edilmiştir (Betterle ve ark., 1983; Liu ve Eisenbarth, 2002).

b. İdiyopatik *diabetes mellitus*

Tip I B DM olarak da bilinen idiyopatik *diabetes mellitus* (İDM), otoimmün reaksiyon ile ilişkisi olmayan, etiyojisi bilinmeyen, ODM'ye oranla daha az sıklıkla görülen bir hastalıktır. İDM'nin kalıtsal yönü çok güçlü olmakla birlikte, kalıtımın HLA geni ile ilişkisi bulunmadığı bildirilmektedir (American Diabetes Association, 2006). İDM'nin en belirgin özelliği, zaman zaman ortaya çıkan ketozis ya da ketoasidozis nöbetleridir (Ahren, 1984; McLarty ve ark., 1990). İDM'ye özellikle Afrika ve Asya kökenli bireylerde rastlanmaktadır (American Diabetes Association, 2006; Botero ve Wolfsdorf, 2005).

Tip II diabetes mellitus

DSÖ, Tip II DM'yi, 'İnsülin direnci ve buna eşlik eden relatif insülin eksikliği ya da insülin direnci varlığında veya yokluğunda insülin salımında sorun' olarak tanımlamıştır.

Hastalığın gelişiminde baskın olan sorun insülinin işlevindeki bozulma olabileceği gibi, salımındaki bozulma da olabilmektedir (World Health Organisation, 1999). Tip II DM, insüline bağımlı olmayan DM (non insulin dependent diabetes, NIDD) ya da yetişkinlikte başlayan (adult-onset) DM olarak da bilinmektedir. Bu terim, tam bir insülin eksikliği olmayan ancak, bağıl insülin eksikliği olan hastalar için kullanılmaktadır. Bu tip DM'si olan hastalar genellikle insülin aktivitesine karşı dirençlidirler (De Fronzo ve ark.,1997; Lillioja ve ark., 1993).

Tip II DM'nin etiolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, bu tip DM'de pankreasın otoimmün yıkımı görülmektedir. Tip II DM gelişme riski, genetik yatkınlık, yaş, obezite ve fiziksel aktivite yokluğu ile artmaktadır (De Courten ve ark., 1997; Harris ve ark., 1995; Knowler ve ark., 1993; Valle ve ark., 1997; Zimmet, 1992). Geleneksel ağırlık ölçütlerine göre obez olmayan tip II DM hastalarının çoğunun, artmış vücut yağ oranları özellikle karın bölgesinde toplanmıştır (Kissebah, 1982). Hastalık, önceden gebelik DM'si olan kadınlarda, hipertansiyonlu ya da dislipidemili bireylerde daha sık görülmektedir. Hastalığın görülme sıklığı ırklar ve etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. (De Courten ve ark., 1997; Harris ve ark., 1995; Valle ve ark., 1997; Zimmet, 1992).

Tip II DM'nin ortaya çıkmasında aynı derecede önem taşıyan iki temel süreç söz konusudur. Bunlardan biri beta hücrelerinin işlevsizliği sonucu insülin salımında oluşan bozukluk, diğeri ise dokularda gelişen insülin direncidir (DeFronzo, 1997; Grodsky, 2000; Watkins, 2003).

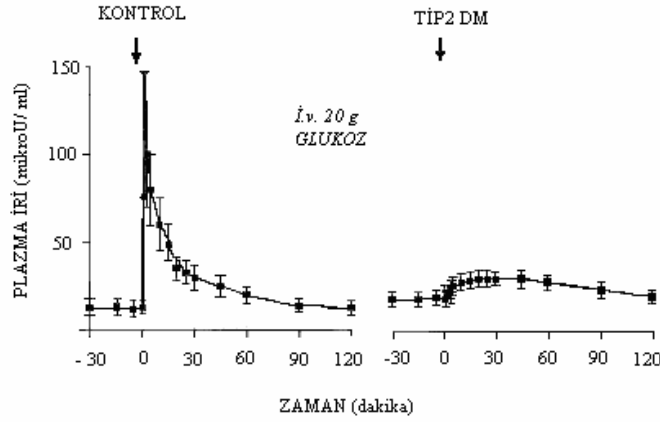
Tip II DM'de, hücre içinde oluşan çeşitli mutasyonlar sonucu insülin salımında bozukluklar ortaya çıkmaktadır. İnsülin geninde (Steiner ve ark., 1990), GLUT-2 taşıyıcı proteininde (Girard ve ark., 1992; Johnson ve ark., 1990), glukokinaz enziminde (Froguel ve ark., 1992; Garcia-Herrero ve ak., 2007; Vionnet ve ark., 1992), mitokondriyal deoksiribonükleik asit (DNA)'de (Van Den Ouweland, 1994; Walker ve Turnbull, 1995) ve adenosin trifosfat (ATP)'a duyarlı K⁺ kanal proteinlerinde oluşan mutasyonlar insülin salımını olumsuz yönde etkilemektedirler (Slingerland, 2006).

Diğer yandan, Tip II DM'de hastalık ilerledikçe kronik hiperglisemi ve adacıklarda biriken amiloid polipeptit (amilin) nedeniyle, beta hücrelerinin sayılarının azaldığı, dolayısıyla insülin salımının bozulduğu bilinmektedir (Clark ve ark., 1996).

Tip II DM'li hastalarda, insülin salımı ile ilgili olarak ortaya çıkan temel sorun, insülin salımının glukozu cevap olarak oluşan birinci aşamasının meydana gelmemesidir (Poitout ve Robertson, 1996) (**Şekil 1**).

Tip II DM hastalarında, insülin salımının birinci aşaması, kan glukoz düzeyinin yükselmesi ile gerçekleşmediği halde, glukoz dışındaki salıverici ajanlar (arjinin, izoproterenol, sekretin, glukagon ve gastrointestinal peptitler gibi) ile gerçekleşmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak, Tip II DM'de görülen salım

sorununun, salım mekanizmasından çok glukozu tanıma süreci ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Pfeifer ve ark., 1981; Poitout ve Robertson, 1996).



Şekil 1. İntervenöz Glukoz Uygulamasından Sonra, Sağlıklı Bireylerde (Solda) ve Tip II DM Hastalarında (Sağda) Gözlenen İnsülin Salımı Yanıtları. İRI; İmmünoreaktif İnsülin (Poitout ve Robertson, 1996)

İnsanda plazma glukoz düzeyi 115 mg.dl^{-1} 'in üzerine çıktığında insülin salımının birinci aşamasının ortadan kalktığı bildirilmiştir (Brunzell ve ark., 1976). Diyabetik hastalarda plazma glukoz düzeyi 74 mg.dl^{-1} 'in altına düşürüldüğünde insülin salımının ilk aşamasının 2,5 kat arttığı rapor edilmiştir (Turner ve ark., 1976). Diğer bir deyişle, kronik hiperglisemi, glukoz aracılıklı insülin salımının bozulmasında etkili olmakta ancak, söz konusu bozulma, plazma glukoz düzeyinin normale dönmesi ile hızla ve en azından kısmen düzelmektedir. Bu olgu 'glukoz duyarsızlaşması (glukoz desensitizasyonu)' olarak adlandırılmaktadır. Diğer yandan, beta hücrelerinin uzun süre yüksek glukoz derişimi ile karşı karşıya kalması, insülin geninin ekspresyonu üzerinde toksik ve geri dönüşümü olmayan bir etkiye neden olmaktadır ki bu olgu da 'glukoz toksisitesi' olarak adlandırılmaktadır (Robertson ve ark., 1994).

Salınan insüline karşı dokularda oluşan glisemik yanıtın normalden az olması, diğer bir deyişle, dokuların insüline yeterli yanıtı vermemesi durumu insülin direnci (insülin rezistansı) olarak tanımlanmaktadır (Lebovitz ve Banerji, 2004). İnsülin direnci başlangıçta, kandaki insülin düzeyinin yükselmesi yani, hiperinsülinemi oluşumu ile dengelenmeye çalışılmaktadır. Ancak, bu hastalarda insülin salımı da bozulmuştur ve salınan insülin miktarı, insülin direncini karşılamakta yetersiz kalmaktadır (Polonsky ve ark., 1996).

İnsülin direncinin ve dolayısıyla tip II DM'nin gelişmesinde genetik etkenlerin (Laakso, 2004) yanı sıra aşırı kalori alımı, düşük fiziksel aktivite, yağlanma, obezite, yaşlanma, hormonlar, hiperglisemi ve oksidatif stres gibi çevresel faktörlerin (Bonora ve ark., 1998; DeFronzo, 1997; Evans ve ark., 2003) katkısı olduğu bilinmektedir. Tip II DM'li hastaların büyük çoğunluğu (yaklaşık % 80) obezdir. Obezite tek başına insülin direncine neden olmakta ve direnci ciddileştirmektedir (Bogardus ve ark., 1985; Campbell ve ark., 1993; Poitout ve Robertson, 1996). Obezitenin insülin direncine yol açma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin hücrede asetil koenzim A türevlerinin miktarlarını arttırdıkları ve artan asetil koenzim A

moleküllerinin de normal tirozin fosforilasyon mekanizmasına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı rapor edilmiştir (Shulman, 2000). Ayrıca obezitede yağ dokusundan salınan adiponektinin düzeylerinin azalmasının (Berg ve ark., 2002), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi moleküllerin düzeylerinin artmasının da, insülin direncini artırıcı etkileri olduğu bildirilmiştir (Işıldak ve ark., 2004; Kim ve ark., 2005).

Pankreasın beta hücrelerinden anormal yapı ve fonksiyonda insülin üretimi (Roy ve ark., 1968; Tager, 1984), insülin antagonistlerinin varlığı (Auclair ve ark., 1999), glukozun ve insülinin hedef doku ve organlarında kan akımının yeterli olmaması, insülinin endotel hücrelere taşınımında bozukluk, insülin reseptör sayısında azalma, reseptörlerde oluşan mutasyonlar (Olefsky, 1981; Rizza ve ark., 1981; Van Der Vorm ve ark., 1994), tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, otofosforilasyonda azalma (Stefanovic ve Antic, 2004), insülin geninde mutasyonlar, glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcılarından en önemlisi olan GLUT 4'ün insülin ile etkinleştirilmesinde bozukluklar (Carvalho ve ark., 2005; Shulman, 2000), oksidatif stres (Birnbaum, 2001; Kyriakis ve Avruch, 1996, McGarry, 2002), insülin reseptör sinyal ileti sisteminde oluşan bozukluklar (Ilany ve ark., 2006; Pirola ve ark., 2003; Yu ve ark., 2002), glikojen sentetaz enziminin işlevinde bozukluklar (Park ve ark., 2000) ve glikolizin bozulması (Wu ve ark., 2005) insülin direncine neden olan başlıca mekanizmalardır (Göktürk, 2005).

İnsülin duyarlılığı; kilo kaybı, artmış fiziksel aktivite ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile artabilmekte ama genellikle normale dönmemektedir (Simonson ve ark., 1984; Wing ve ark., 1992).

Tip II DM hastaları en azından hastalıklarının ilk dönemlerinde ve genellikle tüm yaşamları boyunca insülin tedavisine gerek duymaksızın yaşamaktadırlar. Hiperglisemi genellikle DM'nin dikkat çekici semptomlarını ortaya çıkaracak kadar şiddetli olmadığı için, tip II DM sinsiçe gelişmekte ve sıklıkla yıllar boyunca teşhis edilememektedir (Harris, 1993; Mooy ve ark., 1995). Tip II DM, uzun yıllar klinik bir belirti vermeden ilerlediği için, hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk altında bulunmaktadır (Haris, 1993; Mooy ve ark., 1995). Bazen, Tip II DM uzun yıllar sonra gelişen komplikasyonları sayesinde teşhis edilebilmektedir. Bu tip DM'de ketoasidozise çok sık rastlanmasa da, enfeksiyon, travma, ilaçlar veya cerrahi gibi çeşitli stresler ile birlikte ortaya çıkabilmektedir (Banerji ve ark., 1994, Umpierrez ve ark., 1996).

Diabetes mellitus'un diğer özgül tipleri

Bu grupta sözü edilecek olan diğer özgül DM tiplerinin görülme sıklığı çok daha düşüktür. Yapılan araştırmalar ile bu DM tiplerinin altında yatan nedenler belirlenmeye çalışılmaktadır.

Pankreatik beta-hücrelerinin işlevindeki genetik bozukluklar ile ilişkili *Diabetes mellitus*

DM'nin çeşitli tipleri, beta hücrelerinin işlevlerinde oluşan monogenetik bozukluklar ile ilişkilidir. DM'nin bu tipi eskiden 'gençlerin erişkin tip diyabeti (GED) (maturity-onset diabetes of the young, MODY)' olarak isimlendirilmiştir.

Hastalık otozomal dominant yolla kalıtılmaktadır ve farklı kromozomlarda yer alan altı gen bölgesinde mutasyonlar saptanmıştır (Hattersley ve ark., 1998, Malecki ve ark., 1999; Stoffers, 1997). Farklı genlerde oluşan mutasyonlar farklı tip GED'lere neden olmaktadır. Bu tip DM'de insülinin işlevinde önemli bir sorun olmadığı halde, insülin salımında ciddi bir azalma söz konusudur. Hiperglisemi erken yaşta, genellikle 25 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (Byrne ve ark., 1996; Clement, 1996).

Proinsülinin insüline dönüştürülememesi sonucu gelişen DM ve reseptöre bağlanması zayıf, mutant insülin moleküllerinin varlığı nedeniyle gelişen DM tipleri de bu grup içinde sınıflanmaktadır (American Diabetes Association, 2006).

İnsülin işlevinde genetik bozukluklar ile ilişkili *Diabetes mellitus*

İnsülinin işlevlerinde genetik kökenli bozulmalar, şiddetli hiperglisemiden, semptomatik DM'ye kadar geniş bir klinik yelpazede kendini gösteren çeşitli DM olgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Taylor, 1992).

İnsülin reseptöründe oluşan mutasyonu sonucu ortaya çıkan, tip A insülin direnci (Kahn ve ark., 1976), Leprechaunism ve Rabson–Mendenhall sendromu (Jiang ve ark., 2006; Taylor 1992) gibi tablolar bu grupta yer almaktadırlar (American Diabetes Association, 2006).

Ekzokrin pankreasın hastalıkları ile ilişkili *Diabetes mellitus*

Pankreatit, travma, enfeksiyon, şiddetli kistik fibrozis, hemokromatozis, fibrokalkülöz pankreatit, pankreatik karsinoma ve pankreatektomi gibi olgularda pankreasın ciddi zarar görmesi durumunda, DM gelişimi görülebilmektedir (American Diabetes Association, 2006; Gullo, 1999; Larsen ve ark., 1987; Moran ve ark., 1994).

Endokrinopatiler ile ilişkili *Diabetes mellitus*

Büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin gibi insülin işlevine ters yönde çalışan hormonların aşırı miktarlarda salınması ile ilişkili olan akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma ve feokromositoma gibi hastalıkların DM gelişimine neden oldukları bildirilmektedir (American Diabetes Association, 2006; MacFarlane ve ark., 1997).

İlaçların ya da kimyasalların neden olduğu *Diabetes mellitus*

İnsülin işlevlerine zarar veren çok sayıda ilaç ve hormon bulunmaktadır. Bu maddeler genel olarak tek başlarına DM'ye neden olmamakla birlikte, insülin direnci olan bireylerde DM oluşumunu hızlandırabilmektedirler (Pandit ve ark., 1993). Ancak, Vacor® (Piriminil; Pirinuron) adlı fare zehirinin ve pentamidin'in kalıcı beta hücre yıkımına neden olabileceği bildirilmektedir. ADB, insülin işlevlerine zarar veren kimyasal maddeleri ve hormonları; nikotinik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, alfa-adrenerjik agonist ilaçlar, beta-adrenerjik agonist ilaçlar, tiazidler, dilantin, pentamidin, vacor, interferon-alfa ve diğerleri olarak sınıflandırmıştır (American Diabetes Association, 2006).

Enfeksiyonlar ile ilişkili *Diabetes mellitus*

Bazı virüslerin beta hücrelerinde oluşan yıkım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Doğumsal kızamıkçığı (Konjenital rubella) olan bazı hastalarda DM oluşabildiği

rapor edilmiştir (Forrest ve ark., 1971; King ve ark., 1983). Viral enfeksiyon etkenlerinden Coxackie B virusu ile pankreasın adacık beta hücrelerinin bazı antijenik özelliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir (Atkinson ve ark., 1994). Bu nedenle Coxsackie B enfeksiyonunun DM başlangıcını tetikleyebileceği düşünülmektedir. Kabakulak, kızamık, sitomegalovirus (CMV) ve influenza virüsü de DM için risk faktörü olabilecek viral enfeksiyonlar arasında kabul edilmektedir (Karjalainen., 1988; Şimşek ve ark., 2003).

İmmun mekanizmaya bağlı yaygın olmayan *Diabetes mellitus* tipleri

DM'nin etiyojisi çeşitli immünolojik hastalıklar ile de ilişkili olabilmektedir. Vücudunda kendiliğinden insülin antikoları gelişen bireylerde, öğün sonrasında görülen şiddetli hiperglisemi, bu hastalara DM teşhisi koyabilmek için yeterli bir ölçüt olarak kabul edilmektedir. (Bodansky ve ark., 1986; Hirata ve ark., 1970). İnsülin reseptörlerine karşı oluşan antikoların bulunduğu ve genellikle akantoz (*acanthosis nigricans*)'un eşlik ettiği sendrom Tip B insülin direnci olarak bilinmektedir (Kahn, 1976).

MSS'nin otoimmün hastalığı olan 'kasılmış adam sendromu (Stiff man syndrome)' hastalarında bulunan glutamik asit dekarboksilaz otoantikoları, interferon-alfa alan hastalarda bulunan ada hücreleri otoantikoları (Fabris ve ark., 1992) ve sistemik *lupus erythematosus*'lu hastalarda insülin reseptörlerine karşı oluşan antikolar da DM gelişimine neden olabilmektedir (Tsokos ve ark., 1985).

***Diabetes mellitus* ile ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar**

Down sendromunu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromu gibi pek çok genetik hastalığa, DM insidansı artışının eşlik ettiği bildirilmektedir. Wolfram sendromu, insülin–eksikliğine bağlı DM ve beta hücrelerinin yok olması ile karakterize otozomal çekinik (resesif) bir hastalıktır (Barrett ve ak., 1995). ADB, DM ile ilişkili olabilen genetik hastalıkları; Down sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Klinefelter sendromu, Lawrence-Moon-Biedel sendromu, miyotonik distrofi, Porfiriya, Prader-Willi sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu olarak listelemiştir (American Diabetes Association, 2006).

Gestasyonel diabetes mellitus

Gestasyonel *diabetes mellitus* (GDM), gebelik sırasında başlayan veya tanısı ilk kez gebelik sırasında konulmuş olan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (American Diabetes Association, 2006).

Bu hastalıkta insülinin erken faz salımının bozulduğu ve insülin direncinin geliştiği bildirilmiştir (Eliot ve ark., 1991). GDM, gebelerde preeklampsi, erken doğum, sezaryen ile doğum ve tip II DM gelişmesi risklerini arttırmaktadır. GDM hastası gebelerin bebeklerinde ise doğum travmaları, makrozomi, hiperbilirubinemi görülebildiği, doğum sırasında ölüm (perinatal mortalite) ve doğum sonrası hipoglisemi risklerinin yüseldiği bildirilmektedir (Kim ve ark., 2002; Xiong ve ark., 2006).

Diabetes mellitus'un komplikasyonları

DM hastalarında uzun süren metabolik düzensizlikler, çeşitli komplikasyonların oluşmasına; söz konusu özgül komplikasyonların gelişimi ise, çeşitli organların

çalışmasında yetersizlik ve işlevsizlik gibi uzun dönemli hasarlara neden olmaktadır (Tripathi ve Srivastava, 2006).

Akut komplikasyonlar

DM'nin akut komplikasyonları, diyabetik ketoasidozis (DKA) ve non-ketotik hiperozmolar durum (NKHD) olarak kabul edilmektedir. İnsülinin mutlak ya da bağıl eksikliği ile ilişkili olan komplikasyonlardan, DKA özellikle tip I DM hastalarında, NKHD ise özellikle tip II DM hastalarında yaygın olarak görülmektedir (Venkatraman ve Singhi, 2006; Wolfsdorf ve ark., 2006).

DKA, insülin eksikliği, glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve katekolaminler gibi insüline karşı çalışan hormonların fazlalığı ile ilişkilidir. İnsülin miktarının düşmesi ile karaciğerde glukoneojenezis, glikojenoliz ve keton cisimlerinin oluşumu artmakta, yağ ve kas dokusundan karaciğere gelen serbest yağ asiti ve aminoasitlerin miktarları yükselmektedir. Lipolizin artması ile yağ hücrelerinden salınan serbest yağ asitlerinin miktarlarının yükselmesi sonucunda ketoasidozis ortaya çıkmaktadır. Genellikle mide bulantısı, kusmanın da eşlik ettiği DKA tablosu ciddileşerek, letarji, MSS depresyonu ve koma gelişimine neden olabilmektedir (Wolfsdorf ve Glaser, 2006). DKA'nın ciddi komplikasyonlarından biri özellikle çocuklarda görülen serebral ödemdir (Shastri ve Bhatia, 2006).

NKHD ise, özellikle yaşlı tip II DM hastalarında karşılaşılan bir komplikasyondur. Genellikle insülin eksikliği ve yetersiz sıvı alımı sonucu ortaya çıkmaktadır. İnsülin eksikliği sonucu oluşan hiperglisemi ozmotik diürece neden olmakta ve damar içi hacim azalmaktadır. Tabloya, poliüri, ortostatik hipotansiyon, zihinsel değişiklikler, letarji, kapanma (obtundasyon), nöbet ve koma eşlik edebilmektedir (Tripathi ve Srivastava, 2006; Venkatraman ve Singhi, 2006).

Kronik komplikasyonlar

Zaman içerisinde gelişerek, birçok organı etkileyen kronik komplikasyonlar, DM ile ilişkili hastalıklara (morbidite) ve ölümlere (mortalite) neden olmaktadır. DM'nin çeşitli düz kaslar, kalp, sinir sistemi, böbrek ve göz gibi organlar üzerindeki kronik komplikasyonlarını araştırmak üzere çok sayıda araştırma yapılmıştır (Daneman, 2006; Özçelikay ve ark., 1994; Lafçı-Erol ve ark., 1994; Öztürk ve ark., 1993; Öztürk ve ark., 1994a; Öztürk ve ark., 1994b; Öztürk ve ark., 1996b; Öztürk ve ark., 1997b; Öztürk ve Aydın, 2006). DM'nin kronik komplikasyonları, damarlar ile ilgili olan vasküler komplikasyonlar ve bunun dışında kalan vasküler olmayan (non-vasküler) komplikasyonlar olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Vasküler komplikasyonlar da kendi aralarında, mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar) olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Gastroparezis, seksüel disfonksiyon, deride değişiklikler gibi komplikasyonlar ise DM'nin vasküler olmayan komplikasyonlarıdır (Tripathi ve Srivastava, 2006). 1998 yılında, DSÖ tarafından 'diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon, hiperlipidemi, merkezi obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması' olarak tanımlanmış olan metabolik sendrom da DM'nin önemli komplikasyonlarından (Alberti ve Zimmet, 1998).

Diabetes mellitus'un tedavisi

Tip I DM hastaları, yaşamları boyunca dışarıdan verilecek insüline gereksinim duydukları için, bu hastalarda metabolik kontrolü sağlamak üzere kısa (semilente), orta (lente) ve uzun (ultralente) etkileri olan çeşitli insülin preparatları kullanılmaktadır (Hirsch, 1999). Geleneksel olarak, insülin enjektör ile uygulanmış olmakla beraber, günümüzde devamlı subkutan insülin infüzyonu, insülin pompaları (Çorakçı, 2003; Weinzimer ve ark., 2006) ve insülin kalemleri (Robertson ve ark., 2000) insülin uygulamalarına yardımcı olmaktadır. Diğer yandan, inhale insülin sistemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar da sürmektedir (Çorakçı, 2003).

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

Tip II diyabet hastalarının tedavisinde hastaların eğitimi, diyet tedavisi ve egzersiz büyük önem taşımaktadır. Farmakolojik tedavi açısından bakıldığında da, tip II DM tedavisinde, sülfonilüreler (klorpropamid, gliburid, glipizid, glimeprid), glinidler (metformin), glitazonlar (pioglitazon, rosiglitazon), glukozidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol) ve aldoz-redüktaz inhibitörleri (tolrestat, sorbinil) gibi insülin salımını ve/veya dokuların insüline olan duyarlılığını arttıran oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Tip II DM tedavisinde, hastalığın neden olduğu komplikasyonlara yönelik tedavi yapmak da büyük önem taşımaktadır (Kayaalp, 2002).

Diabetes Mellitus'un Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

1922 yılında, DM'nin bilişsel bozukluklara yol açtığının rapor edilmesinden sonra (Miles ve Root, 1922) yapılan araştırmalar, bu hastalığın MSS'de çeşitli yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olduğunu ortaya koymuştur.

Tip I ve tip II DM'li hastalarda ortaya çıkan nörofizyolojik ve nörodavranışsal değişiklikler ile ilişkili olarak yapılan çalışmalar sonucunda 'diyabetik ensefalopati' DM'nin bir komplikasyonu olarak rapor edilmiştir (Reske-Nielsen ve ark., 1965).

DM'nin MSS komplikasyonlarının insülin eksikliği ve kronik hiperglisemi kaynaklı olduğu kabul edilmekle birlikte (Sima ve ark., 2004), tip I DM hastalarında, insülin enjeksiyonunun hemen ardından gelişen hipoglisemik epizodların da DM ile ilişkili MSS komplikasyonlarına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (Brands ve ark., 2004; Lustman ve ark., 2007; Weber-Hamann ve ark., 2006; Wright ve ark., 1978).

Kronik hiperglisemi ve bozulmuş insülin fonksiyonu gibi nedenlerle ortaya çıkan MSS komplikasyonlarına 'primer diyabetik ensefalopati', diyabetik damar hastalıkları ya da yoğun insülin tedavisine bağlı hipoglisemik epizodlar nedeniyle ikincil ortaya çıkan MSS komplikasyonlarına da 'sekonder diyabetik ensefalopati' adı verilmiştir (Sima ve ark., 2004).

Tip I diabetes mellitus'da görülen merkezi sinir sistemi komplikasyonları

Tip I DM'nin MSS'de neden olduğu komplikasyonların değerlendirilmesinde, hayvanlar ile yapılan deneysel araştırmalar ve hastalar ile yapılan klinik

çalışmalardan elde edilen veriler beraber yorumlanmaktadır. Söz konusu komplikasyonların deneysel olarak incelenmesinde genel olarak STZ ve alloxan ile diyabet oluşturulmuş ya da spontan diyabetli deney hayvanlarından yararlanılmaktadır.

Geçmiş yıllardan bu yana, tip I DM ile ilgili prelinik araştırmalarda, STZ uygulanarak diyabet edilmiş kemirgen modellerinden sıkça yararlanılmaktadır (Arison ve ark., 1967; Hohenegger ve Rudas, 1971, Tarui ve ark., 1987). Yapılan bir çalışmada, STZ ile oluşturulan diyabette, ortaya çıkan etkilerin, STZ'nin kendisinden mi yoksa diyabetten mi kaynaklandığını anlamak üzere, hayvanlara, STZ ile birlikte, STZ'nin diyabetojenik etkisini önleyen 'nikotinamid' adlı madde verilmiştir. Bu hayvanlarda, herhangi bir nörokimyasal ve hormonal değişiklik olmadığı görülmüştür, dolayısıyla, STZ verildiğinde ortaya çıkan etkilerin STZ'nin toksik etkisinden değil, oluşan diyabet tablosundan kaynaklandığı kabul edilmektedir (Hilakivi-Clarke, 1991).

Deneysel ve klinik çalışmalar sonucu tip I DM'nin MSS'de neden olduğu değişiklikler aşağıda özetlenmiştir.

Nöron kayıpları ve yapısal değişiklikler

Deneysel diyabet oluşturulan hayvanlarda, serebral atrofi, subkortikal alanda ve beyin kökünde lezyonlar, beyin ve medulla spinalisde nöronal atrofi, aksonal dejenerasyon, glikojen birikimi, ensefalomalazi, demiyelinizasyon, glia hücrelerinde hasar oluşumu gibi yapısal değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Araki ve ark., 1994; Bestetti ve Rossi, 1980; Dheen ve ark., 1994; Fernyhough ve ark., 1999; Garris ve ark., 1984; Luse, 1970; Martinez-Tellez ve ark., 2005; Reagan ve ark., 1999; Scott ve ark., 1999; Unger ve ark., 1998; Yagihashi, 1995).

Diyabetik hayvanlarda neokortekste nöron kayıpları nedeniyle beynin ağırlığında azalma olduğu rapor edilmiştir (Jakobsen ve ark. 1987).

Diğer yandan, diyabetik hayvanların MSS hücrelerinin, çekirdek şekillerinde ve kromotin görünümünde bozulmalar olduğu, mikrotübül sayılarının arttığı, endoplazmik retikulumda genişleme, parçalanma ve degranülasyon olduğu bildirilmiştir (Sima ve ark., 2004).

Tip I diyabetik hayvanlarda hipokampus, arkuat ve ventromediyal çekirdek, neokorteks ve prefrontal korteks nöronlarının yoğunluğunda anlamlı bir azalma olduğu rapor edilmiştir (Garris, 1984; Jakobsen ve ark., 1987; Li ve ark., 2002a). *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar, söz konusu nöron kayıplarında apoptozisin önemli rol oynadığını göstermektedir. Tip I DM'de nöronal yoğunluğun azalmasının DM'nin süresi ile ilgili olduğu, zaman ilerledikçe apoptozis kaynaklı nöronal kaybın arttığı bildirilmiştir (Li ve ark., 2002a; Li ve ark., 2003).

İnsülinin hücreler üzerindeki antiapoptotik etkinliği göz önünde bulundurularak (Bertrand ve ark., 1999; Lee-Kwon ve ark., 1998), tip I DM'de söz konusu olan insülin eksikliğinin, nöronal apoptozisin artmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (Li ve ark., 2002b).

Öte yandan, yüksek glukoz seviyelerinin, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve ortadan kaldırılması arasındaki dengeyi bozduğu bildirilmiştir (Van Dam ve Bravenboer, 1997). Hiperglisemik koşullarda, glukozun, herhangi bir enzimin

aracılığına gereksinim duymaksızın, kendiliğinden ortamdaki proteinlere bağlanarak kontrolsüz glikozilasyon reaksiyonlarına neden olduğu ve ileri glikozillenme son ürünlerinin oluştuğu bilinmektedir (Brownlee, 1992). Glikozilasyona uğrayan protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olmaktadır (Gillery ve ark., 1988; Lipinski, 2001). Nitekim, diyabetik sıçanların beyinlerinde ve omuriliklerinde, periferik dokulardaki kadar olmasa da, ileri glikozilasyon son ürünlerinin miktarlarının arttığı (Ryle ve ark., 1997; Vlassara ve ark., 1983), beyin dokusunda ve serebral damarların yataklarında oksidatif hasar meydana geldiği (Kumar ve Menon, 1993; Mooradian, 1995) rapor edilmiştir. Ayrıca, diyabetik sıçanlarda, beyni oksidatif hasardan koruyan süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin aktivitelerinin düştüğü bildirilmektedir (Kumar ve Menon, 1993; Makar ve ark., 1995).

Yapılan klinik araştırmalar, tip I DM hastalarında serebral kortekste yaygın ve lokal dejeneratif değişiklikler (Mukai ve ark., 1980; Reske-Nielsen ve ark., 1965), nöron kayıpları, miyelin tabakasının kaybı, nöron dejenerasyonuna bağlı gliozis, mikroanjyopati nedeniyle oluşan enfarktüs (DeJong, 1977) gibi çeşitli bozukluklar bulunduğunu ortaya koymaktadır. Nükleer magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi çalışmaları, diyabetik hastalarda serebral atrofi belirtilerinin (Araki ve ark., 1994; Lunetta ve ark., 1994; Perros ve ark., 1997; Schmidt ve ark., 2004) ve subkortikal beyaz madde lezyonlarının oluşumunun (Araki ve ark., 1994; Perros ve ark., 1997) aynı yaştaki kontrollere göre daha belirgin olduğunu göstermektedir.

Serebrovasküler değişiklikler

Diyabetik hastalarda beynin farklı bölgelerinde serebral kan akımında oluşan farklılıklar (Keymeulen ve ark., 1995; MacLeod ve ark., 1994), beyinde mikrovasküler düzeyde oluşan yapısal değişiklikler (Johnson ve ark., 1982), kan beyin engelinin geçirgenliğinde görülen artış (Baydaş ve ark., 2005; Hawkins ve ark., 2007; Huber ve ark., 2006; Mooradian, 1997), serebrovasküler reaktivitenin azalması (Brands ve ark., 2004) gibi serebral değişikliklerin de DM kaynaklı MSS komplikasyonlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Brands ve ark., 2004; Huber ve ark., 2006).

Nörokimyasal değişiklikler

STZ-diyabetik hayvanlar ile yapılan çalışmalar, DM'nin beyindeki monoamin yapılı nörotransmitterlerin miktarlarında değişikliklere neden olduğunu ortaya koymaktadır (Bitar ve ark., 1986, Trulson ve ark., 1986). Monoaminlerin beyin farklı bölgelerinde farklı miktarlarda bulunması, oluşturulan DM'nin süresinin ve şiddetinin monoamin miktarında değişikliğe neden olması gibi nedenlerle, birbirinden farklı sonuçlar içeren raporlara rastlamak mümkün olmaktadır.

Diyabetik hayvanlarda oluşan hiperglisemik koşullarda, noradrenalin miktarlarının, hipotalamus, hipokampus, striatum, pons-medulla, korteks gibi beyin alanlarında arttığı, ancak serebellum'da değişmediği rapor edilmiştir (Barber ve ark., 2003; Bitar ve ark., 1986; Chen ve Yang, 1991; Lackovic ve ark., 1990; Ramanathan ve ark., 1997; Trulson ve Himmel, 1985). Diğer yandan, STZ-diyabetik hayvanların ventromedial hipotalamuslarında noradrenalin miktarlarının azaldığını ileri süren bir mikrodializ çalışması da bulunmaktadır (Ohtani ve ark., 1997). STZ ve alloxan diyabetik sıçanlarda neokortekste ve beyin sapının kaudal

segmentinde noradrenalin miktarlarında azalma olduğu bildirilmiştir (Kulikov ve ark., 1986; Trulson ve ark., 1986).

Diyabetik hayvanlarda serotonin miktarının, hipotalamus, hipokampus, pons-medulla ve korteks gibi beyin bölümlerinde artarken (Barber ve ark., 2003; Chen ve Yang 1991; Lackovic ve ark., 1990; Ramanathan ve ark., 1997), striatum ve serebellumda değişmediği (Chen ve Yang, 1991, Ramanathan ve ark., 1997) bildirilmiştir. Öte yandan, mikrodiyaliz tekniği kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda ise, hem STZ-diyabetik, hem de spontan diyabetik hayvanların beyinlerinde ventral hipotalamus ve hipokampustaki serotonin miktarının kontrol hayvanlara oranla daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Ohtani ve ark., 1997; Yamato ve ark., 2004). STZ ve alloxan-diyabetik sıçanlarda uzun dönem süren hipergliseminin, serebral korteks ve beyin sapında serotonin miktarının azalmasına neden olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Kulikov ve ark., 1986; Sandrini ve ark., 1997; Trulson ve ark., 1986).

Diyabetik hayvanların beyinlerinde, dopamin miktarının hipotalamus, striatum ve korteks gibi alanlarda azaldığı bildirilmiştir (Gallego ve ark., 2003; Ramanathan ve ark., 1997). Radyoimmünolojik deney ve YBSK (yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise, STZ-diyabetik sıçanların hipotalamusuna ait arkuat çekirdekte dopamin artışı olduğu ileri sürülmüştür (Barber ve ark., 2003).

Mikrodiyaliz çalışmalarında STZ-diyabetik hayvanların ventromedial hipotalamuslarında gama-amino butirik asit (GABA) konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir (Ohtani ve ark., 1997). STZ-diyabetik hayvanlarda serebral kortekste, glutamatın NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerinin sayılarında azalma olduğu rapor edilmiştir (Bean ve ark., 2006).

Diyabetik hayvanların beyinlerinde monoaminlerin miktarlarında oluşan değişikliklerin, insülin tedavisi ile normale döndüğünü ileri süren raporlar bulunmaktadır (Barber ve ark., 2003; Ramanathan ve ark. 1997).

Beyin monoamin miktarlarının duygu-durum ile yakın ilişkisi (Charney, 1998; Delgado ve Moreno, 2000; Hirschfeld, 2000; Owens ve Nemeroff, 1994) nedeniyle, DM hastalarında duygu-durum bozuklukları ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır (Berlin ve ark., 1997; Petrak ve ark., 2003; Peyrot ve Rubin, 1997). Yapılan klinik araştırmalar sonucu, DM hastalarda uyuma bozukluklarının ve somatik semptomların daha yoğun olduğu, ayrıca hastaların kendilerini gergin ve depresif hissettikleri rapor edilmiştir (Blanz ve ark., 1993; Kovacs ve ark., 1997; Lustman ve ark., 1988; Popkin ve ark., 1988).

Elektrofizyolojik değişiklikler

STZ-diyabetik sıçanlarda MSS nöronlarında iletim hızının bozulduğu bildirilmektedir (Biessels ve ark., 1999; Rubini ve ark., 1992). STZ-diyabetik hayvanlardaki kronik hiperglisemi nedeniyle, periferik dokularda olduğu gibi, beyindeki glukoz düzeylerinin de artış gösterdiği bilinmektedir (Knudsen ve ark., 1989; Sredy ve ark., 1991). Bu şekilde dokularda miktarı artan glukoz, polioll yolağı aracılığı ile sorbitol ve fruktoza dönüştürülmektedir (Greene ve ark., 1987). Sorbitol miktarının artışının ve miyoinozitol miktarındaki azalmanın, fosfoinositol ve diaçilgliserol metabolizmalarında, Ca⁺² iyonunun homeostazında ve beyin

protein kinaz aktivitesinde değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir (Bhardwaj ve ark., 1999; Biessels ve ark., 2002a; Biessels ve ark., 2002b). Poliol yolağı ile glukozun sorbitol ve fruktoza dönüştürülmesinin, çeşitli mekanizmalar ile Schwann hücrelerinde hasara ve sinir iletim hızında yavaşlamaya neden olduğu bildirilmiştir (Altan ve ark., 2006) Diyabetik kemirgenlerin beyinlerinde sorbitol ve fruktoz miktarlarının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Knudsen ve ark., 1989; Sredy ve ark., 1991).

Yapılan çalışmalar, STZ-diyabetik sıçanlarda hipokampal sinaptik plastisitede değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır (Biessels ve ark., 1996, Biessels ve ark., 1998; Gispen ve Biessels, 2000; Kamal ve ark., 2000). Hipokampal sinaptik plastisitede oluşan değişiklikler, bilişsel işlev bozukluklarını da beraberinde getirmektedir (Gispen ve Biessels, 2000; Kamal ve ark., 2000). Söz konusu bozukluklar, DM'ye maruz kalma süresi ile de ilişki göstermektedir (Kamal ve ark., 1999).

Diyabetik hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda, hastaların MSS fonksiyonlarını incelemek üzere genellikle uyarı potansiyelinin süreleri ölçülmektedir (Di Mario ve ark., 1995). Tip I DM hastalarında MSS'de uyarı potansiyellerinin ileti hızında ve veri işlemede gecikme olduğu bildirilmiştir (Comi, 1997; Cracco ve ark., 1984; Harkins ve ark., 1985; Pietravallo ve ark., 1993; Uberall ve ark., 1996; Verrotti ve ark., 2000). Klinik çalışmalar, öğrenme, bellek, problem çözme gibi zihinsel işlevlerde oluşan bozuklukların, Tip I DM hastalarında genel populasyona oranla daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır (McCarthy ve ark., 2002; Ryan ve ark., 1993). Seyrek de olsa bazı olgularda, bilişsel bozuklukların çok ciddi boyutlarda olabildiği rapor edilmiştir (Deary ve ark., 1993; Gold ve ark., 1994).

Davranışsal değişiklikler

DM'nin deney hayvanlarının davranışlarında değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir (Mooradian, 1988; Tomlinson ve ark., 1992). Diyabetik hayvanların, yeni bir çevredeki süslenme (grooming) davranışlarının arttığı (Ahmad ve Merali, 1988), sosyal etkileşim davranışlarının azaldığı (Hilakivi-Clarke ve ark., 1990), zorlu yüzme deneyinde depresyon benzeri davranış gösterdikleri (Hilakivi-Clarke ve ark., 1990; Kamei ve ark., 2003; Miyata ve ark., 2005; Skenazy ve Bigler, 1984), anksiyete şiddelerinin kontrol hayvanlarına göre daha yüksek olduğu (Ramanathan ve ark., 1998) bildirilmiştir. STZ-diyabetik hayvanlarda lokomotor aktivitenin değişmediğini ileri süren çalışmalar bulunmakla birlikte (Hilakivi-Clarke ve ark., 1990; Miyata ve ark., 2005), motor aktivitenin azaldığını bildiren raporlar da bulunmaktadır (Fox ve ark., 1999).

Diyabetik hayvanlarda öğrenme ve bellek ile ilgili bilişsel işlevlerde aksamalar olduğu rapor edilmiştir (Bellush ve Rowland, 1989; Leedom ve ark., 1987; Biessels ve ark., 1998; Flood ve ark., 1990; Kamal ve ark., 2000; Li ve ark., 2002a; Luesse ve ark., 2001; Rowland 1989). Bu hayvanlarda, problem çözme, dikkat, dış ortamla ilgili iç uyarıların oluşturulması, bilginin yorumlanması ve depolanması gibi işlevlerde aksaklıklar olduğu bildirilmiştir (Bannerman ve ark., 1995). STZ-diyabetik sıçanlardaki öğrenme ve bellek bozukluklarının, sinaptik iletkenlikteki değişim, apoptotik hipokampal nöron kaybı (Li ve ark., 2002a) ve hipokampal sinaptik plastisitede oluşan değişikliklere (Biessels ve ark., 1996; Biessels ve ark., 1998; Sima ve ark., 2004) bağlı olarak geliştii düşünölmektedir.

Diyabetik hayvanlardaki davranış değişikliklerinin, başta monoaminler olmak üzere, beyindeki çeşitli nörotransmitterlerin düzeylerinde ve işlevlerinde oluşan farklılıklar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Ahmad ve Merali, 1988; Gomez ve ark., 2003; Merali ve ark., 1988; Miyata ve ark., 2005; Mooradian, 1988). Diyabetik hayvanlarda zorlu yüzme deneyinde görülen depresyon benzeri davranışın, benzodiazepin reseptörlerinin anormal işlevleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Miyata ve ark., 2005).

Diyabetik hayvanların davranışlarına görülen bu değişikliklerin DM'nin şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Ahmad ve Merali, 1988; Biessels ve ark., 1996; Shimomura ve ark., 1988).

Ağrı algısında görülen değişiklikler

Merkezi ve periferik sinir sistemlerindeki hasarlar sonucu ortaya çıkan nöropatik ağrı, DM'nin en yaygın komplikasyonlarından birisidir (Clark ve Lee, 1995; Max ve ark., 1992; Vinik ve ark., 1992; Vinik, 1999). STZ-diyabetik hayvanların ağrı eşiklerini ölçmek üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar, diyabetik hayvanlarda mekanik uyarının, hiperaljezi oluşturduğunu (Ahlgren ve Levine, 1993a; Ahlgren ve Levine, 1993b; Courteix ve ark., 1993a, Courteix ve ark., 1993b, Courteix ve ark., 1994; Wuarin ve ark., 1987; Zhuang ve ark., 1996); formalin enjeksiyonu ile oluşturulan kimyasal uyarının da hipersensitiviteye neden olduğunu göstermiştir (Calcutt, 1996; Courteix ve ark., 1993a; Malmberg ve ark., 1993). Ancak bu hayvanlarda termal nosiseptif eşik düzeyinin değişimine ilişkin çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Diyabetik hayvanlarda termal uyarının hiperaljezi oluşturduğunu ileri süren çalışmaların yanı sıra (Courteix ve ark., 1993a; Forman ve ark., 1986; Lee ve McCarty, 1992), herhangi bir değişikliğe neden olmadığını (Raz ve ark., 1988) bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Diğer yandan diyabetik hayvanlarda termal duyuların kaybolduğunu ileri süren raporlara rastlamak da mümkündür (Akunne ve Soliman, 1987; Ueno ve ark., 1996).

Klinik çalışmalar, DM hastalarında, hiperaljezinin, allodininin ve spontan ağrının görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (Benbow ve ark., 1994; Marchettini ve ark., 2004).

Tip II diabetes mellitus'da görülen merkezi sinir sistemi komplikasyonları

Klinik çalışmalar, tip II DM'li hastalarda bilişsel işlevlerin zayıfladığını, soyut yargılamanın ve kompleks psikomotor aktivitenin azaldığını ve bunama (demans) riskinin arttığını ortaya koymaktadır. Bu hastalarda özellikle bilgi depolamayı ve yeni bilgi oluşturmayı gerektiren kompleks bilişsel görevlerde aksamalar olduğu bildirilmiştir (Gradman ve ark., 1993; Ott ve ark., 1999; Perlmutter ve ark., 1984; Reaven ve ark., 1990; Ryan ve Geckle, 2000; Strachan ark., 1997; Worrall ve ark., 1993).

Bilişsel bozuklukların özellikle ileri yaştaki DM hastalarında daha fazla görüldüğü, bunun nedenin ise normal yaşlanma periyodunun üzerine, DM'nin etkilerinin de eklenmesi ve/veya hastalığın süresinin uzaması olabileceği ileri sürülmektedir (Ryan ve Geckle, 2000; Sinclair ve ark., 2000).

Tip II DM'li hastalar ile yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, bu hastaların MSS nöronlarında ileti hızının geciktiğini (Donald ve ark., 1984; Varsik ve ark., 2001;

Verrotti ve ark., 2000) ve beyin fonksiyonlarında bozulmalar olduğunu işaret etmektedir (Dey ve ark., 1997; Kurita ve ark., 1995; Mochizuki ve ark., 1998). Magnetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalar, tip II DM’li hastalarda, kan beyin engelini bütünlüğünün hasara uğradığını ve geçirgenliğinin arttığını ortaya koymaktadır. Bu durumun, diyabetik hastalarda görülen MSS bozukluklarının oluşumuna katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (Bowler, 2003; Starr ve ark., 2003).

Tip II diyabetik hastalarda oluşan bilişsel bozuklukların nedeni tam olarak anlaşılacak kadarıyla birlikte, söz konusu bozuklukların, DM’nin neden olduğu metabolik aksaklıklardan ve DM’nin özgül vasküler komplikasyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Fulesdi ve ark., 1999; Gradman ve ark., 1993).

İnsülin

İnsülinin tarihçesi

İnsülin, ilk kez 1921 yılında, Toronto Üniversitesinde John Macleod’un laboratuvarında Frederick Banting ve Charles Best tarafından izole edilmiştir (Banting ve ark., 1991). İzolasyonun hemen ardından, James Collip tarafından insülini saflaştırılma çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaları izleyen birkaç ay içerisinde pek çok hasta insülin ile tedavi edilmiş ve 1923’de Kanada, Amerika ve Danimarka gibi ülkelerin laboratuvarlarında insülin üretilmeye başlanmıştır. İnsülinin keşfi, Banting ve Macleod’a 1923 yılında Nobel ödülünü getirmiştir. Araştırmacılar ödülünün yalnızca kendilerine verilmesine tepki göstererek, ödül paralarını çalışma arkadaşları Charles Best ve James Collip ile paylaşmışlardır. Daha sonra Nobel Ödül Komitesi tarafından, Best de bu ödüle dahil edilmiştir (Rosenfeld, 2002). Tip I diyabetik hastalar için hayat kurtarıcı bir tedavi sunan insülin proteinine, o dönemlerde ‘Yirminci yüzyılın proteini’ adı verilmiştir. 1955 yılında Fred Sanger insülinin aminoasit dizilimini belirleyerek, 1958 yılında Nobel ödülü almıştır (Sanger, 1988). 1929’da John Abel ilk kez insülini kristellendirmiş, Jorgen Schlichtkrull kristallenmede çinko iyonunun önemini fark etmiştir. Schlichtkrull’un ürettiği ultra-saf (tek bileşenli) domuz insülini 1973’de pazardaki yerini almıştır. Dorothy Crowfoot Hodgkin ve arkadaşları 1969’da X-ışını kristalografisi ile insülinin üç boyutlu yapısını ortaya koymuşlardır. 1960 yılında Solomon Berson ve Rosalyn Yalow radyoimmünolojik deney ile dolaşan kandaki insülin miktarını ölçmüşler ve Yalow bu çalışma ile 1977’de Nobel ödülü almıştır (Kahn ve Roth, 2004). 1967’de Don Steiner proinsülin ve insülin biyosentezi ile ilgili çalışmalar yapmıştır. İnsülin, aminoasit dizilimi belirlenen ilk protein olmasının yanı sıra, kimyasal sentezi yapılan ilk protein olma özelliğini de taşımaktadır. 1960’lı yıllarda farklı ülkelerden çeşitli araştırma grupları insülinin kimyasal sentezini yapmışlardır. Daha sonraki yıllarda insülin, rekombinant DNA tekniği ile mikroorganizmalara sentezletilmiş, bu yolla hazırlanan insülin analogları DM tedavisinde önemli rol oynamıştır (DeMeyts, 2004).

İnsülinin yapısı

İnsülin, kısa (A) ve uzun (B) iki aminoasit zincirinden oluşan, yaklaşık olarak 5808 Dalton büyüklüğünde polipeptit yapılı bir hormondur. A zinciri 21, B zinciri ise 30 aminoasit içermektedir. İki zincir birbirlerine, A7–B7 ve A20–B19 konumlarındaki sistein aminoasitleri arasında yer alan iki adet disülfür köprüsü ile bağlı bulunmaktadır. A zincirinde, A6 ve A11 sistein aminoasitleri arasında yer

alan zincir içi bir disülfid köprüsü daha bulunmaktadır (DeMeyts, 2004; Guyton ve Hall, 2006).

İnsülinin sentezi

İnsülin sentezi, pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde gerçekleşmektedir. Sentez, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan insülin geninin translasyonu ile başlamaktadır (Harper ve ark., 1981). Sentezin ilk basamağı, beta hücrelerdeki ribozomlarda preproinsülin adı verilen 110 aminoasitli, tek zincirli, inaktif öncü molekülün sentezlenmesidir. Preproinsülin, pürüzlü endoplazmik retikulum membranını geçmesini sağlayan 24 aminoasitlik bir sinyal peptiti taşımaktadır. Preproinsülin retikulum membranını geçip lümene ulaştığında proteaz enzim etkinliği ile N ucu sinyal peptiti ayrılmakta ve 86 aminoasit içeren 9000 Dalton büyüklüğünde proinsülin oluşmaktadır. Kendi içinde kıvrılarak üç disülfür köprüsü oluşturan proinsülin molekülü, amino terminalli bir B zinciri, karboksil terminalli bir A zinciri ve bu zincirlerin ortasında onları birbirine bağlayan bir bağlayıcı peptitten oluşmaktadır. Bağlayıcı peptit kısaca C peptit (connecting peptide) olarak bilinmektedir (Guyton ve Hall, 2006; Kayaalp, 2002).

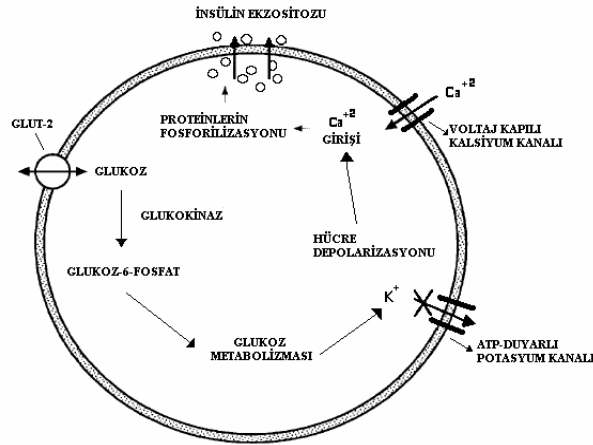
Proinsülin, endoplazmik retikulundan Golgi aygıtına geçmektedir. Burada yer alan tip 1 endopeptidaz, B zinciri-C peptit bağına kırarken (Davidson ve ark., 1988); tip 2 endopeptidaz da A zinciri-C peptit bağına kırmaktadır (Smeekens ve ark., 1992). Böylece, C peptit adı verilen 35 aminoasitlik segment, proinsülin molekülünden ayrılmaktadır (Orci ve ark., 1987). Molekülünün C terminalde, endoproteolitik aktivite sonucu oluşan bazik aminoasitler karboksipeptidaz E enziminin aktivitesi ile uzaklaştırılmakta ve insülin oluşumu gerçekleşmektedir (Guest ve ark., 1989)

C peptitin ayrılmasıyla oluşan insülin, proinsülinde daha zor çözünen bir molekül haline gelmektedir. Çünkü, insülin molekülleri çözelti içerisinde dimerleşme eğilimi göstermekte ve çinko iyonunun varlığında insülin dimerleri heksamer oluşturmak üzere bir araya gelmekte ve heksamerik kristaller halinde çökmektedir (Baker ve ark., 1988). Sentezlenen insülin, Golgi aygıtından koparak oluşan depo veziküllerinde depolanmaktadır. İnsülinin beta hücrelerinden parsiyel ekzositozla salımı sırasında Zn^{+2} , ekimolar miktarda C peptit ve az bir miktarda proinsülin de birlikte salgılanmaktadır (De Meyts, 2004; Kayaalp, 2002).

İnsülinin salımı

Beta hücrelerinden insülin salınması, glukozun hücre içindeki metabolizması ile ilişkilidir. Glukoz beta hücrelerine, GLUT-2 adı verilen glukoz taşıyıcısı aracılığı ile alınmaktadır (Thorens ve ark., 1988). Hücre içerisine giren glukoz, glukokinaz enziminin etkisi ile glukoz-6-fosfat'a dönüşmektedir. Glukozun fosforilasyon hızı, kandaki glukoz düzeyi ile ilişkilidir ve bu reaksiyon glukoz metabolizmasının hız kısıtlayıcı basamağı olarak kabul edilmektedir (Olson ve ark., 1995; Shama ve ark., 1995). Glukoz-6-fosfat, hücre içinde glikoliz ve Krebs döngüsü ile metabolize edilmektedir. Bu sürecin sonunda hücre içinde artan ATP /adenozin difosfat (ADP) oranı, ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının kapanmasına, dolayısıyla hücrenin depolarize olmasına ve voltaja bağlı Ca^{+2} kanallarının uyarılmasına neden olmaktadır (Ashcroft ve ark., 1992; Malaisse ve ark., 1981). Voltaja bağlı Ca^{+2} kanallarının açılması ile hücre içi Ca^{+2} iyonunun derişimi

artmaktadır. Ca^{+2} iyonu, kalmodülin ve ona bağımlı bir proteinkinaz aracılığı ile insülin içeren veziküllerin hareketlenerek hücre zarına taşınmasını sağlamaktadır. Zira yapışan veziküllerden de ekzositoz ile insülin salımı gerçekleşmektedir (Assan ve ark., 1995) (**Şekil 2**). Glukoz, ayrıca fosfolipaz C enziminin etkinliğini artırarak (Morgan ve Montague, 1992), inozitoltrifosfat (IP_3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşumunu arttırmaktadır. Oluşan ürünlerden IP_3 , endoplazmik retikulumdan Ca^{+2} iyonunun salımına neden olarak, DAG ise protein kinaz C aracılığı ile proteinlerin fosforilasyonunu sağlayarak insülin salımı sürecinde etkili olmaktadır (Wolf ve ark, 1988). Diğer yandan, glukoz, fosfolipaz A2 enzimini etkinleştirerek araşidonik asit üretimini arttırmaktadır (Jones ve Persaud, 1993; Metz, 1989). Araşidonik asit, hem hücre zarından içeri Ca^{+2} iyonu girişini, hem de endoplazmik retikulumdan Ca^{+2} iyonunun salımını artırarak hücre içi Ca^{+2} iyonu derişimini arttırmaktadır (Metz, 1988). Beta hücrelerinde araşidonik asitin yıkımı sonucu oluşan eikozanoidlerin ve lökotrienlerin de insülin salımını düzenlemede etkili olduğu bilinmektedir (Pek ve ark., 1975).



Şekil 2. Glukoz Aracılıklı İnsülin Salımı Sürecinde Gelişen Hücre İçi Olaylar (Poitout ve Robertson, 1996)

Glukoz, pankreasın beta hücrelerinden insülin salımını sağlayan en temel uyarandır. Glukozun insülin salımını uyarıcı etkinliği iki aşamalı (bifazik) özellik göstermektedir. Salımın erken fazı, veziküllerin içerisinde depolanmış olan insülinin hızla kana verilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bu faz keskin olup 3-5 dakika içerisinde maksimum değerine ulaşmakta ve yaklaşık 10 dakika içerisinde de sonlanmaktadır. Geç faz ise, hem depolanmış olan, hem de yeni sentezlenen insülin moleküllerinin salımı ile gerçekleşmektedir, daha künftür ve glukoz düzeyi yüksek kaldığı sürece devam etmektedir (Kayaalp, 2002; Poitout ve Robertson, 1996). İnsülin salındıktan sonra, karaciğer ve böbreklerde bulunan, çinko-metalloendoproteaz yapısında olan insülinaz enzimi tarafından yıkılmaktadır (Duckworth ve ark., 1998). İnsülinin plazma yarı ömrü 5-6 dakikadır. Bu nedenle insülinin kanda dolaşan miktarları hızla değişim göstermektedir (Duckworth, 1988, Morishima ve ark., 1992).

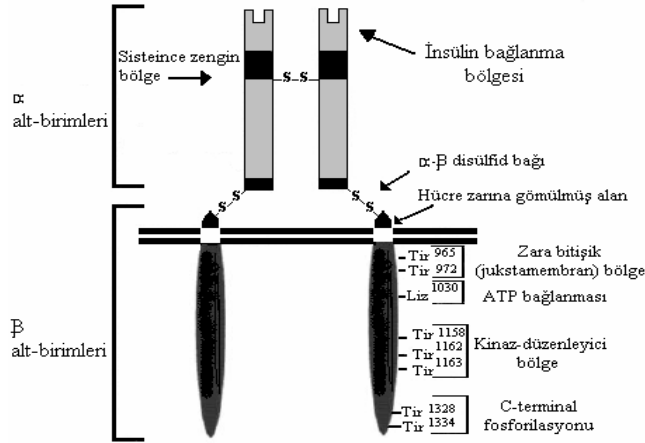
Glukoz aracılıklı insülin salımını düzenleyen çeşitli fizyolojik ve farmakolojik etkenler bulunmaktadır. Arjinin, β -adrenerjik agonistler (örneğin, izoproterenol), sekretin, glukagon ve gastrointestinal peptitler, glukoz aracılıklı insülin salımını

arttıran başlıca fizyolojik etkenlerdir. Glukagon benzeri peptit-1'in (GLP-1) ve mide inhibitör peptininin (gastric inhibitory peptide) de glukoz aracılıklı insülin salımını arttırmakta oldukça etkili olduğu düşünülmektedir (Doyle ve Egan, 2001; Wasada ve ark., 2004). Diğer yandan adrenalin, somatostatin, prostaglandin E₂ ve galanin ise glukoz aracılıklı insülin salımını engellemektedirler. İnsülin ile birlikte bulunan ve birlikte salınan amilin adlı polipeptinin de beta hücrelerinin işlevini düzenlemekte etkili olduğu bildirilmiştir (Wagoner ve ark., 1993).

İnsülin reseptörü

İnsülin, hedef hücreler üzerindeki çeşitli biyolojik etkilerini, özgül reseptör proteinine bağlanarak göstermektedir (Goldfine, 1987). İnsülin reseptörleri, hücrenin çoğalma (proliferasyon), farklılaşma, migrasyon ve metabolizmasını etkileyen sinyal ileti yollarının önemli bir parçası olan tirozin kinaz reseptörleri (RTK) ailesinin üyesidirler (Hubbard, 1999).

İnsülin reseptörü, disülfür bağları ile birbirlerine bağlanmış iki α ve iki β alt-ünitelerinden (dört alt üniteli, tetramerik) oluşan 300.000 Dalton büyüklüğünde glikoprotein yapılı bir reseptördür (Czech ve ark., 1985, Guyton ve Hall, 2006). Hücre zarının dışında konumlanmış olan α alt-üniteleri, reseptörün hücre dışı bağlanma bölgesini oluşturmaktadır. β alt-üniteler ise kısa bir hücre dışı alan, zara gömülü alan ve sitoplazma içine uzanan 402 aminoasit içeren hücre içi kuyruk alanından oluşmaktadırlar (Kayaalp, 2002), (Şekil 3). β alt birimlerinin sitoplazmaya uzanan hücre içi kısımları, tirozin kinaz etkinliği göstermektedir. Bu reseptörler, protein substratlarındaki tirozin rezidülerine, ATP'den aldıkları γ -fosfatı transfer ederek etki göstermektedirler (Hubbard, 1999).



Şekil 3. İnsülin reseptörünün yapısı (Cheatham ve Kahn, 1995)

İnsülin reseptörlerinin, tip A ve tip B olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Tip B izoformunda, α zincirinin karboksil terminalinde bulunan 12 aminoasit (Ebina ve ark., 1985), tip A izoformunda bulunmamaktadır (Ullrich ve ark., 1985). İki izoform arasında insülin bağlanma afinitesi ve ligand aracılıklı internalizasyonun kineği açısından farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir (McClain, 1991; Yamaguchi ve ark., 1991). İnsülin, tip A reseptörü aracılığı ile insülin geninin transkripsiyonunu, tip B reseptörü aracılığı ile de glukokinaz genin transkripsiyonunu düzenlemektedir (Leibiger ve ark., 2001)

İnsülinin hücre içi etkilerinin başlamasında ilk aşama, reseptörleri ile kenetlenmesidir. Kenetlenme sonrasında oluşan insülin-reseptör kompleksi, insülin reseptörünün hücre zarına bitişik bölgesinin tirozin kinaz aktivitesi göstermesi sonucu (Wilden ve ark., 1992), endositoz ile hücre içerisine alınmaktadır (internalizasyon) (Backer ve ark., 1991; Duckworth 1988). Sitoplazmaya geçen reseptör moleküllerin bir kısmı burada inaktive edilmekte (Bevan ve ark., 1996) ise de önemli bir kısmı, hücre zarına geri dönerek insülin molekülleri ile yeniden aktive edilmektedirler (re-cycling) (Knutson, 1991).

İnsülin uyarısı olmadığında α alt birimi, β alt biriminin tirozin kinaz etkinliği göstermesini önlemektedir (White, 1998). Ancak, insülin, reseptörün α alt birimine bağlandığında, reseptörde şekilsel (konformasyonel) bir değişiklik meydana gelmekte ve β alt birimi tirozin kinaz etkinliği göstermeye başlamaktadır. Tirozin kinaz enziminin etkisi ile reseptörde otofosforilasyon gerçekleşmekte (Lee ve ark., 1999; Ullrich ve Schlessinger, 1990) ve β alt biriminde; zara bitişik bölge (juktamembranöz bölge), düzenleyici ilmik ve karboksil terminali bölgesi olmak üzere üç temel bölgede tirozin aminoasitleri fosforile olmaktadır (Maegawa ve ark., 1988; McClain ve ark., 1988; Fener ve ark., 1993; White ve Kahn, 1994). Reseptörün otofosforilasyonu, insülin reseptör substratlarının (IRS), Shc (Src homolojisi gösteren kollojen benzeri protein)'nin ve diğer hücre içi substratların fosforile olmasına neden olmaktadır (Pessin ve Saltiel, 2000). Söz konusu hücre içi substratların fosforile olmuş tirozinleri, yapılarında SH2 (Src-homoloji-2) bölgesi bulunduran proteinler için bir yaklaşma alanı (docking site) oluşturmaktadırlar (Saltiel ve Kahn, 2001).

IRS'ler, tirozin aminoasitlerinin fosforilasyonu sonucu aktive olan, çok fonksiyonlu sitoplazmik proteinlerdir. Farklı dokularda farklı insülin reseptör substratları (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4) bulunmakla birlikte (White, 1998), insülinin birçok hücre içi etkisine IRS-1 aracılık etmektedir (Shoelson ve ark., 1992; Sun ve ark., 1991).

IRS-1'in, yapısında SH2 bölgesi bulunan fosfatidilinozitol 3'-kinaz'ı (PI3K) etkinleştirdiği bilinmektedir. IRS-1, önce PI3K'nın p85 düzenleyici alt birimi ile, daha sonra da p110 katalitik altbirimi ile etkileşmektedir (Myers ve ark., 1992; Quon ve ark., 1995; White ve Kahn, 1994). PI3K, fosfatidilinozitol 3, 4, 5 trifosfat oluşumunu arttırmakta, iskelet kası ve yağ dokusu glukoz taşıyıcısı olan GLUT4'ün hücre içi havuzdan hücre zarına taşınmasını uyarmaktadır. İnsülinin, GLUT4 veziküllerinin ekzositoz hızını artırarak ve internalizasyon hızını düşürerek taşınımı uyardığı bildirilmiştir (Pessin ve ark., 1999). Taşınımın mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat oluşumununun, mikrotübüllerin işlevlerini değiştirerek, veziküllerin taşınımında rol oynadığı ileri sürülmektedir (Guilherme ve ark., 2000).

IRS-1, yine yapısında SH2 bölgesi içeren, büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2'yi aktive ederek, GTP bağlayan bir protein olan Ras proteininin etkinleşmesine neden olmaktadır. Ras proteini, mitojen ile aktive olan protein kinaz'ı (MAPK) etkinleşmekte ve bu şekilde insülin, DNA transkripsiyonu ve hücre çoğalması (proliferatif yanıt) üzerine de etki göstermektedir (Saltiel ve Kahn, 2001). İnsülin reseptörünün hücre içi substratlarından olan Shc'nin tirozin aminoasitinin fosforilasyonu da, büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2'yi

etkinleştirerek, IRS'den bağımsız olarak Ras proteininin etkinleşmesine neden olmaktadır (Myers ve ark., 1994; Pelicci ve ark., 1992).

İnsülinin glikolitik yolda görev yapan enzimlerin sentezini (Saltiel ve Kahn, 2001), Na^+/K^+ ATPaz'ın etkinliğini (Feraille ve ark., 1999), aminoasit alımını (uptake) (Tsakiridis, 1995) ve yağ asitlerinin sentezini (Saltiel ve Kahn, 2001) artırıcı etkilerinin de IRS-1 aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir.

İnsülinin reseptöre bağlanarak oluşturduğu etkiler, farklı zaman dilimlerinde meydana gelmektedir. İnsülinin, tirozin kinazların fosforilasyonuna, defosforilasyonuna, glukoz, aminoasit ve iyon taşınmasında değişimlere neden olan etkileri, hücre düzeyinde saniyeler veya dakikalar içinde gerçekleşirken, hücre içinde çeşitli enzimlerin ve proteinlerin sentezinin artırılması şeklinde oluşan etkileri ise daha geç ortaya çıkmaktadır (Guyton ve Hall, 2006; Kayaalp, 2002).

İnsülin, kendisine ait insülin reseptörlerinden başka, yapıcı insülin reseptörlerine çok benzeyen, insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) reseptörlerine de bağlanmakta ve IRS-1 aracılığı ile hücre büyümesi üzerine etki göstermektedir (Gliozzo ve ark., 1998; Parrizas ve ark., 1997; Ullrich ve ark., 1985). Bu olay aslında, Hollenberg tarafından (Hollenberg, 1985) ilk kez ortaya konan ve vücuttaki reseptörlerin regülasyonu ile ilgili bir teori olan "homospesifik ve heterospesifik reseptör" regülasyonunun da temelini oluşturmaktadır.

İnsülinin etkileri

İnsülin, glukoz homeostazını sağlamak ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını düzenlemekte son derece önemli rol oynayan, hücre besinlerin depolanmalarından ve kullanımlarından birincil derecede sorumlu olan hormondur (Saltiel ve Kahn, 2001).

İnsülinin kan glukoz dengesi üzerine etkileri

İnsülinin glukoz homeostazını düzenleyici etkisinde en duyarlı hedef hücreler karaciğer, kas ve yağ dokusu hücreleridir. İnsülin temel olarak kandaki glukoz düzeyini düşürücü ve hücrelerde glukoz kullanımını artırıcı etkilere sahiptir (Saltiel ve Kahn, 2001).

İnsülin, kandaki glukoz düzeyini aşağıda belirtilen şekillerde düşürmektedir;

- İnsülin, karaciğer üzerindeki doğrudan ya da dolaylı etkileri ile glikojenolizi (glikojenin yıkımı ile glukoz oluşumu) ve glukoneojenezi (piruvattan ve aminoasitlerden glukoz yapımını) azaltarak karaciğerden kana glukoz çıkışını azaltmaktadır (Bergman ve Ader, 2000; Michael ve ark., 2000).
- İnsülin, çizgili kaslarda ve yağ dokusunda glukozu hücre içerisine taşıyan glukoz taşıyıcılarının sayısını artırarak da kandaki glukoz düzeyini düşürmektedir (Saltiel ve Kahn, 2001).
- İnsülin hücre içinde glukokinaz enziminin sentezini artırarak, glukozun fosforile olmasını ve glukoz-6-fosfat oluşumunu sağlamaktadır. Bu şekilde hücre içi serbest glukoz miktarını azaltmakta ve hücre dışı ve içi arasındaki glukoz konsantrasyon gradyanı

artmaktadır. Oluşan konsantrasyon gradiyenti, glukozun kolaylaştırılmış difüzyonla taşınımını arttırmakta ve kandaki glukoz düzeyi azalmaktadır (Kayaalp, 2002).

İnsülin, hücrelerde glukoz kullanımını arttırıcı etkilerini ise şu şekillerde göstermektedir;

- İnsülin, glukokinaz ve pruvat kinaz gibi glikolitik enzimlerin transkripsiyonlarını arttırarak, glikolitik yolağı etkinleştirmektedir. Böylece glukozun yıkımı artmakta ve hücre için gerekli olan enerji ATP şeklinde depolanmaktadır (Saltiel ve Kahn, 2001).
- İnsülin, glikojen sentaz enzimini etkinleştirerek glikojenezi (glikojen sentezlenmesi) arttırmakta ve glukozun glikojen olarak depolanmasını sağlamaktadır (Cross ve ark., 1995).
- İnsülin, glukoz-6-fosfat'ın hekzoz monofosfat şantı üzerinden NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) kaynağı olan gliseraldehit-3-fosfat'a dönüşümünü arttırmaktadır (Kayaalp, 2002).
- İnsülin, glukoz-6-fosfat'ın glukozla dönüşümünü sağlayan, glukoz-6-fosfataz enzimini kodlayan genlerin transkripsiyonunu engelleyerek, glukoz oluşumunu azaltmaktadır (Saltiel ve Kahn, 2001).

İnsülinin lipid metabolizması üzerine etkileri

İnsülin, karaciğer ve yağ hücrelerinde lipid sentezini (lipogenez) arttırmakta, yağ ve kas dokularından serbest yağ asitlerinin salımını azaltmaktadır (Pessin ve Saltiel, 2000). Yağ dokusu hücrelerinde hormona duyarlı lipoprotein lipazı baskılayarak lipolizi inhibe etmekte bu yolla trigliseritlerin serbest yağ asitlerine hidrolizini engellemektedir (Anthonsen ve ark., 1998).

İnsülinin protein metabolizması üzerine etkileri

İnsülin hücrelerde proteinlerin sentez ve yıkımı arasındaki dengenin sağlanmasında önemli rol oynayan TOR (rapamisin hedefi) proteinlerini etkileyerek proteinlerin sentezlerini arttırmakta ve yıkımlarını azaltmaktadır (Raught ve ark., 2001; Saltiel ve Kahn, 2001).

İnsülin'in Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

İnsülinin MSS'deki varlığı ilk kez Havrankova ve arkadaşları tarafından 1978 yılında rapor edilmiştir (Havrankova ve ark., 1978a). 1981'de Dorn ve arkadaşları kemirgenlerin beyinde hipokampus, hipotalamus, talamus, amigdala nöronlarında insülin varlığını ortaya koymuşlardır (Dorn ve ark., 1981).

1978'de MSS'de insülin reseptörlerinin varlığı ilk kez gösterildikten sonra (Havrankova ve ark., 1978b), bu reseptörlerin yerlerini belirlenmeye yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır (Baskin ve ark., 1986; Unger ve ark., 1989; Van Houten ve ark., 1979; Van Houten ve ark., 1983; Werther ve ark., 1987). Yapılan çalışmalar sonucunda olfaktor bulbus, serebral korteks, hipotalamus, hipofiz ara lobu, hipokampus, serebellum ve beyin sapı gibi yapılarda insülin reseptörlerinin mRNA (haberci ribonükleik asit)'ları bulunmuştur (Havrankova ve ark., 1981; Marks ve ark., 1990; Plum ve ark., 2005; Unger ve Betz, 1998). İnsülin miktarının (Baskin ve ark., 1983; Hill ve ark., 1998) ve insülin reseptör yoğunluğunun (Gupta

ve ark., 1992; Hill ve ark., 1998) en fazla olduğu bölgenin olfaktor bulbus olduğu rapor edilmiştir. İnsülin reseptörlerinin, sıçan beyinde hem nöronlarda hem de glia hücrelerinde bulunduğu bildirilmiştir (Wozniak ve ark., 1993).

Yapılan araştırmalar, beyinde bulunan insülin reseptörlerinin yapısal ve işlevsel açıdan periferik dokularda bulunan insülin reseptörlerinden farklı olduğunu göstermektedir. Beyinde bulunan insülin reseptörlerinin hem α , hem de β altbirimlerinin moleküler ağırlıklarının periferik dokularda bulunan insülin reseptörlerinden daha düşük olduğu, ayrıca reseptör glikozilasyonu açısından da farklılık bulunduğu rapor edilmiştir (Goldstein ve Dudley, 1992; Heidenreich ve ark., 1983; Sugimoto ve ark., 2000). İnsülinin, farklı dokularda bulunan reseptörlerine bağlanma özellikleri de değişkenlik göstermektedir. Periferik dokularda bulunan insülin reseptörlerinden farklı olarak, nöronlarda bulunan insülin reseptörleri, yüksek ve uzun süreli insülin derişimi karşısında down-regulasyona uğramamaktadırlar (Boyd ve Raizada, 1983; Gammeltoft ve ark., 1984).

İnsülinin ve reseptörlerinin MSS'de varlığının ortaya konulmasının ardından, MSS'de bulunan insülinin kaynağı araştırılmaya başlanmıştır. İnsülinin kan beyin engelini aşabileceği ilk kez Margolis ve Altszuler tarafından öne sürülmüştür (Margolis ve Altszuler, 1967). Margolis ve Altszuler, yaptıkları bir radyoimmünolojik deney ile periferik insülin infüzyonunun, serebrospinal sıvıdaki insülin düzeyinin artışına neden olduğunu görmüşler ve insülinin doyurulabilir bir taşınma sistemi aracılığı ile kan beyin engelini aşabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yapılan bazı çalışmalar, pankreas kaynaklı insülinin MSS'ye kan-beyin engelinden aktif taşınım aracılığı ile geçtiği görüşünü desteklemiştir (Jialal ve ark., 1984; King ve ark., 1985). Diğer yandan serebrospinal sıvıdaki insülin miktarı ile serumdaki insülin miktarı arasında ilişki bulunmadığını ve beyinin kendisinin insülin sentezlediğini ileri süren raporlar da bulunmaktadır (Havrankova ve ark., 1979; Reiser ve ark., 1985). İnsülinin hipokampus, prefrontal korteks, olfaktor bulbusda bulunan çeşitli nöronlarda sentezlendiğinin ileri sürülmesi (Hoyer, 2003), fetal sıçan beyinde preproinsülin I ve II mRNA'larının varlığının gösterilmiş olması (Schechter ve ark., 1998) insülinin beyinde sentezlendiği görüşünü güçlendirmiştir. Konu ile ilgili farklı görüşler ileri sürülmekle birlikte, son yıllarda MSS'de insülin sentezinin çok düşük düzeyde olduğu ya da hiç olmadığı; MSS'deki insülinin kaynağının, kan beyin engelinden doyurulabilir bir taşınma sistemi aracılığı ile taşınan insülin olduğu görüşü yoğunluk kazanmıştır (Banks, 2004; Woods ve ark., 2003). Radyoaktif işaretli insülin ile yapılan bağlanma çalışmaları, insülinin MSS'ye koroid pleksus'dan ve kapiller damar yataklarındaki endotel hücrelerinden girdiğini göstermiştir (Baskin ve ark., 1986; Miller ve ark., 1994). Kan beyin engelinden insülini taşıyan proteinin yapısı henüz aydınlatılmamıştır ancak, burada bulunan insülin reseptörlerinin taşınımı kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir (Baura ve ark., 1992).

Kan beyin engelinin her bölgesi insülin taşınımına eşit derecede geçirgen değildir. İnsülin taşıyıcılarının en hızlı çalıştığı beyin bölgesi olfaktor bulbus'dur (Banks ve ark., 1999). Pons ve hipotalamus da taşıyıcıların hızlı çalıştığı bölgelerdir (Banks ve Kastin, 1998). Öte yandan, beyinde insülin taşınımının son derece düşük olduğu bölgelerin de bulunduğu bildirilmektedir (Banks, 2004). Örneğin farelerle yapılan deneylerde oksipital kortekse insülin taşınmadığı bildirilmiştir (Banks ve

Kastin, 1998; Banks ve ark., 2000). İnsülinin medulla spinalise taşınımı, tüm beyine göre daha hızlı ancak, olfaktor bulbus'a göre daha yavaş gerçekleşmektedir (Banks ve ark., 1999). İnsülinin beyin değişik bölgelerine farklı hızlarda taşınmasının, söz konusu bölgelerde farklı görevlerinin olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Banks, 2004).

Genel olarak beyinde insülin miktarı doğum öncesi dönemde artmakta, doğumdan sonra kısa bir süre en üst düzeye ulaşmakta, sonra hızla azalmakta ve düşük düzeyde kalmaktadır. Bir başka deyişle beyinde insülin derişimi ve insülin reseptörlerinin yoğunluğu (dansite) yaşlanma ile azalmaktadır (Bassas ve ark., 1989; Kappy ve ark., 1984).

Yapılan çeşitli çalışmalar ile MSS'nin metabolizmasının, büyümesinin ve gelişmesinin kontrolünde, insülinin önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (Heidenreich ve Toledo, 1989; Vanhems ve ark., 1990; Yang ve ark., 1981). İnsülinin nöronlarda nörotransmitter salımını, nöronal gelişimi, tubulin oluşumunu ve hücrel yaşamı kontrol ettiği rapor edilmiştir (Mill ve ark., 1985; Tanaka ve ark., 1995; Wang ve ark., 1992).

İnsülin, nöronlarda bulunan çeşitli reseptörlerin, nöron yüzeyindeki yerleşimlerini ve işlevlerini düzenlemektedir (Bean ve ark., 2006). İnsülinin, glutamatın AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonat) (Beattie ve ark., 2000; Man ve ark., 2000), kainat (Gonzalez de la Vega ve ark., 2001) ve NMDA reseptörlerinin (Liu ve ark., 1995) ve GABA'nın, GABA-A reseptörlerinin (Kneussel, 2002) işlevlerini modüle ettiği bilinmektedir. İnsülin bu yolla beyindeki sinapsların işlevlerini ve sinaptik plastisiteyi düzenleyebilmektedir (Bean ve ark., 2006).

Sinaptik plastisitenin düzenlenmesi, öğrenme ve bellek için büyük önem taşımaktadır. İnsülin'in hipokampusta, sinapslarda bağlanma gücünü artırarak, öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkiler gösterdiği düşünülmektedir (Gerozissis ve ark., 2001; Huang ve ark., 2004; Man ve ark., 2000; Van Der Heide ve ark., 2005; Zhao ve Alkon, 2001). İnsülin reseptöründe oluşan anormalliklerin, hipokampusta apoptotik nöron kayıplarına ve bilişsel bozukluklara neden olduğu ileri sürülmektedir (Li ve ark., 2002a).

İnsülinin, MSS'de nöroprotektif etkileri olduğu bildirilmiştir (Van Der Heide ve ark., 2006). İnsülinin reseptörüne bağlandığında IRS-1 aracılığı ile PI3K'ı aktive ettiği, bu enzimin aktivasyonunun da hücre içerisinde bulunan antiapoptotik substratları etkinleştirdiği kabul edilmektedir. Nöronları apoptozise karşı korumakta en etkin olan antiapoptotik substratın, proteinkinaz B enzimi olduğu bildirilmiştir (Philpott ve ark., 1997; Rodgers ve Theibert, 2002). İnsülinin söz konusu nöroprotektif etkilerinin, protein sentezi üzerindeki onarıcı etkisi ile de ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Sullivan ve ark., 1999). Yapılan çalışmalar insülinin yanı sıra C peptitin ve IGF-1'in de nöronal apoptozisi önleyici etkilerini ortaya koymaktadır (Bertrand ve ark., 1999; Gleichmann ve ark., 2000; Lee-Kwon ve ark., 1998; Li ve ark., 2003).

Nörodejeneratif hastalıklar olan Alzheimer ve Parkinson'da, hastaların beyinlerinde insülin reseptörlerinin sentezinin azaldığı bildirilmiştir (Frolich ve ark., 1998; Frolich ve ark., 1999). Alzheimer hastalarının beyinlerinde, insülin sinyal iletiminde rol oynayan proteinlerin mRNA'larında ve miktarlarında

azalmalar olduğunun belirlenmesi (Frolich ve ark., 1998) ve yaşlanmaya bağlı olarak serebral insülin miktarındaki azalmaların insülin reseptörlerinde işlev bozulmalarına yol açtığı bildirilmesi (Sten ve ark., 2005), bu hastalık için Tip III DM teriminin kullanılmasına yol açmıştır. Serebral inme vakalarında insülin uygulamasının nöron ölümünü önlediğini (Voll ve Auer, 1991) ve nörolojik yetersizlikleri azalttığını bildiren raporlar bulunmaktadır (LeMay ve ark., 1988).

İnsülinin, glukozun beyin hücrelerine alımı ve metabolizması üzerine doğrudan etkisi olmamasına karşın (Goodner ve ark., 1980; Gorus ve ark., 1984; Hertz ve ark., 1981), özellikle hipotalamusta bulunan insülinin, periferdeki insülin salımını ve kandaki glukoz düzeylerini dolaylı olarak kontrol ettiği gösterilmiştir (Amir ve Shechter, 1987; Chen ve ark., 1975; Gerozissis, 2003; Obici ve ark., 2002).

İnsülin, hipotalamusun işlevlerini düzenleyerek beslenme davranışını etkilemektedir (Gerozissis ve ark., 2001; Niswender ve Schwartz, 2003). İnsülinin, IRS-1 aracılığı ile PI3K'nın etkinleştirilmesiyle, ATP'ye bağımlı potasyum kanallarının aktive olması sonucu gelişen hiperpolarizasyonun, glukoz konsantrasyonundaki değişiklikleri algılayan hipotalamik nöronları inaktive ettiği, böylece anoreksijenik etki oluştuğu ileri sürülmektedir (Plum ve ark., 2005).

İnsülin reseptörlerinin, MSS'nin yanı sıra; otonom gangliyon, siyatik sinir ve dorsal kök gangliyonu gibi periferik alanlarda Schwann hücrelerinin ve integrinlerin yanında yer aldıkları ve miyelinli sinir liflerinin onarımından ve bakımından sorumlu oldukları rapor edilmiştir (Sugimoto ve ark., 2000; Waldbiling ve LeRoith, 1987).

Tip I DM'de ortaya çıkan MSS komplikasyonlarının insülin eksikliği ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Sima ve ark., 2004). Tip I diyabetik hayvanların beyinlerinde insülin reseptörlerinin down-regulasyona uğradığı gösterilmiş (Li ve ark., 2002b) ve insülinin MSS'deki işlev bozukluklarında, insülin eksikliğinin yanı sıra insülin reseptör sentezindeki bozulmaların da etkili olduğu ileri sürülmüştür (Li ve Sima, 2004).

Tip 1 diyabette komplikasyonların gelişmesinde insülin eksikliğinin yanı sıra, C peptit eksikliğinin de önem taşıdığı bildirilmiştir (Sima, 2003a, Sima, 2003b). C peptit için özgül bir reseptör yöresi tanımlanmamış olmakla birlikte C peptitin insülinin sinyalleme yolları aracılığı ile sinyalleme yaptığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. C peptit, insülin reseptör aktivitesini artırarak, glikojen sentezini ve aminoasit geri-alınımını artırarak insülinomimetik etki göstermekle birlikte, C peptitin glukoz konsantrasyonunu azaltıcı etkisi bulunmamaktadır. C peptit reseptöre bağlanma konusunda insülin ile yarışmadığı için insülin reseptörleri ile etkileşiminde başka bir ligand yöresi kullandığı düşünülmektedir (Sima ve ark., 2004).

C peptitin tip I diyabetik BB/Wor sıçanlarda bozulmuş insülin-benzeri büyüme faktörü aktivitesini ve insülin reseptör sentezini kısmen düzelttiği ve hipokampustaki nöronal apoptozisin oluşumunu kısmen önlediği bildirilmiştir (Li ve Sima, 2004; Wuarin ve ark., 1996).

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen sonuçlar, insülin/C peptit yetersizliğinin tip I diyabette görülen nöronal apoptoziste önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır (Sima ve ark., 2004).

***Hypericum perforatum* Linn.**

Tanımlama

Hypericum perforatum Linn. (Hyp), ülkemizde, sarı kantaron, binbirdelik otu, kanotu, kılıçotu, koyunkıran, mayasilotu ve yaraotu gibi yöresel adlar ile anılmakta olan, *Hypericaceae* (*Guttiferae*, *Clusiaceae*) familyasına ait otsu bir bitkidir (Baytop, 1999).

Hyp, dünyanın ılıman ve tropikal bölgelerinde çoğunlukla yol kenarlarında, çimenli nehir kenarlarında, kalker taşı topraklarda, orman kenarlarında, çayırarda, bataklık ve sahillerde, kayalık yerlerde, ekim yapılmayan tarlalarda ve boş alanlarda bulunan, Temmuz'dan Eylül'e kadar çiçeklenen, 30-80 cm boyunda çok yıllık bir bitkidir. Şemsiye biçimindeki çiçekleri 5 parçalı, korolla altın sarısı renkli ve kenarları siyah renkli guddeli tüyler ile çevrilidir. Yapraklar ışığa karşı tutulduğunda, yağ guddeleri, parlak noktacıklar halinde kolaylıkla görülmektedir. Bu delikli görünüm nedeniyle bitki, binbirdelik otu adını almıştır. Tam olarak açmış bir çiçek parmakla ezildiğinde, ortaya çıkan kırmızı renk, bitkinin önemli bileşenlerinden biri olan hiperisinin rengidir (Baytop, 1999).

***Hypericum perforatum*'un yayılımı**

Hyp, dünyada batı Avrupa, Asya, kuzey Afrika'da ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin kuzeyine doğal olarak yayılış göstermektedir (Bilia ve ark., 2002; Walker ve ark., 2001). Avustralya, Yeni Zelanda, Güney Afrika ve dünyanın diğer sıcak bölgelerinde yabancı ot olarak bulunmaktadır (Campbell ve Delfosse, 1984). Avrupa'da, kuzey ve güney Amerika'da, Avustralya ve Çin'de bitkinin kültürü yapılmaktadır (Blumenthal ve ark., 2000).

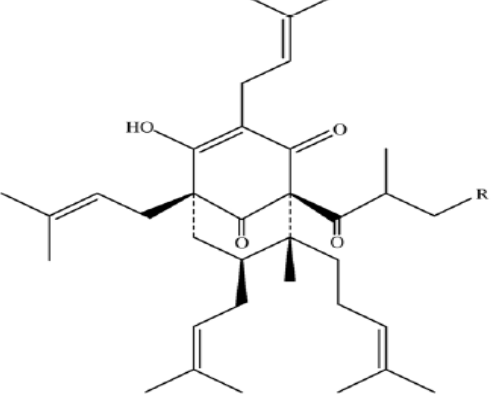
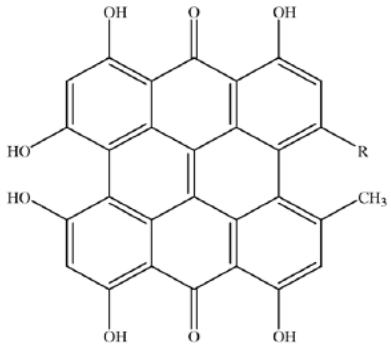
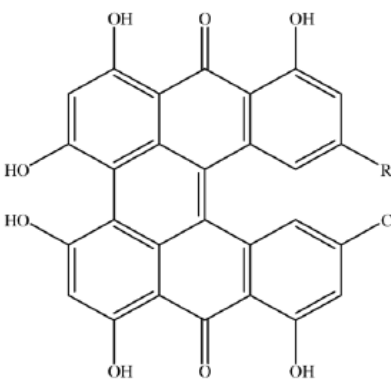
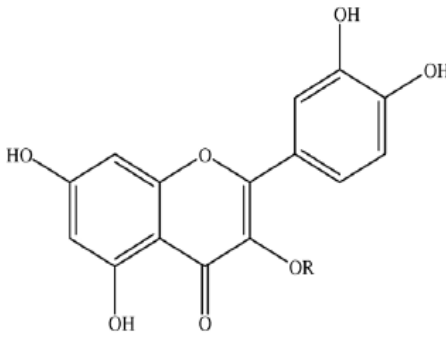
Bitki, Türkiye'de doğal olarak, deniz seviyesinden, 2500 metreye kadar olan mezofitik alanlarda yetişmektedir (Davis, 1967).

***Hypericum perforatum*'un Kimyasal İçeriği**

Hyp'in çiçeklenme dönemindeki toprak üstü kısımlarından hazırlanan drog, '*Hyperici herba*' adı ile Avrupa farmakopesinde yerini almıştır. Başta hiperforin olmak üzere bitkinin bileşiminde bulunan aktif maddelerin parçalanmasını önlemek amacıyla, toplanan bitki kurutma odalarında, ılık hava ile zaman kaybetmeden kurutulmaktadır (Bilia ve ark., 2002).

Hyp, bulundurduğu çok çeşitli maddeler nedeniyle çok karmaşık bir kimyasal bileşime sahiptir. Bitki, %0.05-1 oranında uçucu yağ (α -pinen, karyofilen, limonen, mirsen ve sineol), %2-5 oranında flavonoller (hiperosid, kersitrin, izokersitrin, kersetin ve rutin), biflavonlar (I3,II8-biapigenin, amentoflavon), %0.05-0.15 oranında naftodiantron türevleri (bunların %80-90'ı hiperisin ve psödohiperisin, protopsödohiperisin, protohiperisin), floroglusinler (%4 oranına kadar hiperforin, adhiperforin), fenolik asitler (klorojenik asit, kafeik asit ve ferulik asit), steroller (β -sitosterol), vitaminler (C ve A vitaminleri), antrakinonlar, karotenoidler, karbolikasitler, ksantonlar, proantosiyanidinler, kumarin, bazı aminoasitler, tanen ve reçine içermektedir (Bilia ve ark., 2002; Pellative ark., 2005).

Çizelge 1. *Hypericum perforatum*'un İçerisindeki Başlıca Bileşenlerin Kimyasal Yapıları
(Pellative ark., 2005)

<p>Hiperforin, R=H Adhiperforin, R=CH₃</p>	
<p>Psödohiperisin, R= CH₂OH Hiperisin, R= CH₃</p>	
<p>Protopsödohiperisin, R= CH₂OH Protohiperisin, R= CH₃</p>	
<p>Rutin; R= Glukoz-Ramnoz Hiperosid; R= Galakatoz İzokersitrin R= Glukoz Kersitrin R= Ramnoz Kersetin R=H</p>	

***Hypericum perforatum* ekstrelerinin standardizasyonu**

Hyp'den hazırlanan ham ya da saflaştırılmış ekstreler genellikle drogun (*Hyperici Herba*) etanol-su ya da metanol-su gibi çözücüler ile ekstrakte edilmesi ile hazırlanmaktadır. Söz konusu ekstreler içerdikleri hiperisin ya da hiperisin benzeri madde (örneğin hiperforin) miktarlarına göre standardize edilirler. Avrupa farmakopesine (2001) göre standardize bir Hyp ekstresinde, ultraviyole (UV) spektrofotometresi ile tayin edilen hiperisin grubu naftodiantron türevlerinin miktarının %0,08'den yüksek olması gerekirken, Amerikan farmakopesine (1999) göre standardize bir Hyp ekstresinde YBSK ile tayin edilen hiperisin ve psödohiperisin miktarlarının %0,2'den, hiperforin miktarının ise %3'den az olmaması gerekmektedir (Bilia ve ark., 2002; United States Pharmacopoeia, 1999).

***Hypericum perforatum*'un etnomedikal kullanımı**

Hypericum, 'huper' ve 'eikon' sözcüklerinin birleşiminden oluşan ve 'doğa üstü' anlamına gelen Yunanca bir kelimedir. Eski çağlarda özel kokusu nedeniyle kötü ruhları kovduğuna inanıldığı için, bitkiye bu ismin verildiği düşünülmektedir. Sihirli güçlere sahip olduğuna inanıldığı için bitkiye 'cadı bitkisi' (hexenkraut, witch's herb) adı da verilmiştir. Hyp'in eski çağlarda 'şeytanın kırbağı' (the Devil's scourge), 'Tanrı'nın lütfü' (the grace of God), 'Tanrı'nın mucize bitkisi' (the Lord God's wonder plant), 'dünyanın güneşi' (sol terrestriis, terrestrial sun) adlarıyla da bilindiği ve delilik tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Ferne, 1897).

Hristiyan inancında kutsal bir yeri olan bu bitkinin, çiçeklenme dönemi yaklaşık olarak Saint John gününe (24 Haziran) denk düştüğü için Hristiyanlar Hyp'e 'Saint John'un bitkisi' (St. John's wort) adını vermişlerdir (Di Carlo ve ark., 2001). Avusturya'da ise bitki, İsa'nın haç kanı, Tanrı kayrası otu ve peygamber kanı adları ile bilinmektedir (Boon ve Smith,1999).

Hyp'in tedavide kullanımı ile ilgili ilk dökümanlardan biri Hipokrat'a aittir (M.Ö. 400). Eski Yunanlıların önde gelen hekimlerinden olan Dioscorides, Galen, Pliny ve Hipokrat, Hyp'i yara iyileştirici, ağrı kesici, diüretik etkilerinden söz etmişler ve bitkiden hazırlanan çeşitli preparatları siyatiğe ve zehirli ısırmalara karşı önermişlerdir (Boon ve Smith, 1999). Hyp, Avrupa'da eski Yunan ve Roma zamanlarından bu yana akciğer, mide, barsak, böbrek ve idrar yollarının kronik hastalıklarında, gece idrarını kaçırarak çocukların tedavisinde, yara ve yanık iyileşmesinde ve antimikrobiyel olarak halk arasında kullanılmış olan bir bitkidir (Duke, 1985). Bitki, gözleri koruduğu ve saç köklerinin yenilenmesini sağladığı için (Ferne, 1897), ayrıca ülsere, soğuk algınlığına, şeker hastalığına karşı (Duke, 1985) halk arasında kullanılmıştır

İsviçreli doktor Paracelsus (M.Ö. 1540) zamanından beri bitkinin zihinsel bozuklukları tedavi etmekte kullanıldığı bildirilmektedir (Blumenthal ve ark., 2000). Melankoli ve delilik tedavisinde kullanıldığı ilk kez Culpeper tarafından 1652'de rapor edilmiştir (Bilia ve ark., 2002). Hyp'in çeşitli ülkelerde halk arasında başağrısı, menopozal nevroz, zihinsel hastalıklar, hipokondriyazis, hidrofobi, aşırı duyarlılık, nevroz, koksalsi, tetani, paraliz, spatik paraliz, çene kilitlenmesi, boyun tutulması, omurilik hastalıkları, spinal konvülsiyon, spinal irritasyon gibi bazı nörolojik rahatsızlıklarda da kullanıldığı rapor edilmiştir

(Duke, 1985; Vohora ve Dandiya, 1992). Dr. Tuthill Massy, bitkinin omurilik hasarı üzerindeki yara iyi edici özelliğini anlatmak üzere, yara iyi edici etkisi iyi bilinen *Arnica montana* (Asteraceae)'dan esinlenerek, Hyp için 'sinir sisteminin arnica'sı' ifadesini kullanmıştır (Ferne, 1897). Ondokuzuncu ve yirminci yüzyıllarda ise bitkinin histeri ve depresyon gibi sinirsel hastalıkların tedavisinde kullanılmasına ilişkin araştırmalar yapılmıştır (Bilia ve ark., 2002).

Hyp, ülkemizde de etnomedikal kullanımı olan bir bitkidir. Bitkinin ülkemizde halk arasında mide-barsak rahatsızlıklarına, sarılığa, karaciğer ve safra kanalı rahatsızlıklarına karşı eskiden beri kullanıldığı rapor edilmiştir (Baytop, 1984). Bitkiden hazırlanan %1'lik infüzyon, dahilen antispazmodik, yatıştırıcı ve kurt düşürücü olarak; binbirdelikotu yağı (*Oleum Hyperici*) ise haricen antiseptik ve özellikle yanık yaraları başta olmak üzere yara iyi edici olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

***Hypericum perforatum*'un farmakolojik etkileri ve tıbbi kullanımı**

Halk arasında yaygın kullanımı olan bu bitkinin farmakolojik etkileri ile ilgili olarak yapılan araştırmalar eski Yunan ve Roman zamanlarından başlayarak günümüze kadar uzanmaktadır. Bilim dünyasının gündeminde oldukça fazla yer alan bu bitkinin farmakolojik özellikleri hakkında çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yapılan araştırmaların sonuçlarına dayalı olarak Hyp'in etkili olduğu başlıca endikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

Depresyon

Hyp'in en bilinen ve üzerinde en çok araştırma yapılmış olan farmakolojik etkinliği antidepresan etkisidir.

Kemirgenler ile yapılan pek çok deneysel çalışma ile, Hyp'in çiçekli toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstraların antidepresan etkileri rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda antidepresan etki, zorlu yüzme deneyi, kuyuktan asma deneyi gibi çeşitli yöntemler kullanılarak ortaya konulmuştur (Bach-Rojecky ve ark., 2004; Butterweck ve ark., 1997; Chatterjee ve ark., 1998b; Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk ve ark., 1997a).

Yapılan prelinik çalışmaların ışığında, Hyp'in antidepresan etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından klinik olarak da ortaya konmuştur (Dicarlo ve ark., 2001; Kumar ve ark., 2000a; Linde ve ark., 1996; Stevinson ve Ernst, 2005). Psychotonin[®], Jarsin[®], ZE117[®], WS 5572[®] gibi Hyp'in ticari olarak satılan preparatları ile yapılan çok merkezli klinik çalışmalarda, bitkinin antidepresan etkilerinin, plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde üstün olduğu bildirilmiştir (Laakmann ve ark., 1998; Schrader ve ark., 1998; Vorbach ve ark., 1997; Wheatley, 1997). Hyp'in ticari preparatlarının klinik kullanımda olan antidepresan ilaçlar ile etki düzeyi ve yan etki profili açısından kıyaslamalarının yapıldığı çeşitli klinik çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda söz konusu preparatların, maprotilin (Harrer ve ark., 1994), fluoksetin (Harrer ve ark., 1999; Schrader, 2000), sertralin (Brenner ve ark., 2000; Gastpar ve ark., 2005), amitriptilin (Wheatley, 1997) ve imipramin (Vorbach ve ark., 1997) ile aynı düzeyde antidepresan etki gösterdiği, ayrıca önemli bir avantaj olarak Hyp ile tedavi edilen deneklerde yan etki düzeyinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Stevinson ve Ernst, 1999).

Bir başka çalışmada ise, Brezilya'da ticari olarak satılan bir Hyp preparatı olan Jarsin® ile, bitkiden hazırlanan hidroalkolik ekstre zorlu yüzme deneyinde antidepresan etki yönünden incelenmiştir. Oral olarak 125, 250 ve 375 mg.kg⁻¹ dozlarında uygulanan Jarsin® preparatının sıçanlarda immobilité süresini değiştirmediği, diğer bir deyişle antidepresan etki göstermediği görülmüştür. Hyp'den hazırlanan ve aynı dozlarda intraperitonal (*i.p*) olarak verilen hidroalkolik ekstrenin ise immobilité süresini uzattığı, diğer bir deyişle depresan etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Araştırmacılar gözledikleri bu farkı etkilerin, bitkinin yetiştiği coğrafyadan ya da yetiştirilme ve üretim koşullarındaki farklılıktan kaynaklanabileceğini belirtmekle birlikte, çalışmalarında her Hyp ekstresinin antidepresan etki göstermeyebileceğinin de altını çizmektedirler (Guilhermano ve ark., 2003).

Anksiyete

Hyp'den hazırlanan ekstrelerin akut ve kronik uygulamalarının deney hayvanlarında anksiyolitik etki gösterdiğini bildirilen prelinik çalışmalar bulunmaktadır (Flausino ve ark., 2002; Kumar ve ark., 2000b; Vandenbogaerde ve ark., 2000). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada Hyp'in ticari bir preparatı olan LI 160®'ın 125 mg.kg⁻¹ oral dozunun anksiyolitik etkisi ortaya konulmuş ve bitkinin yaygın anksiyete rahatsızlıklarının tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (Flausino ve ark., 2002). Yapılan bir çalışmada sıçanlarda oral yolla 926, 1852 ve 2778 mg.kg⁻¹ dozlarında uygulanan Hyp ekstresinin yalnız 1852 mg.kg⁻¹ dozunda anksiyolitik etki gösterdiği saptanmış ve ekstrenin anksiyolitik aktivitesinin tersinir bir aktivite olduğu öne sürülmüştür (Vandenbogaerde ve ark., 2000).

Hyp'in anksiyolitik etkisini rapor eden bazı klinik çalışmalar ve olgu sunumları da bulunmaktadır (Davidson ve Connor , 2001; Kobak ve ark., 2003; Yager ve ark., 1999). Diğer yandan, Hyp'in bir sosyal anksiyete bozukluğu olan sosyal fobi rahatsızlığında etkisinin araştırıldığı bir klinik çalışmada, 600-1800 mg.kg⁻¹ dozlarında denen ekstrelerin sosyal fobi hastalarında tedavi edici bir etki göstermediği bildirilmiştir (Kobak ve ark., 2005b).

Somatoform hastalıklar

Somatoform bozukluk tanısı konmuş olan ve LI 160® ile tedavi edilen 151 hasta üzerinde yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü klinik bir çalışmada, günlük 600 mg LI 160®'ın bu hastalardaki somatoform şikayetleri ve anksiyeteyi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı rapor edilmiştir (Volz ve ark., 2002).

Mevsimsel duygulanım bozukluğu

Mevsimsel duygulanım bozukluğu olan hastalar üzerinde Hyp'in diğer ticari bir preparatı olan Kira®'nın etkisi incelenmiş ve Kira®'nın hastaların anksiyete düzeyleri, libido kaybı ve uykusuzluk şikayetleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Kasper, 1997; Wheatley ve ark., 1999).

Uyku bozukluğu (İnsomnia)

Yapılan klinik bir çalışmada, uyku bozukluğu çeken depresif hastalarda LI 160® uygulamasının, yavaş dalga uykunun süresini arttırdığı rapor edilmiştir (Holsboer-Trachsler ve ark., 2000).

Panik hastalığı, obsesif-kompulsif rahatsızlık

LI 160[®]'in deney hayvanlarında antipanik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Beijamini ve Andreatini, 2003). Hyp tedavisinin panik hastalığı teşhisi konmuş hastalarda panik atakların sayısını azalttığını bildiren bir olgu sunumu raporu da bulunmaktadır (Yager ve ark., 1999).

Klinik çalışmalar, Hyp ekstrelerinin obsesif-kompulsif rahatsızlığı bulunan hastaların tedavisinde yararlı olduğu görüşünü desteklemektedir (Kobak ve ark., 2005a; Taylor ve Kobak, 2000).

Bilişsel (kognitif) bozukluklar

Hyp'in sıçanlarda bilişsel düzey üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bitkiden hazırlanan hidroalkolik ekstre, 100 ve 200 mg.kg⁻¹ dozlarında *i.p* olarak uygulandığında sıçanlarda öğrenmenin hızlandığı ve öğrendiği görevi anımsamanın kolaylaştığı belirtilmiş ve bitkiden hazırlanan ekstre nin nootropik etkisi olduğu bildirilmiştir (Kumar ve ark., 2000c). Hyp'in kurutulmuş bitkisinin %2'lik kaboksümetil-selüloz'da çözülerek günlük 350 mg.kg⁻¹ dozunda, 3 hafta süreyle oral yolla uygulandığı bir başka çalışmada da bitkinin kronik stresten kaynaklanan bellek bozukluklarının tedavisinde yararlı olduğu öne sürülmüştür (Trofimiuk ve ark., 2005)

Şizofreni

Glutamatın NMDA reseptörlerini antagonize eden bir madde olan ketamin, insanda şizofreninin negatif semptomlarına ve şizofrenide görülen bilişsel bozukluklara benzer bir tablo oluşturmaktadır (Adler ve ark., 1999, Krystal ve ark., 2000). Randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü klinik bir çalışmada LI 160[®]'in ketaminin neden olduğu bu değişiklikleri tersine çevirdiği belirlenmiş ve bu nedenle Hyp ekstrelerinin şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozuklukları tedavi etmekte yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (Murck ve ark., 2006).

Konvülsiyon ve epilepsi

Tavşanlar ile yapılan bir çalışmada Hyp'in etanol ekstrelerinden, su ve butanol ile ayrıştırılan ve polar bileşenleri içeren kısımlarının 1 ml.kg⁻¹ dozunda epilepsiye karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Ivetic ve ark., 2002). Fareler ile yapılan bir başka çalışmada ise Hyp'den hazırlanan sulu (0.1–1 g.kg⁻¹, *i.p*) ve alkollü (0.1–1 g.kg⁻¹, *i.p*) ekstrelerin pentilentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı etkili olduğu ve absens tipi nöbetleri önleyebileceği bildirilmiştir (Hosseinzadeh ve ark., 2005). Ayrıca, Hyp'in içerdiği tanenlerin de antikonvülzan etkileri bildirilmiştir (Kabuto ve ark., 1992).

Ağrı ve inflamasyon

Hyp'den hazırlanan ve 125-250 mg.kg⁻¹ dozlarında *i.p* uygulan hidroalkolik ekstre nin ağrı kesici etkileri ortaya konulmuştur (Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk ve Öztürk, 2001). İran Hyp'i ile yapılan bir başka çalışmada da yine *i.p* olarak 25-250 mg.kg⁻¹ dozlarında uygulanan metanolik ekstre nin, deney hayvanları üzerinde analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir (Morteza-Semnani ve ark., 2003).

Bitkinin 100 ve 200 mg.kg⁻¹ dozlarında oral olarak uygulanan %50 hidroalkolik ekstre ninin, analjezik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu; ekstre nin

indometazinin antiinflamatuvar etkisini, pentazosinin ve aspirinin de analjezik etkilerini potansiyelize ettiği rapor edilmiştir (Kumar ve ark., 2001).

Hyp'in 30 mg.kg⁻¹ dozlarda oral olarak uygulanan metanol ekstresinin karagen ile oluşturulan ödeme karşı güçlü antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Menegazzi ve ark., 2006).

Bağımlılık

Prelinik çalışmalar Hyp'in çeşitli maddelerin bağımlılıklarının ve yoksunluk sendromlarının tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir (Catania ve ark., 2003; Perfumi ve ark., 2005; Wright ve ark., 2003).

Hyp'den hazırlanan hidroalkolik ekstrenin 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarında *i.p* uygulamasının, alkole bağımlı hale getirilmiş sıçanlarda alkolün aniden kesilmesi sonucu oluşan yoksunluk sendromunu hafiflettiği ortaya konulmuştur (Coşkun ve ark., 2006; Uzbay ve ark., 2005a). Bir başka çalışmada LI 160[®] ile tedavi edilen bağımlı sıçanlarda, alkol tüketiminin azaldığı gösterilmiştir (Rezvani ve ark., 1999). Hyp'in 600 mg.kg⁻¹ tek bir oral dozunun yoksunluk sendromunu önleyici etkisinin, naltreksonun 25 mg.kg⁻¹ oral dozundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Overstreet ve ark., 2003; Rezvani ve ark., 1999; Rezvania ve ark., 2003).

Kronik olarak nikotin enjekte edilerek sigara bağımlılığı modeli geliştirilen farelerle yapılan bir çalışmada, 125–500 mg.kg⁻¹ dozlarında oral olarak uygulanan Hyp ekstresinin nikotin yoksunluk sendromunun belirtilerini azaltıcı etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Catania ve ark., 2003; Uzbay ve ark., 2005b). Diğer yandan sigara bağımlılığını ile yapılan ve üç ay süren klinik bir çalışmada LI 160[®] uygulamasının, sigara bağımlılığını tedavi etmekte her hangi bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir (Barnes ve ark., 2006).

Bunlara ek olarak Hyp ekstresinin 6, 12 ve 24 mg.kg⁻¹ dozlarının (*i.p*), kafein aracılığı ile oluşan lokomotor aktivite artışını önlediği dolayısı ile kafein bağımlılığının tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (Uzbay ve ark., 2007).

Diğer farmakolojik etkiler

Hyp'in MSS üzerindeki etkilerinin yanı sıra farmakolojik olarak önem taşıyan başka etkileri de rapor edilmiştir.

Bitkinin çeşitli bileşenlerinin ve bitkiden çeşitli şekillerde hazırlanan ekstrelerin antimikrobiyel (Avato, 2004), antiülser (Yeşilada ve ark., 1999), antiviral (Axarlis ve ark., 1998), anti-HIV/anti-AIDS (Schinazi ve ark., 1990), antioksidan (Hunt ve ark., 2001, Silva ve ark., 2005), antitümoral (Luksiene ve De Witte, 2002), antikanser (Agostinis ve ark., 20002; Martarellia ve ark., 2004; Stavropoulos, ve ark., 2006), karaciğeri koruyucu (hepatoprotektif) (Herekman-Demir ve ark., 2001; Öztürk ve ark., 1992), yara iyileştirici (Öztürk ve ark., 2006), menapoz etkilerini hafifletici (Grube ve ark., 1999; Uebelhack ve ark., 2006), antiinflamatuvar ve antialerjik (Albert ve ark., 2002) etkilerini rapor eden pek çok çalışma bulunmaktadır.

Çeşitli *in vitro* çalışmalar ile Hyp'in düz kas kasılması üzerine etkileri incelenmiştir. Hyp'in sıçan mesane düz kasında elektriksel stimülasyon ile

oluşturulan kasılmaları (Capasso ve ark., 2004) ve sıçan ve insan vas deferens düz kaslarında elektriksel stimülasyon ve fenilefrin aracılığı ile oluşturulan kasılmaları (Capasso ve ark., 2005) inhibe ettiği gösterilmiştir.

Yan etki ve toksisite

Hyp'in güvenilir bir yan etki profilinin olduğu bildirilmekle birlikte (Vitiello, 1999), çeşitli yan etkilerinin rapor edildiği çalışmalar da bulunmaktadır.

Bitkinin en ciddi yan etkisinin deride fototoksosite oluşumu olduğu bildirilmiştir (Ernst ve ark., 1998). Hyp'in içerisinde bulunan hiperisin ve psödohiperisinin fototoksiteden sorumlu bileşenler oldukları bildirilmiş, aşırı miktarda bitki tüketen hayvanların güneş ışığına maruz kalması ile oluşan ve ciltte kızarıklık ve ödem ile karakterize olan bu fotodermatit tablosu da 'hiperisizm' olarak adlandırılmıştır (Giese, 1980; Traynor ve ark., 2005; Vandenberg ve ark., 1998). İnsan keratinosit hücre kültüründe yapılan bir çalışmada hiperisinin yanı sıra, bitkinin içerdiği flavonoidlerden biri olan rutin de fototoksiteye neden olduğu belirtilmiştir. Diğer yandan aynı çalışmada bir diğer flavonoid olan kersitrinin de Hyp ekstrelerinin fototoksik etki göstermesine engel olan bir bileşen olduğu bildirilmiştir (Wilhelm ve ark., 2001). Dört hafta boyunca düzenli olarak Hyp kullanan bir hastada, ciltte güneş gören yerlerde sinir hasarı ve ağrı gelişimi bildirilmişse de (Bove, 1998) yapılan klinik çalışmalar sonucunda, bitkinin fototoksik etkilerinin son derece seyrek olarak ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Schempp ve ark., 2003).

Hyp'in bipolar hastalığa yatkınlığı olan kişilerde mani semptomlarını arttırabileceği bildirilmiştir (Nierenberg ve ark., 1999). Hyp kullanan kişilerde gelişen psikozları değerlendirmek amacıyla çeşitli olgu sunumu raporlarını derleyen bir çalışmada, depresyon, anksiyete ya da uykusuzluğu tedavi etmek ya da amacıyla Hyp ekstrelerini kullanan dokuz hastada mani, üç hastada hipomani, iki hastada akut hezeyan (delirium), bir hastada akut anksiyete, iki hastada şizofrenik belirtiler geliştiği, bitkinin kullanımının kesilmesi ile bu rahatsızlıkların ortadan kalktığı rapor edilmiştir (Stevinson ve Ernst, 2004).

Günlük olarak 900 mg Hyp kullanan 3250 hastanın katıldığı bir ilaç izleme (drug-monitoring) çalışmasında, yan etki olarak, katılan hastaların yalnızca %2.4'ünde mide-barsak irritasyonu, huzursuzluk, aşırı yorgunluk ve alerjik deri reaksiyonları gözlenmiştir (Woelk ve ark., 1994). Bunların yanı sıra baş dönmesi, konfüzyon, sedasyon, ağızda kuruma gibi yan etkiler de bildirilmiştir (Henderson ve ark., 2002).

Hyp'in gebelikte ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan prelinik bir çalışmada bitki ekstresi, gebe ve emziren sıçanlara günlük 100 ve 1000 mg.kg⁻¹ dozda oral olarak uygulanmış, doğumdan hemen sonra ve 21 gün emzirildikten sonra öldürülen yavruların hepsinde doza bağımlı olmak üzere ciddi karaciğer ve böbrek hasarlarına rastlanmıştır (Gregoretta ve ark., 2004). Diğer yandan, emzirme dönemindeki 33 anne ile yapılan klinik bir çalışmada Hyp kullanımının süt üretimini, bebeğin ağırlığını ya da büyümesini etkilemediği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2003)

İlaç Etkileşimleri

Hyp ekstrelerinin, hafif ve orta şiddette depresyonun tedavisindeki etkisi ve güvenilirliği klinik araştırmalarla ortaya koyulduktan ve basın bu bilgileri kitlelere ilettikten sonra, Hyp'den hazırlanan preparatlar, 1998 ve 1999 yıllarında ABD'de besin desteği olarak en çok satılan ürünler sıralamasında ikinci sırayı almıştır. Ancak bitkinin çeşitli ilaçlar ile etkileşimlerine ilişkin çalışmalar nedeniyle, 2000 yılında satış sıralamasında beşinciliğe gerilemiştir (Blumenthal, 2003).

Hyp'in ilaçlar ile farmakokinetik düzeydeki etkileşimleri hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. İnsanlar ile yapılan çalışmalarda Hyp ekstrelerinin karaciğerde CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2D6 CYP 2C9 enzimlerini indüklediği dolayısıyla, bu enzimler ile yıkılan çeşitli ilaçların serumdaki derişimlerinin düştüğü bildirilmiştir (Moore ve ark., 2000). Diğer yandan, Hyp'in etkisiyle, barsakta P-glikoprotein sentezinin arttığı, dolayısıyla ilaçların barsaktan emiliminin azaldığı bildirilmiştir (Dürr ve ark., 2000; Hennessy ve ark., 2002).

Hyp ekstrelerinin serumdaki derişimlerini düşürdüğü başlıca ilaçlar arasında, siklosporin (Breidenbach ve ark., 2000), digoksin (Johne ve ark., 1999), oral kontraseptifler (Murphy ve ark., 2005), alprazolam ve midazolam (Markowitz ve ark., 2003), teofilin (Henderson ve ark., 2002), HIV proteaz inhibitörleri (Piscitelli ve ark., 2000), varfarin (Izzo ve ark., 2004), sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin gibi seçici serotonin geri-alım engelleyici ilaçlar (selektif serotonin re-uptake inhibitörleri, SSRI) (Henderson ve ark., 2002) ve karbamazepin, fenobarbital, fenitoin gibi antikönlüzan ilaçlar (Henderson ve ark., 2002) sayılabilir.

Klinik çalışmalar ile Hyp'in, simvastatin, pravastatinin (Sugimoto ve ark., 2001), omeprazol (Wang ve ark., 2004), irinotekan (Mathijssen ve ark., 2002), takrolimus (Hebert ve ark., 2004), verapamil (Tanner gren ve ark., 2004) ve metadon (Eich-Hochli ve ark., 2003) gibi bazı ilaçların metabolizmasını da etkilediği ortaya konulmuştur.

Farmakodinamik düzeydeki ilaç etkileşimleri açısından bakıldığında, Hyp ekstrelerinin seçici serotonin geri-alım engelleyicileri ile etkileştikleri dikkati çekmektedir. Bitkinin bu ilaçlar ile birlikte alınmasının, serotonin sendromuna neden olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Demott, 1998; Gordon, 1998; Lantz ve ark., 1999).

Hypericum perforatum'un ticari preparatları

Son on yılda diğer antidepresanlar ile kıyaslanabilir klinik efikasitesi ve yan etki güvenilirliği nedeniyle, Hyp, depresyon hastaların tedavisi için önemli seçenek haline gelmiştir. Başta Almanya olmak üzere çeşitli Avrupa ülkelerinde, hafif ve orta şiddette depresyonun tedavisi için Hyp'in standardize edilmiş ekstreleri onaylanmıştır ve 1999'da Avrupa farmakopesinde Hyp'in monografına yer verilmiştir (European Pharmacopoeia, 2001).

1984 yılında Alman Komisyonu (German Commission E) tarafından depresyon, anksiyete ve sinir hastalıkları gibi psikovejetatif rahatsızlıkların (psikootonomik) tedavisinde Hyp'in kullanımı onaylandıktan sonra bitkiden hazırlanan preparatlar pazarlanmaya başlanmıştır. 1998'de Avrupa'da bu preparatların satışından elde edilen gelirin 6 milyar dolara ulaştığı rapor edilmiştir (Harrison, 1998). ABD'de

ise, pek çok bitkisel ürün ile birlikte Hyp, besin desteği sağlığı ve eğitimi, 1994 yasasına uygun olarak, Besin ve İlaç Kurulu'nun (Food and Drug Administration, FDA) onayı ile reçetesiz olarak satılmaktadır. ABD'de 1995-1997 yılları arasında Hyp preparatlarının satış grafiği, 20 milyon dolardan 200 milyon dolara yükselmiştir (Bilia ve ark., 2002). Satışlarda görülen bu artışların ardından, Amerikan Farmakopesinde'de bitki ile ilgili bir tanıtım monografi yayınlanmıştır (United States Pharmacopoeia, 1999)

Hyp'den farmakopeye uygun olarak hazırlanan standardize ürünler, ABD'nin yanı sıra, Kanada, İsveç, İsviçre, İngiltere, Avustralya ve Almanya'da reçete gerekmeksizin, dahilen ya da haricen kullanılabilen beslenme desteği ürünler olarak pazarlanmaya başlanmışlardır (Blumenthal, 2003). Yabancı kaynaklı çeşitli şirketler, Hyp'den hazırlanmış olan bitkisel ürünleri Türk marketlerinde de pazarlamaktadırlar.

Günümüzde Hyp'den hazırlanan ekstratlar, tablet ya da kapsül formunda çeşitli adlar ile piyasaya sürülmüşlerdir ve pek çok ülkede hafif ve orta şiddetteki depresyonun tedavisinde kullanılmaktadırlar (Chatterjee ve ark., 1998a; Rang ve ark., 2003). Hyp'in ABD ve Avrupa ülkelerinde satışa sunulmuş olan preparatları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Çizelge 1).

Çizelge 2. *Hypericum perforatum*'un Ticari Preparatları (Blumenthal, 2003)

Ürünün Adı	Üretici Firma	Üretildiği Ülke
Hyperiforce®	Biofarce	İsviçre
Jarsin 300®	Lichtwer Pharma	ABD
Kira®	Lichtwer Pharma	ABD
LI 160®	Lichtwer Pharma	ABD
Remotiv®	Bayer	Almanya
STEI 300®	Steiner Arzneimittel	Almanya
WS 5570®	Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals	Almanya
WS 5572 (Neuroplant®)	Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals	Almanya
WS 5572 (Perika®)	Nature's Way Products	Almanya
WS 5573®	Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals	Almanya
ZE 117®	Zeller AG	İsviçre

GEREÇLER

Deney Hayvanları

Çalışmalarda aynı yaşta 200-250 g ağırlığında erkek ve dişi Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Deneylede kullanılan hayvanlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde, 24 ± 1 °C sıcaklıktaki iyi havalandırılan odalarda bulundurulmuş ve Eskişehir ES Yem'den temin edilen standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir. Deneyle süresince hayvanlara su ya da yem kısıtlaması uygulanmamıştır.

Kullanılan kimyasal madde ve ilaçlar

Streptozotosin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
İnsülin	(Humulin N flakon, Lilly, Fransa)
Sitrik asit	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Serum Fizyolojik	(Adeka, Samsun, Türkiye)
Etanol	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Trisodyum sitrat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
<i>Hypericum perforatum</i> ekstresi	(A.Ü. Eczacılık Fak. Farmakognozi A.B.D.)

Kullanılan Cihazlar

Metabolik kafes seti	(Ugo-basile, 41700, Verase, İtalya)
Glukotrend®	(Roche, Basel, İsviçre)
Aktivite Kafesi	(Ugo-basile, 7420, Verase, İtalya)
Otomatik Refleks Koşullayıcı	(Ugo-basile, 7530, Verase, İtalya)
Tail-Flick Cihazı	(Ugo-basile, 37360, Verase, İtalya)
Liyofilizatör	(Leybold-Heraeus Lyovac GT-2)
Rotary Evaporator	(Bibby Sterilin, RE 100, İngiltere)
Geri çeviren soğutucu	(İldam, Ankara, Türkiye)
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	(Heildoph, Almanya)
Vakumlu süzme cihazı	(Sartorius, İsviçre)
Su banyosu	(Heto Tbus)
Hassas Terazi	(Ohaus E 12140, İsviçre)
Yükseltilmiş artı şekilli labirent düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Hayvan yüzdürme düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Kronometre	
Klamp	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

YÖNTEMLER

***Hypericum perforatum*'un Hidroalkolik Ekstresinin Hazırlanması**

H. perforatum L., Balıkesir Kazdağı, Tahtakuşlar köyü civarından toplanmış (OUFE 10332), Osmangazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Dr. Bio. Onur Koyuncu tarafından tayin edilmiştir. Bitkinin açık havada kurutulan toprak üstü kısımları kaba toz edilerek kullanılmıştır.

Bitkisel materyal 1:10 oranında %50 etanol ile bir gece maserasyona bırakılmış, 8 saat geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda ekstrakte edilmiştir. Süre sonunda ekstre vakumdan süzölmüştür. Bu işlem üç kez tekrarlanmış ve süzöntüler birleştirilmiştir. Süzöntüler 40°C'lik su banyosunda, alçak basınç altında rotavaporda yoğunlaştırılarak etanolden kurtarılmıştır. Kalan sulu kısım derin dondurucuda, -80 °C'de dondurularak liyofilize edilmiştir. Kuru ekstre miktarı yüzde olarak tespit edilmiştir (%6,12). Hazırlanan ekstre hayvanların vücut ağırlıklarına göre gerekli dozları hazırlamak üzere tartılmış ve serum fizyolojik içerisinde çözülerek kullanılmıştır.

Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Diyabet oluşturulacak sıçan grupları için, kuyruk veninin içine (*i.v*) 60 mg.kg⁻¹ tek doz STZ uygulanmıştır. Uygulanan STZ, pH = 4.5, 0.1 M sitrat tamponu içerisinde hazırlanmıştır (Aydın ve ark., 1996). Enjeksiyon yapıldıktan 72 saat sonra alınan kan örneklerinden Glukotrend® ile kan şekeri ölçümleri yapılmıştır. Kan glukoz düzeyi 300 mg.dl⁻¹ üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir. Diyabetik sıçanların kontrolü olarak kullanılan tüm sağlıklı sıçanlara *i.v* olarak aynı hacimde sitrat tamponu enjekte edilmiştir.

Altı hafta süresince her hangi bir tedavi yapılmaksızın davranışsal ve metabolik parametreleri ölçülecek olan diyabetik sıçanlar, her grupta yedişer hayvan bulunacak şekilde dört gruba ayrılmıştır. Birinci grupta bulunan sıçanlar aktivite kafesi ve yükseltilmiş labirent deneylerine, ikinci grupta bulunan sıçanlar yüzme deneylerine, üçüncü grupta bulunan sıçanlar öğrenme deneylerine ve dördüncü grupta bulunan sıçanlar ise ağrı deneylerine ve metabolik kafes ölçümlerine alınmıştır.

Diyabetik Sıçanların İnsülin ile Tedavisi

STZ enjekte edilen yedişer hayvandan oluşan dört grup sıçana insülin tedavisi uygulanmıştır. Bu gruplara her gün düzenli olarak sitrat tamponu (10 mM, pH=6) içerisinde hazırlanmış olan insülin, 2 IU.kg⁻¹.gün dozunda (*i.p*) verilmiştir (Hilakivi-Clarke ve ark., 1990; Romanovsky ve ark., 2006). Tedaviye altı hafta boyunca devam edilmiştir. Birinci grupta bulunan sıçanlar aktivite kafesi ve yükseltilmiş labirent deneylerine, ikinci grupta bulunan sıçanlar yüzme deneylerine, üçüncü grupta bulunan sıçanlar öğrenme deneylerine ve dördüncü grupta bulunan sıçanlar ise ağrı deneylerine ve metabolik kafes ölçümlerine alınmıştır.

İnsülin, sitrat tamponu içerisinde çözülerek uygulandığı için, insülin tedavili hayvanların kontrol grubu olarak, her gün aynı hacimde (0,2 ml) sitrat tamponu enjeksiyonu (*i.p*) yapılmış diyabetik ve sağlıklı hayvan grupları oluşturulmuştur. Altı hafta süresince her gün sitrat tamponu uygulanan diyabetik ve sağlıklı

hayvanlardan da yedişer hayvanlık dörder grup oluşturulmuştur. Birinci grupta bulunan sıçanlar aktivite kafesi ve yükseltilmiş labirent deneylerine, ikinci grupta bulunan sıçanlar yüzme deneylerine, üçüncü grupta bulunan sıçanlar öğrenme deneylerine ve dördüncü grupta bulunan sıçanlar ise ağrı deneylerine ve metabolik kafes ölçümlerine alınmıştır.

Diyabetik Sıçanlara *Hypericum perforatum* Ekstresi Uygulanması

STZ enjekte edilen yedişer hayvandan oluşan dört grup sıçana diyabet oluşturulduktan üç hafta sonra, dördüncü hafta süresince 125 mg.kg⁻¹ dozunda Hyp ekstresi (*i.p*) uygulanmıştır. Birinci grupta bulunan sıçanlar aktivite kafesi ve yükseltilmiş labirent deneylerine, ikinci grupta bulunan sıçanlar yüzme deneylerine, üçüncü grupta bulunan sıçanlar öğrenme deneylerine ve dördüncü grupta bulunan sıçanlar ise ağrı deneylerine ve metabolik kafes ölçümlerine alınmıştır. Aynı tedavi süreci, Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozu için tekrar edilmiştir.

Hyp ekstresi, serum fizyolojik içerisinde çözülerek uygulandığı için, Hyp tedavili hayvanların kontrol grubu olarak, diyabetin oluşturulmasını izleyen dördüncü hafta süresince aynı hacimde (0,2 ml) serum fizyolojik enjeksiyonu (*i.p*) yapılmış diyabetik ve aynı hacimde (0,2 ml) serum fizyolojik enjeksiyonu (*i.p*) yapılmış sağlıklı hayvan grupları oluşturulmuştur. Birinci grupta bulunan sıçanlar aktivite kafesi ve yükseltilmiş labirent deneylerine, ikinci grupta bulunan sıçanlar yüzme deneylerine, üçüncü grupta bulunan sıçanlar öğrenme deneylerine ve dördüncü grupta bulunan sıçanlar ise ağrı deneylerine ve metabolik kafes ölçümlerine alınmıştır.

Sağlıklı Sıçanlara *Hypericum perforatum* Ekstresi Uygulanması

Yedişer hayvandan oluşan dört grup sıçana, bir hafta süresince 125 mg.kg⁻¹ dozunda Hyp ekstresi (*i.p*) uygulanmıştır. Bir haftanın sonunda, birinci grupta bulunan sıçanlar aktivite kafesi ve yükseltilmiş labirent deneylerine, ikinci grupta bulunan sıçanlar yüzme deneylerine, üçüncü grupta bulunan sıçanlar öğrenme deneylerine ve dördüncü grupta bulunan sıçanlar ise ağrı deneylerine ve metabolik kafes ölçümlerine alınmıştır. Aynı deneyler Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozu için de tekrar edilmiştir.

Hyp ekstresi, serum fizyolojik içerisinde çözülerek uygulandığı için, Hyp tedavili hayvanların kontrol grubu olarak, aynı hacimde (0,2 ml) serum fizyolojik enjeksiyonu (*i.p*) yapılmış diyabetik ve aynı hacimde (0,2 ml) serum fizyolojik enjeksiyonu (*i.p*) yapılmış sağlıklı hayvan grupları oluşturulmuştur. Birinci grupta bulunan sıçanlar aktivite kafesi ve yükseltilmiş labirent deneylerine, ikinci grupta bulunan sıçanlar yüzme deneylerine, üçüncü grupta bulunan sıçanlar öğrenme deneylerine ve dördüncü grupta bulunan sıçanlar ise ağrı deneylerine ve metabolik kafes ölçümlerine alınmıştır.

Tüm deneylerde uygulanan enjeksiyonlar, her gün aynı saatte (18⁰⁰) yapılmıştır.

Metabolik Kafes Ölçümleri

Kontrol ve deney gruplarından yedişer hayvan, altı hafta boyunca metabolik kafeslerde tutularak aşağıdaki parametreler ölçülmüştür.

- a. Günlük su tüketimi

- b. Günlük idrar atılımı
- c. Günlük yem tüketimi
- d. Günlük dışkı miktarları
- e. Vücut ağırlıkları

Metabolik kafes ölçümleri, her gün aynı saate (17³⁰), vücut ağırlığı ölçümleri her hafta aynı gün yapılmıştır.

Davranış Deneyleri

Yüzme deneyleri

Zorlu yüzme deneyi, ilk kez Porsolt ve arkadaşları tarafından 1977 yılında önerilmiş olan (Porsolt ve ark., 1977) ve antidepresan aktiviteyi araştırmakta en çok kullanılan deneylerden biridir (Cryan ve ark., 2002). Deney, hayvanın kaçması mümkün olmayan su dolu bir silindirde hareketsiz (immobil) duruma gelmesi, diğer bir ifadeyle kaçma davranışından vazgeçmesi esasına dayanmaktadır. Hayvanın hareketsiz kaldığı süre, antidepresan etkiyi değerlendirmek üzere bir parametre olarak kabul edilmektedir (Lucki, 1997). İmmobilite süresinin azalmasının yanı sıra deney sırasında hayvanın tırmanma, yüzme gibi aktif davranışların artışı da antidepresan etkinin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Cryan ve ark., 2002).

Bu çalışmada, sıçanlarda zorlu yüzme deneyi için kullanılan yöntem, Detke'nin 1995'de Porsolt'tan modifiye ederek kullandığı yöntemdir (Detke, 1995). Dişi ve erkek sıçanlar 50 cm yüksekliğinde, 30 cm çapında plastik bir silindirde yüzdürülmüştür. Deneyler süresince, hayvanların yüzdükleri suyun sıcaklığının, oda sıcaklığında olmasına (25°C) dikkat edilmiştir. Suyun derinliği sıçanların ayaklarının ya da kuyruklarının tabana dokunarak oradan güç almalarını önlemek üzere 40 cm olarak düzenlenmiştir.

Ölçüm yapmadan 24 saat önce hayvanlar deney yapılacak düzenekte 15 dakika süre ile yüzdürülerek alıştırma (training) yapılmıştır (Otobone ve ark., 2007). Çalışma boyunca sıçanların immobilité, tırmanma ve yüzme süreleri, kronometre yardımı ile kaydedilmiştir (Chaki ve ark., 2003; Mora ve ark., 2005). Suya koyulan hayvanların ortama alışmaları için 30 saniye beklendikten sonra 5 dakika süresince, 5 saniyeden daha uzun süren immobilité, tırmanma ve yüzme süreleri kaydedilmiştir (Cryan ve ark., 2002; Otobone ve ark., 2007).

Bu çalışmada, her hangi bir enjeksiyon yapılmayan diyabetik sıçanlar, diyabet oluşturulmadan bir hafta önce ve diyabetin oluşumundan sonra her hafta olmak üzere toplam yedi kez yüzme deneyine alınmışlardır. Sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavisi uygulanan gruplardaki diyabetik sıçanlar da altı hafta süresince haftada birer kez yüzme deneylerine alınmışlardır. Bu gruplardaki sıçanların, tırmanma, yüzme ve immobilité davranışlarının süreleri kaydedilmiştir. Diğer yandan, serum fizyolojik enjekte edilen sağlıklı ve diyabetik hayvan grupları ve Hyp ekstresi (125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹) uygulanan sağlıklı ve diyabetik hayvan grupları da yüzme deneylerine alınmış ve yukarıda sözü edilen parametreler her bir hayvan için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Yüzme deneyleri, her hafta aynı saatler arasında (13³⁰-15³⁰) ve gruplar arasında aynı sıra izlenerek gerçekleştirilmiştir.

Yükseltilmiş labirent deneyleri

Yükseltilmiş labirent deneyleri, ilk kez 1985 yılında Pellow ve arkadaşları tarafından önerilmiş olan ve kemirgenlerde anksiyete şiddetini ölçmekte kullanılan deneylerdir (Pellow ve ark., 1985). Yöntemin esası, düzeneğin açık kollarında yürümenin ve yerden yüksekte bulunmanın hayvanlarda anksiyete şiddetini etkilemesine dayanmaktadır (Wall ve Messier, 2001). Bu çalışmada kullanılan düzeneğe iki açık, iki kapalı koldan ve bunların birleştiği merkez bölgeden oluşan artı şeklinde bir labirenttir. Düzeneğin açık kolları 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde ve kapalı kolları 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde ve 40 cm yüksekliğindedir. Kolların arasındaki merkezi kare 10x10 cm² boyutlarında olup, düzeneğe yerden 50 cm yükseklikte bulunmaktadır (Zanoli ve ark., 2005). 10 dakikalık ölçüm süresi boyunca (Emamghoreishi ve ark., 2005), hayvanların açık ve kapalı kollara giriş sayıları ve bu kollarda geçirdiği süreler kaydedilmiştir (Boerngen-Lacerda ve Souza-Formigoni, 2000). Çalışma süresince her bir hayvandan sonra, düzenekteki idrar ve dışkı kalıntıları nemli bir bez ile temizlenmiştir.

Hayvanların açık kola giriş sayılarının, kollara toplam giriş sayılarına oranları ve açık kolda geçirdikleri sürenin, kollarda geçirdikleri toplam süreye oranları, anksiyete şiddetlerinin belirlenmesi için ölçüt kabul edilmektedir (Lister, 1987; File, 1992; Pellow ve ark., 1985)

Bu çalışmada, her hangi bir enjeksiyon yapılmayan diyabetik sıçanlar, diyabet oluşturulmadan bir hafta önce ve diyabetin oluşumundan sonra her hafta olmak üzere toplam yedi kez yükseltilmiş labirent deneyine alınmışlardır. Sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavisi uygulanan gruplardaki diyabetik sıçanlar da altı hafta süresince haftada birer kez yükseltilmiş labirent deneyine alınmışlardır. Bu gruplardaki sıçanların, açık kola giriş sayıları, kapalı kola giriş sayıları, açık kolda geçirdikleri süreler ve kapalı kolda geçirdikleri süreler kaydedilmiştir. Diğer yandan, serum fizyolojik enjekte edilen sağlıklı ve diyabetik hayvan grupları ve Hyp ekstresi (125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹) uygulanan sağlıklı ve diyabetik hayvan grupları da yükseltilmiş labirent deneyine alınmış ve yukarıda sözü edilen parametreler her bir hayvan için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Yükseltilmiş labirent deneyleri, her hafta aynı saatler arasında (9³⁰-12³⁰) ve gruplar arasında aynı sıra izlenerek gerçekleştirilmiştir.

Aktivite kafesi deneyleri

Aktivite kafesi, hayvanların yatay ve dikey aktivitelerini ve keşif davranışlarını ölçmekte kullanılan, 40x40x31 cm boyutlarında saydam, pleksiglas, kafes şeklinde bir cihazdır. Cihazın karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınları üretmekte ve hayvan yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri ile fotosellere uzanan IR ışık demetlerini kesintiye uğratmaktadır. Bu ışınlarda oluşan kesintiler de cihaz tarafından kaydedilmektedir. Cihazın elektronik düzeneği ölçülen veriyi önceden belirlenmiş olan aralıklarla kaydetmekte ve yazdırmaktadır. Bu çalışma için ölçüm süresi 10 dakika olarak

belirlenmiştir ve cihaz yardımıyla bu süre boyunca hayvanların spontan lokomotor aktiviteleri kaydedilmiştir (Crawley, 1999; Pironi ve ark., 2005).

Bu çalışmada, her hangi bir enjeksiyon yapılmayan diyabetik sıçanlar, diyabet oluşturulmadan bir hafta önce ve diyabetin oluşumundan sonra her hafta olmak üzere toplam yedi kez aktivite kafesi ölçümlerine alınmışlardır. Sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavisi uygulanan gruplardaki diyabetik sıçanlar da altı hafta süresince haftada birer kez aktivite kafesi ölçümlerine alınmışlardır. Bu gruplardaki sıçanların, yatay ve dikey yönlerdeki hareket sayıları kaydedilmiştir. Diğer yandan, serum fizyolojik enjekte edilen sağlıklı ve diyabetik hayvan grupları ve Hyp ekstresi (125 mg.kg^{-1} ve 250 mg.kg^{-1}) uygulanan sağlıklı ve diyabetik hayvan grupları da aktivite kafesi ölçümlerine alınmış ve sözü edilen parametreler her bir hayvan için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Aktivite kafesi deneyleri, her hafta aynı saatler arasında (9^{30} - 12^{30}) ve gruplar arasında aynı sıra izlenerek gerçekleştirilmiştir.

Aktif öğrenme deneyleri

Aktif öğrenme deneyinin esası, hayvanların şoktan sakınmayı öğrenmeleridir. Bu amaçla çift yönlü elektriksel şok oluşturabilen otomatik refleks koşullayıcı cihazı kullanılmıştır. Deneyin uygulanması sırasında koşullu uyarıcı olarak 11 saniye süreyle 70 dB, 670 Hz'lik ses ve 10 W'lık ışık uygulanmıştır. 1 saniye ara verildikten sonra, 10 saniye süreyle uygulanan 0.4 mA'lık elektrik şoku ise koşulsuz uyarıcı görevi yapmaktadır. Her deneme için total süre 22 s olmakta ve iki ardışık deneme arasına 4 saniye zaman farkı konulmaktadır. Hayvanlar deneye alınmadan önce alıştırmaya amacı ile ardışık üç gün süresince, her gün elli deneme yapılmıştır (training). Denemeler daima günün aynı saatlerinde tekrar edilmiştir. Toplam sakınma sayıları ve toplam sakınma süreleri kaydedilmiştir. İlk denemede hayvana cihaza alışması için 10 dakika süre tanınmıştır (Sanchez ve ark., 1998).

Bu çalışmada, her hangi bir enjeksiyon yapılmayan diyabetik sıçanlar, diyabet oluşturulmadan bir hafta önce ve diyabetin oluşumundan sonra her hafta olmak üzere toplam yedi kez otomatik refleks koşullayıcıya alınmışlardır. Sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavisi uygulanan gruplardaki diyabetik sıçanlar da altı hafta süresince haftada birer kez otomatik refleks koşullayıcıya alınmışlardır. Bu gruplardaki sıçanların, toplam sakınma sayıları ve toplam sakınma süreleri kaydedilmiştir. Diğer yandan, serum fizyolojik enjekte edilen sağlıklı ve diyabetik hayvan grupları ve Hyp ekstresi (125 mg.kg^{-1} ve 250 mg.kg^{-1}) uygulanan sağlıklı ve diyabetik hayvan grupları da otomatik refleks koşullayıcıya alınmış ve sözü edilen parametreler her bir hayvan için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Öğrenme deneyleri, her hafta aynı saatler arasında (13^{30} - 17^{00}) ve gruplar arasında aynı sıra izlenerek gerçekleştirilmiştir.

Ağrı ölçüm deneyleri

Kuyruk sıkıştırma (tail pinch) deneyi

Kuyruk sıkıştırma deneyi için Bianchi ve Franceschini'nin önerdiği yöntem kullanılmıştır (Bianchi ve Franceschini, 1954). Deney için sıçanlar temiz bir kutuya konulmuştur ve kuyruğun ucundan yaklaşık 5-10 cm mesafeye klamp

takılmıştır. Hayvanın dönüp klampi ısırıldığı süre kronometre ile ölçülerek kaydedilmiştir. Doku hasarını önlemek amacıyla ölçüm sınırı 90 s olarak belirlenmiştir (Cannon ve Hough, 2005).

Bu çalışmada, her hangi bir enjeksiyon yapılmayan diyabetik sıçanların mekanik ağrı algıları, diyabet oluşturulmadan bir hafta önce ve diyabetin oluşumundan sonra her hafta birer kez kuyruk sıkıştırma deneyleri ile ölçülmüştür. Sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavisi uygulanan diyabetik sıçanların mekanik ağrı algıları da altı hafta süresince haftada birer kez kuyruk sıkıştırma deneyi ile ölçülmüştür. Diğer yandan, serum fizyolojik enjekte edilen sağlıklı ve diyabetik hayvan gruplarının ve Hyp ekstresi (125 mg.kg^{-1} ve 250 mg.kg^{-1}) uygulanan sağlıklı ve diyabetik hayvan gruplarının mekanik ağrı algıları da kuyruk sıkıştırma deneyi ile ölçülmüş ve yanıt süreleri her bir hayvan için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Kuyruk daldırma (tail immersion) deneyi

Kuyruk daldırma deneyleri, kuyruklarının uç kısımları $55 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'lik su banyosu içine daldırılan sıçanların, kısa bir süre içerisinde kuyruklarını çekmeleri esasına dayanmaktadır. Hayvanın kuyruğunu çektiği süre bir kronometre yardımı ile saptanmaktadır (Daud ve ark., 2006).

Bu çalışmada, her hangi bir enjeksiyon yapılmayan diyabetik sıçanların termal ağrıyı algıları, diyabet oluşturulmadan bir hafta önce ve diyabetin oluşumundan sonra her hafta birer kez kuyruk daldırma deneyleri ile ölçülmüştür. Sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavisi uygulanan diyabetik sıçanların termal ağrı algıları da altı hafta süresince haftada birer kez ölçülmüştür. Öte yandan, serum fizyolojik enjekte edilen sağlıklı ve diyabetik hayvan grupları ve Hyp ekstresi (125 mg.kg^{-1} ve 250 mg.kg^{-1}) uygulanan sağlıklı ve diyabetik hayvan gruplarının termal ağrı algıları da kuyruk daldırma deneyi ile ölçülmüş ve yanıt süreleri her bir hayvan için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Kuyruk çekme (tail flick) deneyi

Kuyruk çekme deneyi ilk kez D'Amour ve Smith tarafından önerilmiş olan ve kemirgenlerde termal ağrı duyarlılığını ölçmek için kullanılan bir deneydir (D'Amour ve Smith, 1941). Deney hayvanı, kuyruğu dışarıda ve serbest kalacak şekilde pleksiglas bir tüpün içine alınmakta ve ölçüm yapılacak olan cihazın üzerine konulmaktadır. Hayvanın kuyruğu cihazın IR ışını yayan ısı kaynağının üzerine denk gelecek şekilde yerleştirilmektedir. Cihaz çalıştırıldıktan sonra hayvan ağrı hissedip kuyruğunu çektiğinde, cihazın kronometresi otomatik olarak durmaktadır. Tek bir seferde 5 dakika aralıklar ile birden çok ölçüm yapıldığı için, doku hasarını azaltmak amacıyla ısı kaynağı, kuyruğun 2.5–5.0 cm'lik bölümünde yeri değiştirilerek kullanılmıştır. Isı kaynağının şiddeti kontrol hayvanlarında kuyruk çekme süresi (baseline) 2.0-6.0 s olacak şekilde kalibre edilmiştir. Doku hasarını önlemek amacıyla ölçüm sınırı 20 s olarak belirlenmiştir (Whiteside ve ark., 2004; Young ve Shalchi, 2005; Yarushkina ve ark., 2006).

Bu çalışmada, her hangi bir enjeksiyon yapılmayan diyabetik sıçanların termal ağrı algıları, diyabet oluşturulmadan bir hafta önce ve diyabetin oluşumundan sonra her hafta birer kez kuyruk çekme deneyleri ile ölçülmüştür. Sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavisi uygulanan diyabetik sıçanların

termal ağrı algıları da altı hafta süresince haftada birer kez ölçülmüştür. Diğer yandan, serum fizyolojik enjekte edilen sağlıklı ve diyabetik hayvan gruplarının ve Hyp ekstresi (125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹) uygulanan sağlıklı ve diyabetik hayvan gruplarının termal ağrı algıları da kuyruk çekme deneyleri ile ölçülmüş ve yanıt süreleri her bir hayvan için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Ağrı ölçüm deneyleri, her hafta aynı saatler arasında (15³⁰-17⁰⁰) ve gruplar arasında aynı sıra izlenerek gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için en az yedişer hayvandan alınan veriler kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler için Graphpad Prism ver. 4.03 paket programı kullanılmıştır. Altı hafta süresince aynı grup hayvanlardan elde edilen ve haftalar arasında karşılaştırma yapmayı gerektiren veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA)-tekrarlı ölçüm testleri ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Farklı gruplardan elde edilen ve gruplar arasında karşılaştırma yapmayı gerektiren veriler de tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. $P<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

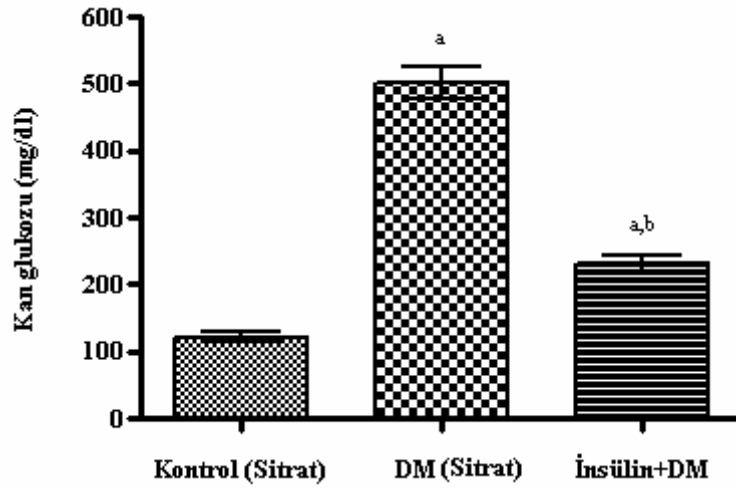
Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 4.03 ve Microsoft Office Excell programlarından yararlanılmıştır. Sonuçlar, ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir.

BULGULAR ve TARTIŞMA

STZ-Diyabetik Sıçanların Metabolik Kafes Ölçümlerine ve Davranış Deneylerine İlişkin Bulgular

Kan glukoz değerlerine ilişkin bulgular

Altı haftalık deney süresince, her gün düzenli olarak sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların, kan glukoz düzeyleri son enjeksiyonun yapılmasından 1,5 saat sonra ölçülmüştür. Deney süresinin sonunda, DM grubundaki hayvanların kan glukoz değerlerinin, kontrol grubundaki hayvanların kan glukoz değerlerine göre anlamlı ölçüde yükseldiği görülmüştür (Şekil 4). Altı hafta süresince insülin ile tedavi edilmiş olan diyabetik hayvanların kan glukoz düzeylerinde, tedavi edilmemiş olan diyabetik hayvanlara göre anlamlı ölçüde bir düzelme görülürken, insülin tedavisinin diyabetik hayvanların yüksek kan glukoz değerlerini, sağlıklı hayvanlardaki düzeylere indiremediği belirlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Kan Glukoz Değerleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,001$, $n=7$

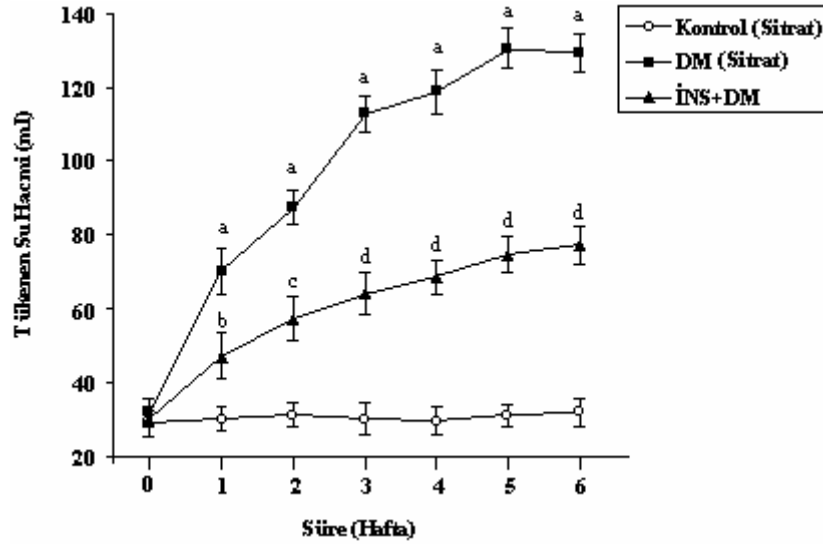
Streptomyces acromogenes'den elde edilen bir antibiyotik olan STZ, pankreatik β hücrelerini yıkıcı etkisi ile hipoinsülinemi ve dolayısıyla hiperglisemiye neden olmaktadır (Rakieten ve ark., 1963). STZ, MSS'ye giremediği ve vücuttan hızla atıldığı için (Bhuyan ve ark., 1974; Karunanayake ve ark., 1974; Schein, 1969), diyabetik hayvanlarda görülen farklılıkların, STZ'den değil, diyabetin kendisinden kaynaklandığı kabul edilmektedir (Hirano ve ark., 2006).

STZ-diyabetik sıçanlara uygulanan kronik insülin tedavisinin, kan glukoz düzeylerini tam olarak düzeltmemesinin, bu hayvanlarda glukoz taşıyıcıların sayılarının azalması ve insülinin bağlanmasını izleyen reseptör sonrası süreçlerin bozulmuş olması ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Havel ve ark., 2000; Nishimura ve ark., 1989).

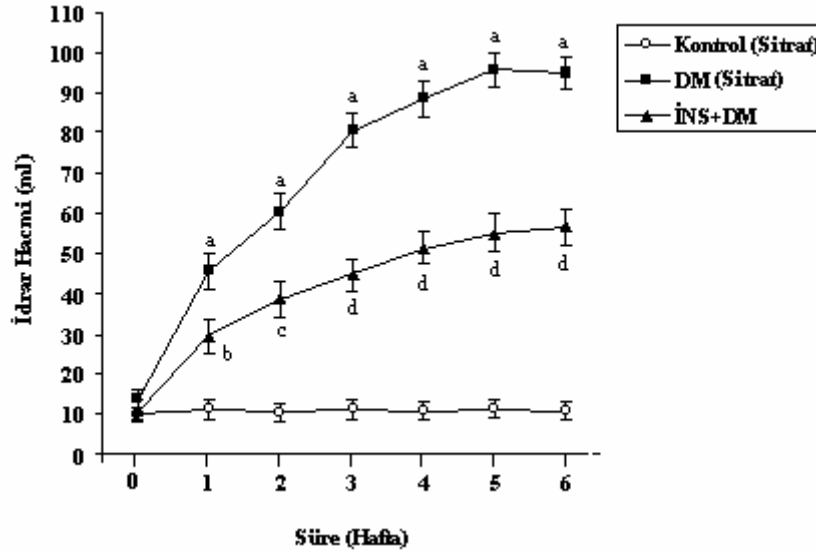
Su tüketimine ve idrar atılımına ilişkin bulgular

Altı hafta süre ile metabolik kafeslerde tutulan ve her gün düzenli olarak sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik

hayvanların, günlük su tüketim ve idrar atılım hacimleri kaydedilmiş, haftalık ortalama su tüketim ve idrar atılım hacimleri hesaplanmış ve deney süresi boyunca su tüketimlerdeki ve idrar atımlarındaki değişimler incelenmiştir. Sağlıklı hayvanlar ile karşılaştırıldığında, diyabetik hayvanların su tüketimlerinin (Şekil 5) ve idrar atımlarının (Şekil 6) birinci haftadan başlayarak anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür. İnsülin tedavisinin diyabetik hayvanlardaki artmış su tüketimini (Şekil 5) ve idrar atılımını (Şekil 6) ilk haftadan başlayarak anlamlı ölçüde azalttığı, ancak tam olarak düzeltemediği belirlenmiştir.



Şekil 5. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Haftalık Su Tüketim Değerleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,05$, ^c $p<0,01$, ^d $p<0,001$, $n=7$



Şekil 6. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Haftalık İdrar Atılım Değerleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,05$, $n=7$

İnsüline bağımlı diyabette hiperglisemi ve hücre dışı sıvılardaki artmış ozmotik basınç, hücre içerisindeki suyun ozmotik olarak hücre dışına taşınmasına, diğer bir deyişle hücrelerde dehidratasyona neden olmaktadır. Glukozun ozmotik etkisi

renal tübüllerde sıvıların tübuler geri emilimini büyük oranda azaltmaktadır. Bu nedenle idrarla yüksek ölçüde sıvı kaybedilmekte ve idrar hacminde artış görülmektedir (poliüri) (Kim ve ark., 2004). Hücre içi ve hücre dışı dehidratasyon ve yüksek miktarlarda suyun kaybı, susuzluk duygusunun oluşumuna ve aşırı miktarda su tüketimine neden olmaktadır (polidipsi) (Guyton ve Hall, 2006).

Glukoz varlığında idrar atılımındaki artışın, toplayıcı kanalda akuaporin 2 (AQP2) su kanalı proteininin sentezindeki azalma ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Leung ve ark., 2005). Diyabetik hastalar ile yapılan bir çalışmada, vazopresin ile etkinleştirilen AQP2 miktarlarındaki azalmanın, diyabetik hastalarda idrarın yoğunlaştırılmaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Nakamura ve ark., 2002). STZ-diyabetik fareler ile yapılan deneylerde böbreklerde toplayıcı kanallarda AQP2 ve AQP3 miktarlarının azaldığı ve bunun diyabetik poliüri gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Leung ve ark., 2005).

Diyabetik hayvanlara leptin uygulamasının bu hayvanlarda artmış olan su tüketimini azalttığı ancak, tam olarak düzeltemediği bildirilmiştir (Barber ve ark., 2003). Diğer taraftan, diyabetik polidipsinin bu hayvanlarda paraventriküler ve ventromedial çekirdeklerde ve lateral hipotalamik alanlarda NPY miktarlarının artışı ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (Fu ve ark., 2002; Williims ve ark., 1989).

Asetilkolinin, hipotalamik M1 ve M3 muskarinik reseptörleri aracılığı ile su alımını arttırıcı etki gösterdiği bilinmektedir (Rowland ve ark., 2003; Schiavone ve ark., 1987). Diyabetik hayvanlarda özellikle lateral hipotalamusta artmış olan kolinerjik etkinliğin, bu hayvanlarda görülen polidipsi ve poliüri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Murzi ve ark., 1997).

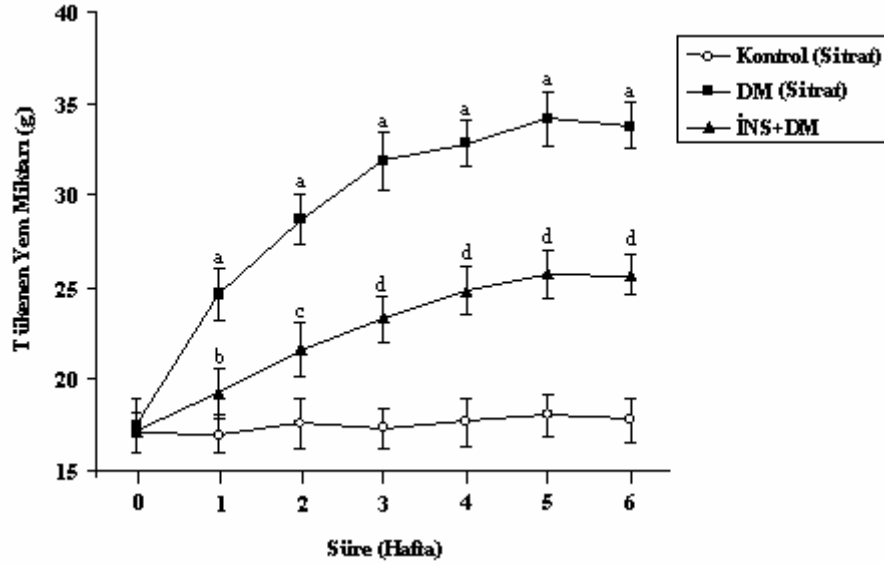
Diyabette, ozmotik diürez ve poliüri nedeni ile oluşan kaybı azaltmak üzere; hipotalamusta vazopresin ve oksitosin miktarlarının yükselmesi (Brooks ve ark., 1989; Fernstrom ve ark., 1990; Serino ve ark., 1998), böbrek tübüllerinde üre taşıyıcı protein A1'in (UT-A1), AQP2'nin, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ taşıyıcı proteinlerin miktarlarının (Bardoux ve ark., 2001; Kim ve ark., 2003; Nejsun ve ark., 2001) ve $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesinin (Ku ve ark., 1986) artışı gibi çeşitli kompensatuvar mekanizmaların ortaya çıktığı ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada, insülin tedavisinin diyabetik hayvanlarda görülen poliüriyi ve polidipsiyi tam olarak düzeltemediği görülmüştür. Diyabetik hayvanlarda poliüri, glomerüler filtrat içerisinde böbrek tübülüslerine gelen glukoz miktarı, geri emilebilen düzeyi aştığında ortaya çıkan bir tablodur (Guyton ve ark., 2006). Dolayısıyla diyabetik poliüri kan glukoz düzeyleri ile yakından ilişkilidir. İnsülin uygulanmasının poliüriyi, tam olarak geri çevirememiş olmasının, uygulanan insülinin, kandaki yüksek glukoz düzeylerini, böbrekler tarafından geri emilebilecek düzeye kadar azaltamamış olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsülin tedavisinin diyabetik hayvanlardaki kan glukoz düzeylerini kontrol hayvanlarının düzeyine geri çeviremediği daha önce belirtilmiştir (**Şekil 4**).

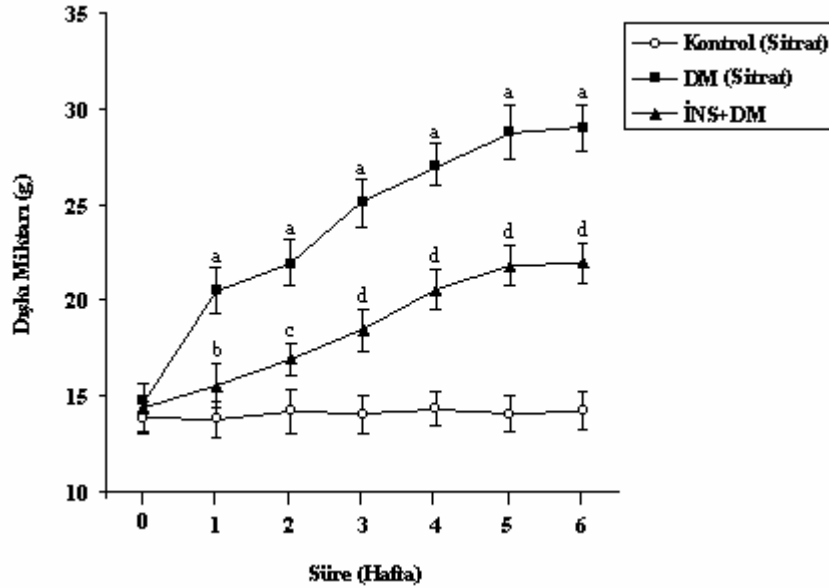
Yem tüketimine ve dışkı atılımına ilişkin bulgular

Altı hafta süre ile metabolik kafeslerde tutulan ve her gün düzenli olarak sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik

hayvanların günlük yem tüketimleri ve dışkı atımları kaydedilmiş, haftalık ortalama yem tüketimleri ve dışkı atımları hesaplanmış ve deney süresi boyunca yem tüketimindeki ve dışkı atımlarındaki değişimler incelenmiştir. Sağlıklı hayvanlar ile karşılaştırıldığında, diyabetik hayvanların yem tüketimlerinin (Şekil 7) ve dışkı atımlarının (Şekil 8) birinci haftadan başlayarak anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür. İnsülin tedavisinin diyabetik hayvanlarda artmış olan yem tüketimlerini (Şekil 7) ve dışkı atımlarını (Şekil 8) ilk haftadan başlayarak anlamlı ölçüde azalttığı belirlenmiştir.



Şekil 7. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Haftalık Yem Tüketim Değerleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p < 0,05$, ^c $p < 0,01$, ^d $p < 0,001$, $n=7$



Şekil 8. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Haftalık Dışkı Değerleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p < 0,05$, ^c $p < 0,01$, ^d $p < 0,001$, $n=7$

Diyabetik hayvanlarda yeme bozuklukları ve hiperfaji geliştiği eski zamanlardan bu yana bilinmektedir (Boothe, 1972; Kumaresan ve Turner, 1966). Diyabetik hiperfajinin patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamakla birlikte, MSS'de besin alımı ve enerji metabolizmasını düzenlemekte görevli hormonlar olan, insülinin ve leptinin miktarlarındaki azalmanın diyabetik hayvanlardaki aşırı yem tüketimi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Barber ve ark., 2003; Friedman Halaas, 1998; Havel ve ark., 1998; Havel, 1999; Sivitz ve ark., 1998; Woods ve ark., 1996). Diyabetik hayvanlarda insülin ve leptin düzeylerinde görülen azalmanın, hipotalamik nöronlarda bulunan ve besin alımını düzenleyen, AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) enziminin etkinliğini artırarak, diyabetik hiperfajinin oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Namkoong ve ark., 2005). STZ-diyabetik sıçanlarda beyine direk olarak insülin enjeksiyonunun diyabetik hiperfajiyi baskıladığı görülmüştür (Sipols ve ark., 1995). Bununla birlikte, sıçanlarda STZ enjeksiyonundan sonra, plazma leptin seviyesindeki düşmeyi önleyecek ölçüde leptin infüzyonunun da diyabetik hiperfajiyi azalttığı bildirilmiştir (Sindelar ve ark., 1999). Bu verilerin ışığında, diyabetik hayvanlarda insülin ve leptin sinyallemede oluşan azalmanın diyabetik hiperfaji ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan, insülinin ve leptinin besin alımını azaltıcı etkilerini, hipotalamik nöropeptit sistemleri düzenleyerek gösterdikleri bildirilmiştir (Flier ve Maratos-Flier, 1998; Woods ve ark., 1998). Diyabetik hayvanlarda, hipotalamik arkuat ve paraventricüler çekirdeklerde oreksijenik bir nöropeptit olan NPY düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (Marks ve ark., 1993; McKibbin ve ark., 1992; Sahu ve ark., 1990; Sipols ve ark., 1995; Williams ve ark., 1988; Williams ve ark., 1999; White ve ark., 1990). Diyabetik hiperfajinin, hipotalamusta arkuat ve paraventricüler çekirdekte ve lateral hipotalamik alanlarda artmış olan NPY düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Ishii ve ark., 2002; McKibbin ve ark., 1992; Sahu ve ark., 1992; Sindelar ve ark., 2002). İnsülinin ya da leptinin MSS'ye uygulanmasının, hipotalamusta NPY'nin sentezini azalttığı gösterilmiştir (Sipols ve ark., 1995; Schwartz ve ark., 1992; Schwartz ve ark., 1996).

Leptinin, besin alımının düzenlenmesinde rol alan bir başka sistem olan, hipotalamik melanokortin sisteminin işlevlerinin düzenlenmesinde de görevli olduğu bilinmektedir. Leptin düzeyi düştüğünde, hipotalamusta POMK (pro-opiomelanokortin) mRNA düzeylerinin (Mizuno ve ark., 1998; Schwartz ve ark., 1997) ve arkuat çekirdekte anoreksijenik etkili α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) miktarlarının azaldığı (Kim ve ark., 1999) ve melanokortin reseptör 3 ve 4'ün antagonisti olan ve oreksijenik etki gösteren agouti ile ilişkili proteinin (AgRP) sentezinin arttığı (Shutter, 1997); leptin uygulamasının da bu değişiklikleri ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (Mizuno ve ark., 1998; Schwartz ve ark., 1997). Diyabetik sıçanlar ile yapılan bir çalışmada STZ enjeksiyonunu izleyen birinci haftada hipotalamusta POMK mRNA düzeylerinin %80 oranında azaldığı, AgRP mRNA gen ekspresyonunun ise %60 oranında arttığı gösterilmiştir (Havel ve ark., 2000). Bu raporların ışığında, diyabetik hayvanlarda leptin miktarlarının azalmasının, melanokortin sisteminin etkinliğinin azalmasına ve dolayısıyla besin tüketiminin artışına katkıda bulunması olası görünmektedir.

Leptinin, büyüme hormonu salımını artıran endojen bir ligand olan grelinin plazma düzeylerini düzenlediği bildirilmiştir (Asakawa ve ark., 2001). Diyabetik

sıçanlarda plazma leptin düzeylerindeki düşüşle birlikte, plazma grelin düzeylerinde de artış olduğu belirlenmiştir (Ishii ve ark., 2002; Sindelar ve ark., 1999). Grelinin MSS'ye uygulamasının hipotalamik NPY ve AgRP nöronlarının aktivasyonu sonucu, besin alımını arttırdığı bildirilmiştir (Kamegai ve ark., 2000; Kamegai ve ark., 2001; Nakazato ve ark., 2001; Tschop ve ark., 2000). Diğer yandan, grelin reseptörlerinin antagonistlerinin diyabetik hiperfajiyi azalttığı bildirilmiştir (Ishii ve ark., 2002). Tüm bu bilgilerin ışığında, STZ-diyabetik hayvanlarda, azalan leptin (Asakawa ve ark., 2001) ve/veya büyüme hormonu (Lee ve ark., 2002) düzeylerine bağlı olarak grelin miktarlarının yükselmiş olmasının diyabetik hiperfajiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Bunlara ek olarak, serotoninin 5HT-2C ve 5HT-1B , noradrenalinin $\alpha 1$ ve $\beta 2$ ve dopaminin ise D1 reseptörleri aracılığı ile tokluğu uyardığı ve besin alımını azalttığı bilinmektedir (Bray, 2000; Gültekin ve ark., 2004; Halford, 2000). Diyabetik hayvanlarda bu nörotransmitterlerin hipotalamik miktarlarının düşüşünün (Bellush ve Reid, 1991a; Chu ve ark., 1986; Ohtani ve ark., 1997; Shimizu, 1991; Trulson ve ark., 1986) de diyabetik hiperfajinin ortaya çıkmasına katkıda bulunması olası görünmektedir

NO (nitrik oksit)'nun beyinde NPY (Morley ve Flood, 1992) ve serotonin (Squadrito ve ark., 1994) miktarlarını düzenleyerek besin alımı üzerinde etki gösterdiği, STZ-diyabetik sıçanlarda hipotalamuslarda yükselmiş NO miktarlarının diyabetik hiperfaji ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Serino ve ark., 1998).

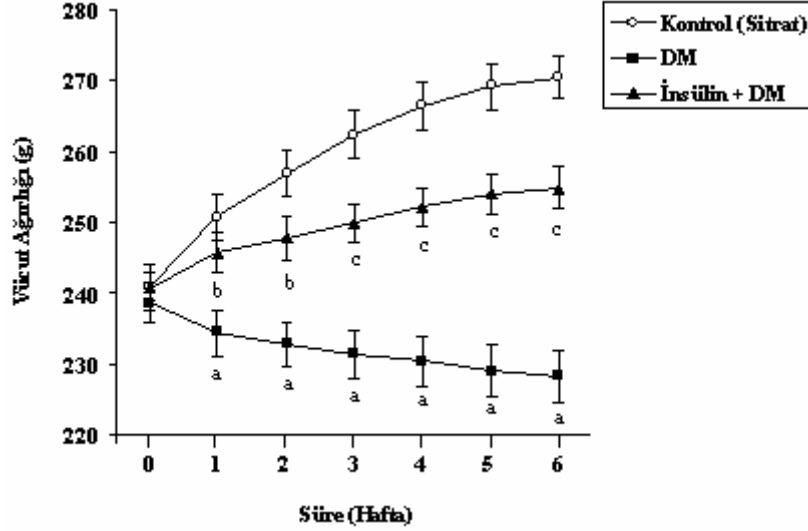
Diyabetik hayvanlarda hipotalamik NPY miktarlarındaki artışın temel nedenin insülin eksikliği olduğu ileri sürülmüştür (McKibbin ve ark., 1992). İnsülin tedavisinin diyabetik hayvanların hipotalamuslarında artmış olan NPY aktivitesini normale döndürdüğünü ileri süren çalışmaların yanı sıra (Havel ve ark., 2000; Ishii ve ark., 2002; Sahu ve ark., 1990), insülin tedavisi ile NPY miktarlarının normale dönmediğini ileri süren raporlar da bulunmaktadır (Qu ve ark., 2001). Öte yandan, günlük 2 IU dozunda uygulanan insülin tedavisinin, hipotalamik AgRP miktarlarını ve hipoleptinemiye tam olarak düzeltmediği bildirilmiştir (Havel ve ark., 2000; Qu ve ark., 2001).

Bu çalışmada, diyabetik sıçanların tükettikleri yem miktarlarının, kontrol hayvanlarına göre anlamlı düzeyde artış gösterdiği belirlenmiştir. Diyabetik hayvanların dışkı miktarlarında görülen artışın da, aşırı yem tüketimi ve insülin eksikliği nedeniyle tüketilen besinin vücut tarafından kullanılamaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Uygulanan insülin tedavisinin, diyabetik hayvanların besin tüketimlerinde ve dışkı miktarlarında görülen artışı anlamlı ölçüde düzeltmiş olması, diyabetik hiperfajinin ve dışkı miktarındaki artışın, diyabette azalmış insülin seviyeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, insülin tedavisinin diyabetik hiperfajiyi ve dışkı miktarındaki artışı, kontrol hayvanlarının seviyesine düşürememesinin, insülin tedavisine karşın düşük kalan leptin ve yüksek kalan AgRP düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Vücut ağırlıklarının değişimine ilişkin bulgular

Altı hafta süre ile metabolik kafeslerde tutulan ve her gün düzenli olarak sitrat tamponu enjekte edilen sağlıklı, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik hayvanların vücut ağırlıkları her hafta düzenli olarak ölçülmüş, haftalık ortalama

ağırlıkları hesaplanmış ve deney süresi boyunca vücut ağırlıklarındaki değişimler incelenmiştir. Sağlıklı hayvanlar ile karşılaştırıldığında, diyabetik hayvanların vücut ağırlıklarının birinci haftadan başlayarak anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (Şekil 9). İnsülin tedavisinin diyabetik hayvanların vücut ağırlıklarında görülen azalmayı ilk haftadan başlayarak anlamlı ölçüde önlediği belirlenmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$, $n=7$

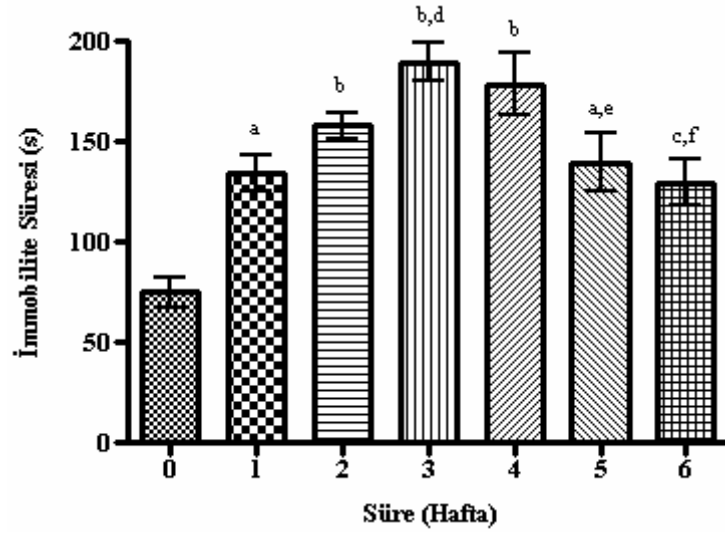
Diyabetik hayvanlarda insülin eksikliği nedeniyle glukozun dokulara alımında ve kullanımında bozukluk görülmektedir. İnsülin eksikliğinin enerji depolarının mobilizasyonuna neden olduğu, lipolizi ve proteolizi arttırdığı ve zayıflamaya neden olduğu bilinmektedir (Ohisalo ve ark., 1991; Price ve ark., 1996).

Bu çalışmada diyabetik hayvanlara uygulanan insülin tedavisinin bu hayvanların vücut ağırlıklarında görülen azalmayı düzelttiği ancak tam olarak normale döndüremediği görülmüştür. Vücut ağırlıklarının kontrol hayvanlarının düzeyine ulaşmamasının, uygulanan insülinin, glukozun dokulara alımını ve metabolizmasını tam olarak normale döndürememesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yüzme deneylerine ilişkin bulgular

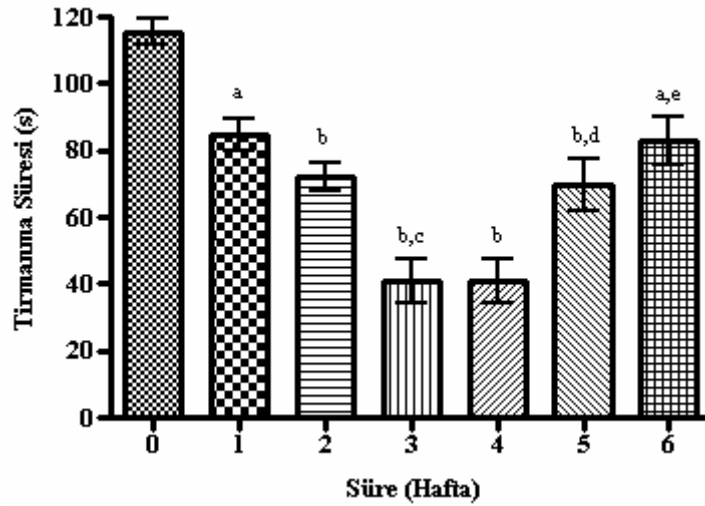
Diyabet oluşturulmadan önce (0. hafta) ve oluşturulduktan sonra her hafta birer kez yüzme deneyine alınan diyabetik hayvanların, immobilite, tırmanma ve yüzme süreleri kaydedilmiştir.

Diyabetik hayvanların immobilite sürelerinin diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak arttığı, üçüncü hafta ölçülen immobilite sürelerinin birinci hafta ölçülen değerlerden de daha uzun olduğu görülmüştür. Immobilite sürelerinde üçüncü haftadan sonra daha ileri düzeyde bir artış olmadığı gibi, beşinci ve altıncı haftalarda ölçülen immobilite sürelerinin üçüncü hafta ölçülen immobilite sürelerine göre anlamlı ölçüde kısaldığı belirlenmiştir (Şekil 10).



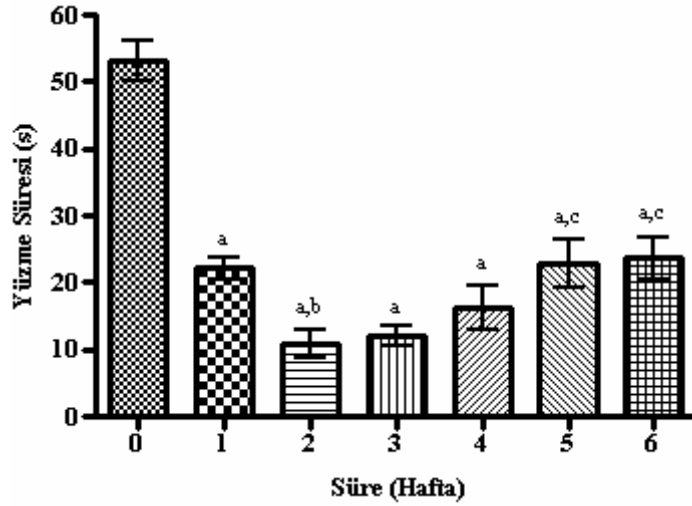
Şekil 10. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların İmmobilite Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,001$, ^c $p<0,05$, Birinci Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^d $p<0,01$, Üçüncü Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^e $p<0,05$, ^f $p<0,01$, $n=7$

Diyabetik hayvanların tırmanma sürelerinin diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak azaldığı, üçüncü hafta ölçülen tırmanma sürelerinin de birinci hafta ölçülen değerlerden daha kısa olduğu görülmüştür. Tırmanma sürelerinde üçüncü haftadan sonra daha ileri düzeyde bir azalma olmadığı gibi, beşinci ve altıncı hafta ölçülen tırmanma sürelerinin, üçüncü hafta ölçülen tırmanma sürelerine göre anlamlı ölçüde uzadığı belirlenmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Tırmanma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,001$, Birinci Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^c $p<0,001$, Üçüncü Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^d $p<0,01$, ^e $p<0,001$, $n=7$

Diyabetik hayvanların yüzme sürelerinin diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak azaldığı, ikinci hafta ölçülen yüzme sürelerinin de birinci hafta ölçülen değerlerden daha kısa olduğu görülmüştür. Yüzme sürelerinde ikinci ve üçüncü haftalardan sonra daha ileri düzeyde bir azalma olmadığı gibi, beşinci ve altıncı hafta ölçülen yüzme sürelerinin ikinci hafta ölçülen yüzme sürelerine göre anlamlı ölçüde uzadığı belirlenmiştir (Şekil 12).



Şekil 12. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Yüzme Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, Birinci Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,05$, İkinci Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0,05$, $n=7$

Bu çalışmada, diyabetik hayvanların yüzme deneyinde ölçülen immobilité sürelerinin, diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak arttığı ve üçüncü haftada en yüksek değerine ulaştığı belirlenmiştir (Şekil 10). Ayrıca, diyabetik hayvanların tırmanma ve yüzme davranışlarının sürelerinin de ilk haftadan başlayarak kısaldığı ve üçüncü haftada en düşük değerine ulaştığı görülmüştür (Şekil 11, Şekil 12). Diyabetik hayvanların vücut ağırlıklarındaki azalmanın (Şekil 9) ve spontan lokomotor aktivitelerindeki düşüşün (Şekil 15, Şekil 16) immobilité sürelerinde artışa neden olmuş olabileceği göz önünde bulundurulmakla birlikte, dördüncü haftadan sonra diyabetik hayvanların vücut ağırlıklarındaki ve spontan lokomotor aktivitelerindeki azalma devam ederken, immobilité sürelerinin azalmış, yüzme ve tırmanma sürelerinin artmış olması, ölçümler üzerine vücut ağırlıklarının ve lokomotor bozulmalarının etkisinin engelleyici düzeyde olmayabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetik hayvanlarda, ilk üç haftada, immobilité süresindeki artışın yanı sıra, tırmanma, yüzme gibi aktif davranışların sürelerinin kısalmış olması, hayvanların depresyon benzeri davranış gösterdiklerini ortaya koymaktadır (Cryan ve ark., 2002; Hilakivi-Clarke ve ark., 1990; Miyata ve ark., 2005). Bu sonuç, yapılan diğer prelinik çalışmalar ile de örtüşmektedir. Değişken süreler ile diyabet oluşturulmuş olan hayvanların depresyon şiddetlerini belirlemek üzere yapılan araştırmalarda, diyabetin oluşturulmasını izleyen ikinci hafta (Gomez ve ark., 2003; Hilakivi-Clarke ve ark., 1990; Hirano ve ark., 2007; Kamei ve ark., 2003; Miyata ve ark., 2005), altıncı hafta (Anjaneyulu ve ark., 2003) gibi çeşitli diyabet sürelerinde hayvanların depresyon benzeri davranış gösterdiklerini bildiren raporlar bulunmaktadır.

Depresyon patogenezi ile ilgili en bilinen hipotez olan monoamin hipotezine göre, depresyon, MSS'de serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerde oluşan işlevsel bozukluklar ile yakından ilişkilidir (Schildkraut, 1965).

Diyabetik hayvanlarda, depresyon benzeri davranışların ortaya çıkmasında, monoaminlerin MSS'deki miktarlarında ve işlevlerinde görülen değişimlerin rol

oynadığı düşünülmektedir (Ahmad ve Merali, 1988; Merali ve ark., 1988; Mooradian, 1988). Yapılan çalışmalarda, diyabetin oluşturulmasını izleyen birinci ve ikinci haftalarda diyabetik sıçanların beyinlerinde triptofan, serotonin ve 5-hidroksiindolasetik asit miktarlarının düştüğü (Kwok ve Juorio, 1987), iki haftalık diyabetik hayvanlara *i.p* triptofan uygulanmasının, diyabetik hayvanlarda uzamış olan immobilite sürelerinin kısılmasına neden olduğu bildirilmiştir (Hilakivi-Clarke, 1991). Diyabetik hayvanların beyinlerinde serotonin sentez hızının düştüğü (Crandall ve ark., 1981), diyabetin oluşturulmasını izleyen birinci ve dördüncü haftalar arasında hayvanların beyinlerinde serotonin miktarlarının düştüğü (Rowland ve Bellush, 1989), frontal korteks, striatum ve hipotalamus gibi beyin alanlarında serotonin turnoverının azaldığı (Bellush ve Reid, 1991a; Trulson ve ark., 1986), hipotalamus, talamus, medulla, korteks, serebellum, pons, olfaktor bulbus ve ortabeyinde 5-hidroksiindolasetik asit miktarlarının azaldığı (Bitar ve ark., 1987), serotonerjik nöronların işlevlerinin zayıfladığı (Sumiyoshi ve ark., 1997) rapor edilmiştir. STZ-diyabetik sıçanlarda yapılan mikrodializ çalışmalarında, hipotalamusta serotoninin yanı sıra noradrenalin miktarlarında da azalmalar olduğu bildirilmiştir (Ohtani ve ark., 1997; Shimizu, 1991). STZ-diyabetik sıçanlarda ön beyinin limbik alanlarında ve striatumda dopamin sentezinin azaldığı (Trulson ve Himmel, 1983), iki haftalık diyabetik sıçanların hipotalamuslarında dopamin turnoverının yavaşladığı (Bellush ve Reid, 1991a) ve dopamin, adrenalin ve noradrenalin miktarlarının azaldığı bildirilmiştir (Chu ve ark., 1986). Diyabetik hayvanlarda SSRI (selektif serotonin re-uptake inhibitörleri) ve SNRI (Selektif noradrenalin re-uptake inhibitörleri) ilaçların antidepressan etkinliğinin azaldığı görülmüş ve bu azalmanın, diyabetik hayvanlarda serotonerjik ve noradrenerjik işlevlerdeki azalmadan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Kamei ve ark., 2003). Diyabette monoaminerjik sistemde görülen değişikliklerin, beyindeki histaminerjik nörotransmisyonu etkilediği ve histaminin, H1 reseptörlerinin aktivasyonu aracılığı ile diyabetik hayvanlarda görülen depresyon benzeri davranışa katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Hirano ve ark., 2006).

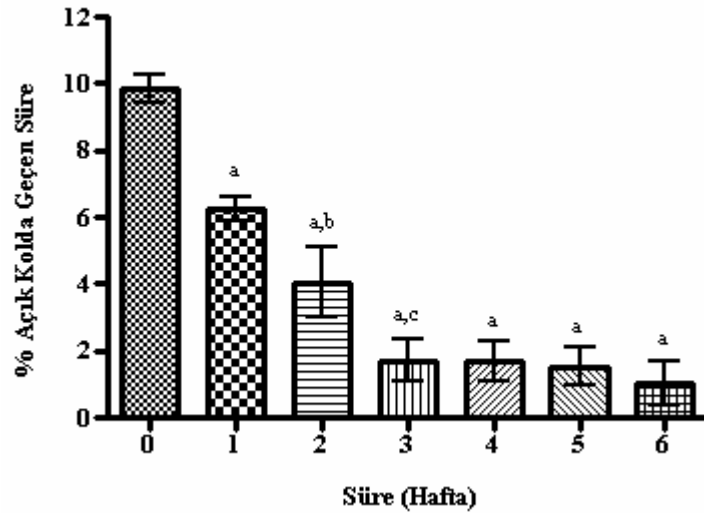
Depresyonun patogenezinde, monoaminlerin işlevlerindeki aksamaların yanı sıra, GABAerjik nörotransmisyonadaki bozukluğun (Kalueff ve Nutt, 1997; Markou ve ark., 1998; Petty, 1995; Shiah ve Yatham, 1998; Slattery ve ark. 2004) ve benzodiazepin reseptörlerinin ters (inverse) agonisti olan diazepam bağlanma inhibitörü (DBİ) miktarlarındaki artışının da etkili olduğu bildirilmiştir (Miyata ve ark., 2005). İki hafta süreli diyabetik hayvanlar ile yapılan bir çalışmada, diyabetli sıçanlarda görülen depresyon benzeri davranışların, benzodiazepin reseptörlerindeki işlev bozukluklarından ve dolayısıyla GABAerjik disfonksiyondan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Miyata ve ark., 2005).

Bu çalışmada, immobilite sürelerinde üçüncü haftadan sonra daha ileri düzeyde bir artış olmadığı hatta, beşinci ve altıncı haftalarda ölçülen immobilite sürelerinin üçüncü hafta ölçülen immobilite sürelerine göre anlamlı ölçüde kısaldığı belirlenmiştir (**Şekil 10**). Dördüncü, beşinci ve altıncı haftalarda immobilite sürelerinde görülen azalmanın, tırmanma ve yüzme sürelerinde gözlenen uzamanın, beyinde kompensatuvar bazı mekanizmaların gelişmiş olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu düşünce ile paralel olarak, diyabetin süresinin uzaması ile, beyinde azalmış olan nörotransmitter konsantrasyonlarına karşı, reseptör up-regulasyonlarının gerçekleştiğine ilişkin raporlar bulunmaktadır. Örneğin, uzun dönem diyabette frontal kortekste 5HT-2A reseptörlerinin yoğunluğunun %26 oranında arttığı bildirilmiştir (Sumiyoshi ve ark., 1997). Ayrıca, diyabetin oluşturulmasını izleyen dördüncü ve altıncı haftalarda dopaminin striatal dopamin reseptörlerinin yoğunluğunun %30-35 oranında arttığı rapor edilmiştir (Lozovsky ve ark., 1981). STZ-diyabetik sıçanlarda ön beyinin limbik alanlarında ve striatumda dopamin reseptörlerinin yoğunluğunda gözlenen artış, başka araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır (Serri ve ark., 1985; Trulson ve Himmel,1983; Trulson ve Himmel, 1985). Diyabetin oluşturulmasını izleyen 4. haftada (30 günde), diyabetik sıçanların beyinlerinde hipotalamus, medulla ve ortabeyinde adrenerjik α -1 adrenoseptörlerin yoğunluğunun da arttığı bildirilmiştir (Bitar ve ark., 1986). STZ-diyabetik sıçanlarda azalan noradrenerjik etkinliğe karşı kompensatuvar bir mekanizma olarak, hipotalamus (anterior ve lateral çekirdekler), talamus (ventral posterior çekirdek) ve amigdala (bazolateral çekirdek) β -1 adrenoseptörlerin yoğunluklarının arttığı rapor edilmiştir (Bitar ve DeSouza, 1990).

Yükseltilmiş labirent deneylerine ilişkin bulgular

Diyabet oluşturulmadan önce (0. hafta) ve oluşturulduktan sonra her hafta birer kez yükseltilmiş labirent deneyine alınan diyabetik hayvanların açık kola giriş sayıları, kapalı kola giriş sayıları, açık kolda geçirdikleri süre ve kapalı kolda geçirdikleri süre kaydedilmiş, açık kolda geçirdikleri sürenin ve açık kola giriş sayılarının yüzdeleri hesaplanmıştır. Diyabetik hayvanların açık kolda geçirdikleri sürenin yüzdesinin, ilk haftadan başlayarak azaldığı görülmüştür (Şekil 13).

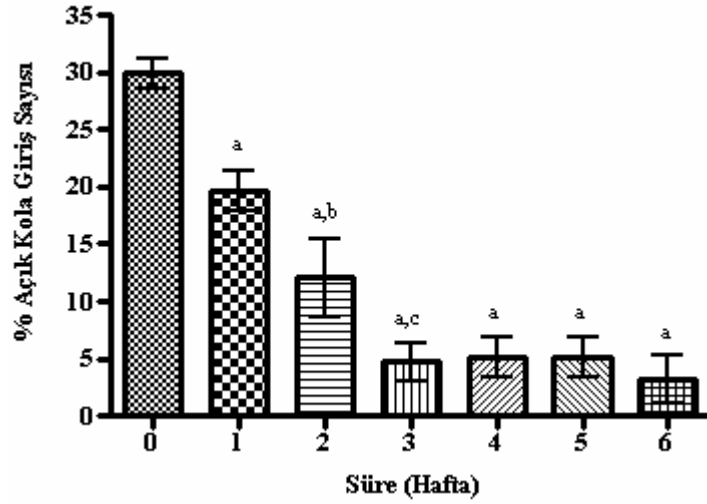


Şekil 13. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Açık Kolda Kalma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,001$, Birinci Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^b $p < 0,05$, İkinci Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^c $p < 0,05$, $n = 7$

Söz konusu sürenin, ikinci hafta birinci haftadan, üçüncü hafta ise ikinci haftadan anlamlı ölçüde düşük olduğu, üçüncü haftadan sonra ise daha ileri düzeyde bir azalma olmadığı belirlenmiştir (Şekil 13).

Diyabetik hayvanların açık kola giriş sayılarının yüzdelilerinin de benzer şekilde, diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak azaldığı, ikinci hafta

birinci haftadan, üçüncü hafta ikinci haftadan anlamlı ölçüde düşük olduğu, üçüncü haftadan sonra ise daha ileri düzeyde bir azalma olmadığı görülmüştür (Şekil 14).



Şekil 14. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Açık Kola Giriş Sayılarının Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, Birinci Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,05$, İkinci Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0,05$, $n=7$

Yükseltilmiş labirent deneyinde açık kolda geçirilen sürenin (keşif davranışının süresinin) ve açık kola giriş sayısının (keşif davranışının sayısının) yüzdelерinin azalmış olması, hayvanların anksiyete şiddetlerinin yüksekliğini işaret etmektedir (Adamec ve Shallow, 2000; Simon ve ark., 1994).

Çeşitli prelinik çalışmaların sonuçlarını bildiren raporlar, diyabetin henüz erken dönemlerinde bile, hayvanlarda yüksek anksiyete şiddetlerine neden olduğunu destekler özelliktedir (Ahmad ve ark., 1989; Kamei ve ark., 2001; Ramanathan ve ark., 1998). Ramanathan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma ile diyabetin oluşturulmasının izleyen üçüncü günün sonunda, diyabetik hayvanların anksiyete şiddetlerinin anlamlı ölçüde yükseldiği ortaya konulmuştur (Ramanathan ve ark., 1998). Kamei ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 2 hafta diyabetli hayvanların keşif davranışlarının azaldığı ve anksiyete şiddetlerinin yükseldiği rapor edilmiştir (Kamei ve ark., 2001).

GABA-benzodiazepin reseptör kompleksi, noradrenerjik ve serotonerjik sistemler, MSS'de anksiyete patogeneğinde önemli rolü olan üç temel nörotransmitter sistemi olarak kabul edilmektedirler (Kalueff ve Nutt, 2006). Stres koşullarında hipotalamo-hipofizer adrenal (HHA) yolağın aktivasyonunun ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salımının artışının da anksiyetenin somatik belirtilerinin ortaya çıkmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Pihoker ve Nemeroff, 1993).

Beyindeki dopaminerjik ve kolinerjik nöronların anksiyete oluşumuna katkıları nispeten az olmakla birlikte, adozinerjik ve glutaminerjik sistemlerin, MSS'nin nöropeptitleri olan kolesistokinin ve P maddesinin, MSS'de bulunan NO'nun anksiyete gelişiminde ve sürdürülmesindeki rolleri tartışılmaktadır (Uzby, 2004). Anksiyetede, noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerin aktivitelerinin arttığı

(Chopin ve Briley, 1987; Soderpalm ve Engel, 1990), GABA'nın etkinliğinin ise azaldığı (Davis ve ark., 1994) kabul edilmektedir.

STZ-diyabetik sıçanlarda talamus, hipotalamus, pons meddulla, striatum gibi çeşitli beyin alanlarında ve tüm beyinde noradrenalin miktarlarının yükseldiğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (Bitar ve ark., 1986; Chen ve Yang, 1991; Gotoh ve ark., 2006; Lackovic ve ark., 1990; Trulson ve Himmel, 1985). Henüz diyabetin oluşumunu izleyen üçüncü günde diyabetik sıçanların beyinlerinde hipotalamus, striatum ve pons-medullasında noradrenalin miktarlarının arttığı ileri sürülmüştür (Ramanathan ve ark., 1997). Diyabetin oluşumunu izleyen birinci haftada hipotalamusta noradrenalin düzeylerinin yükseldiği (Lackovic ve ark., 1990) ve noradrenalini presinaptik nörona taşıyan taşıyıcı proteinlerin mRNA'larında azalma görüldüğü (Figlewicz ve ark., 1996) belirtilmiştir. Diyabetik sıçanlarda çeşitli önbeyin alanlarında, noradrenalinin yıkım hızının %41 oranında yavaşladığı (Steger ve Kienast, 1990, Trulson ve Himmel, 1985) ve noradrenalin ana metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksi fenilglükosülfat düzeylerinin ise %26 oranında azaldığı bildirilmiştir (Bitar ve De Souza, 1990; Trulson ve Himmel, 1985).

STZ-diyabetik sıçanlarda beyinde noradrenalinin yanı sıra, hipotalamus, hipokampus, pons-medulla ve frontal kortekste serotonin miktarlarının da arttığı ileri sürülmüştür (Ramanathan ve ark., 1997).

Bu bilgilerin ışığında STZ-diyabetik hayvanların beyinlerinde artmış olan serotonin ve noradrenalin konsantrasyonlarının, bu hayvanlarda görülen yüksek anksiyete şiddeti ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Ramanathan ve ark., 1997).

GABAerjik sistem, anksiyete ile yakın ilişki göstermektedir (Paul ve ark., 1981). MSS'de benzodiazepin reseptörlerinin etkinliğinin azalmasının ve GABAerjik disfonksiyonunun anksiyete rahatsızlıkları ile ilişkili olduğu (Kalueff ve Nutt, 1997; Lydiard, 2003; Nemeroff, 2003; Nutt, 2001; Nutt ve Malizia, 2001), GABA reseptörlerinin pozitif modülatörlerinin anksiyolitik etkinlik gösterdiği bilinmektedir (Kalueff ve Nutt, 1997). GABA-A reseptör kompleksi üzerindeki özel bağlanma bölgelerine bağlanan benzodiazepinler, Cl⁻ kanalının açılmasına ve hiperpolarizasyona neden olmaktadır. Benzodiazepinlerin, GABA'nın nöronal eksitabilite üzerindeki inhibitör etkisinin aktive olmasını sağlayarak (Ramanathan ve ark., 1997), ayrıca MSS'de anksiyete patogeneğinde önemli rol oynayan serotonerjik ve noradrenerjik aktiviteleri azaltarak anksiyolitik etki gösterdikleri bilinmektedir (Kahn ve ark., 1988; Kayaalp, 2002).

Diyabetik hayvanlarda beyinde GABA'nın miktarında ve işlevlerinde değişiklikler olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. STZ-diyabetik sıçanlarda diyabetin birinci ve üçüncü haftalarında, hipotalamusta ve beyin kökünde GABA konsantrasyonlarının azaldığı rapor edilmiştir (Trimarchi ve ark., 1987). Diyabetik hayvanlarda, diyabetin oluşturulmasını izleyen birinci ve ikinci haftaların içinde, benzodiazepin reseptörlerinin ve GABA'nın işlevlerinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir (Gomez ve ark., 2003; Kamei ve ark., 2001; Miyata ve ark., 2005; Miyata ve ark., 2006; Ramanathan ve ark., 1997). Benzodiazepin bağlanma bölgesine bağlanarak, GABAerjik nörotransmisyonu negatif yönde modüle eden DBİ miktarlarının, diyabetik koşullarda artabileceği ve diyabetik hayvanlarda yükselmiş olan anksiyete şiddetlerine katkıda

bulunabileceği bildirilmiştir (Kamei ve ark., 2001). Beyinde bulunan endojen bir anksiyojenik olan tribulin'in, MAO-A (monoaminoksidaz-A) enzimini inhibe edici etkisinin diyabetik sıçanlarda arttığı gösterilmiş ve bu artışın, anksiyete şiddetlerindeki artış ile ilişkili olabileceğine işaret edilmiştir (Ramanathan ve ark., 1997).

Beyindeki histaminerjik H1 reseptörlerinin aktivasyonun, farelerde anksiyete benzeri davranışa neden olduğu rapor edilmiştir (Yuzurihara ve ark., 2000). Diyabetik sıçanlarda tüm beyindeki histamin miktarının, diyabetik olmayan hayvanlara göre %35 daha fazla olduğu bildirilmiştir (Gill ve ark., 1988). Ayrıca, diyabetik farelerde hipotalamusta ve diğer alanlarda beyindeki histaminin ana metaboliti olan tele-metilhistamin miktarlarının yüksek olduğu saptanmıştır (Nishibori ve ark., 1989). Bu verilerin ışığında diyabetik hayvanların beyinlerinde artmış olan histaminerjik etkinliğin, bu hayvanlardaki anksiyete artışına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (Hirano ve ark., 2006).

Diyabetik hayvanlarda stres koşullarında kontrol hayvanlarına göre aşırı miktarda ACTH ve kortikosteroid salındığı (Nicola ve ark., 1977; Scribner ve ark., 1991) ve glukokortikoidlerin CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) üzerindeki negatif geri-bildirim mekanizmalarının duyarlılığının azaldığı belirlenmiştir (Scribner ve ark., 1991; Young ve ark., 1990). STZ-diyabetik hayvanlarda, HHA yolağın hiperaktivitesi (Chan ve ark., 2003; Nicola ve ark., 1976) nedeniyle stres hormonlarının artışının da diyabetik hayvanlardaki yüksek anksiyete şiddetlerine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, diyabetik hayvanların yükseltilmiş labirent deneyinde ölçülen açık kolda kalma sürelerinin ve açık kola giriş sayılarının yüzde değerlerinin, diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak azalmasını, diğer bir deyişle diyabetik hayvanlarda anksiyete şiddetinin yükselmesini yukarıda sözü edilen mekanizmalar ile açıklamak mümkündür.

Ancak, diyabetik hayvanlarda, beyin çeşitli alanlarında, çeşitli yöntemler ile ölçülen biyoaminlerin miktarlarının birbirleri ile çelişkili olduğu görülmektedir. STZ-diyabetik sıçanlarda limbik sistemin önemli bir parçası olan hipotalamusta, serotonin ve noradrenalin miktarlarında azalmalar olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (Ohtani ve ark., 1997; Shimizu, 1991), aynı alanda her iki nörotransmitterin miktarlarının yükseldiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Bitar ve ark., 1986; Chen ve Yang, 1991; Ramanathan ve ark., 1997; Trulson ve Himmel, 1985). Yapılan araştırmalarda, diyabetik hayvanlarda görülen depresyon benzeri davranışlar, bu hayvanların beyinlerinde serotonerjik ve noradrenerjik aktivitelerdeki azalma ile ilişkilendirilirken (Kamei ve ark., 2003), anksiyete benzeri davranışlar diyabetik hayvanların beyinlerinde artmış olan serotonin ve noradrenalin konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Ramanathan ve ark., 1997).

Beynin duygu durumu ve anksiyeteyi ilgilendiren temel merkezlerinde, serotonin ve noradrenalin miktarları ve işlevleri ile ilişkili bu çelişkili sonuçlar, diyabeti oluşturmak için kullanılan STZ'nin dozunun dolayısı ile oluşturulan diyabetin şiddetinin farklı olmasından, diyabetin süresinin farklılığından, ölçüm yöntemlerinin duyarlılığından (Tomlinson ve ark., 1992), ölçümden önce hayvanın açlık ya da tokluk durumundan (Glanville ve Anderson, 1986) kaynaklanabileceğe de diyabetik hayvanlarda depresyon ve anksiyete

şiddetlerindeki artışları, yalnızca beynin serotonerjik ve/veya noradrenerjik sistemlerindeki değişmeler ile açıklamak olanaksız görünmektedir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, beyinde pek çok nörotransmitterin işlevlerini modüle edici etkileri olan GABA'nın etkinliğinin azalmasının, anksiyete rahatsızlıklarının yanı sıra, depresyonun ortaya çıkmasında da önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır (Chang ve ark., 2003; Krystal ve ark., 2002; Leung ve Xue, 2003). Benzer semptomlara ve benzer genetik orjinlere sahip olan, en önemlisi de klinikte genellikle birlikte görülen depresyon ve anksiyete rahatsızlıklarının ortaya çıkmasında, GABAerjik disfonksiyonun etkili olduğunu bildiren çok sayıda rapor bulunmaktadır (Eser ve ark., 2006; Gajwani ve ark., 2005; Kalueff ve Nutt, 2006; Lydiard, 2003; Nemeroff, 2003; Nutt ve Malizia, 2001; Wang ve Ketter, 2005). GABA'nın etkinliğini arttıran maddelerin antidepresan etkiler gösterdikleri, GABA'nın etkilerini antagonize eden maddelerin ise depresyon şiddetlerini yükselttikleri bildirilmiştir (Raghavendra ve ark., 2000). Anksiyolitik etkili GABA mimetik ilaçların, deney hayvanlarında antidepresan etkiler gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Aley ve Kulkarni, 1989; Birkenhager ve ark., 1995; Lemoine ve ark., 1991; Lloyd ve ark., 1983, Petty ve ark., 1995; Sanger ve ark., 1996; Wang ve Ketter, 2005; Weiss ve ark., 1986). Depresyon ve anksiyete şiddetlerinin düzenlenmesinde GABA'nın etkinliği, genetik çalışmalardan elde edilen bulgular ile de desteklenmiştir. GABA-A ve GABA-B reseptör genlerinin, depresyon ve anksiyete şiddetlerinin düzenlenmesi ile ilişkili olduğunu ortaya koyan raporlar bulunmaktadır (Finn ve ark., 2003; Villafuerte ve Burmeister, 2003).

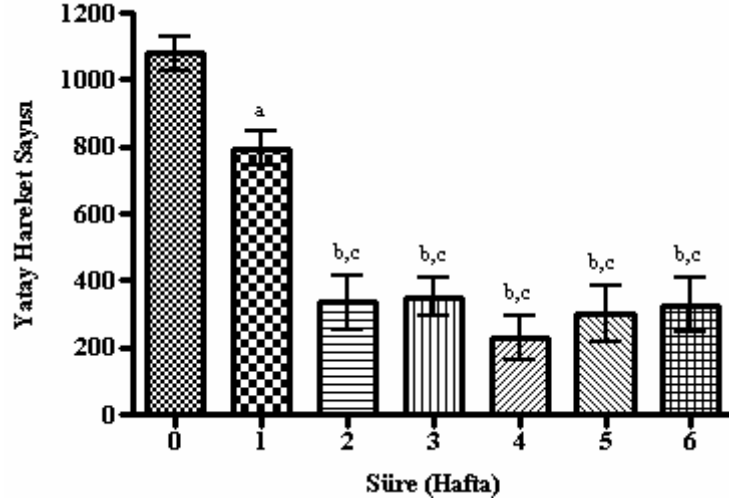
Diğer yandan, diyabetik hayvanlarda görülen depresyon ve anksiyete şiddetlerindeki artışları da, benzodiazepin reseptörlerinin işleyişindeki bozukluk ve GABAerjik disfonksiyon ile ilişkilendiren çok sayıda rapor bulunmaktadır (Gomez ve ark., 2003; Kamei ve ark., 2001; Miyata ve ark., 2005; Miyata ve ark., 2006; Ramanathan ve ark., 1997). Diyabetik hayvanlarda, benzodiazepin reseptörlerinin agonisti olan diazepamın anksiyolitik etkisinin azaldığı bildirilmiştir (Ramantan ve ark., 1998).

Diyabetik hayvanlarda oluşan GABAerjik disfonksiyon, bu hayvanlarda aynı anda depresyon ve anksiyete gelişimini, serotonin ve noradrenalin aktivitelerindeki değişimlere göre daha tutarlı şekilde açıklayabilmektedir.

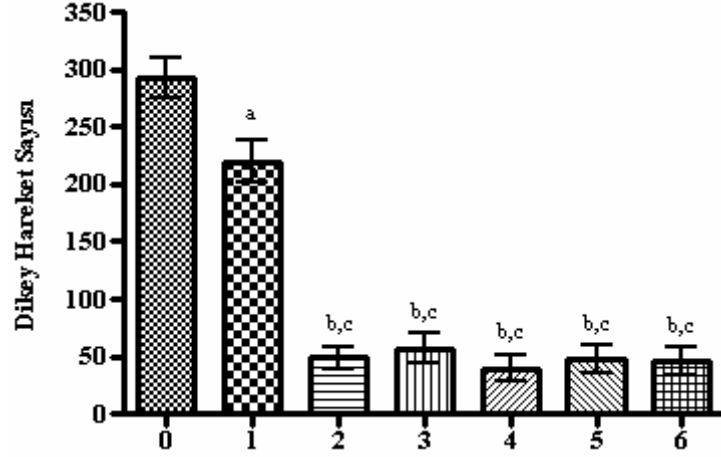
Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular

Diyabet oluşturulmadan önce (0. hafta) ve oluşturulduktan sonra her hafta birer kez aktivite kafesine alınan diyabetik hayvanların, yatay ve dikey yöndeki hareketleri kaydedilmiştir.

Diyabetik hayvanların yatay hareket sayısı, diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak anlamlı ölçüde azalmış, ikinci haftada birinci haftaya göre daha ileri düzeyde bir azalma görülmüştür. Ancak, ikinci haftadan sonra yatay hareket sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşmeye rastlanmamıştır (**Şekil 15**). Diyabetik hayvanların dikey hareket sayıları da yatay hareket sayılarına benzer şekilde, diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak anlamlı ölçüde azalmış, ikinci haftada birinci haftaya göre daha ileri düzeyde bir azalma görülmüştür. Ancak, ikinci haftadan sonra dikey hareket sayılarında da istatistiksel olarak anlamlı bir düşmeye rastlanmamıştır (**Şekil 16**).



Şekil 15. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Yatay Hareket Sayılarının Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,001$, Birinci Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^c $p<0,001$, $n=7$



Şekil 16. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Dikey Hareket Sayılarının Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,001$, Birinci Haftaya Göre Anlamli Farklılık ^c $p<0,001$, $n=7$

Aktivite kafesi ölçümlerinde sıçanların yatay ve dikey yönlerdeki hareket sayılarının azalmış olması, hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinin azaldığını ortaya koymaktadır (Crawley, 1999). Diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftalarda, hayvanlarda spontan lokomotor aktivitenin azaldığını gösteren prelinik çalışmalar bulunmaktadır (Chu ve ark., 1986; Marshall ve ark., 1976; Rowland ve ark., 1985; Shimomura ve ark., 1988; Shimizu ve ark., 1990; Wisniewski ve ark., 2003). STZ-diyabetik sıçanlarda, diyabetin oluşturulmasını izleyen üçüncü günde, hayvanların serbest gezinme sayılarının anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Shimomura ve ark., 1988). STZ enjeksiyonundan sekiz hafta sonra yapılan ölçümlerde, sıçanlarda spontan egzersiz performansının düştüğü belirlenmiştir (van Lunteren ve ark., 2004). Diyabetik hayvanlarda azalmış olan spontan motor aktivite, özellikle beyinde striatumun dopaminerjik nörotransmisyonundaki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetin oluşturulmasını izleyen dördüncü haftada, sıçanlarda striatumda dopamin sentez hızının ve dopamin salımının azaldığı bildirilmiştir (Trulson ve Himmel, 1983). Diyabetik

sıçanlarda diyabetin birinci ve ikinci haftalarında striatumda dopamin turnoverının azaldığı (Kwok ve Juorio, 1986); dördüncü ve altıncı haftalarında, striatumda D2 reseptörlerinin sayılarında %30-35 oranında bir artış olduğu rapor edilmiştir (Lozovsky ve ark., 1981). Diyabetik hayvanlarda lokomotor aktivitede görülen düşüşü, bu hayvanların beyinlerinde striatumda dopamin turnoverlarının azalması (Shimomura ve ark., 1988), dopaminerjik postsinaptik reseptör duyarlılığında değişme ya da dopamin salımında azalma (Shimizu ve ark., 1990) ve beyinde monoaminerjik aktivitede değişme (Chu ve ark., 1986) ile ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır. Diyabetin merkezi motor nöronlarda ileti hızını düşürdüğü, kortikospinal motor nöronlarda işlev bozukluğuna neden olduğu rapor edilmiştir (Abbruzzese ve ark., 1993; Emerick ve ark., 2005; Tchen ve ark., 1992). Ayrıca, diyabetik hayvanlarda gelişen iskelet kası işlev bozukluklarının, periferik nöropatinin ve buna bağlı ağrının, beslenme yetersizliklerinin ve bu hayvanların kronik hastalıktan dolayı halsiz olmalarının da spontan lokomotor aktivitelerinin düşüşüne katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Van Lunteren ve ark., 2004).

Diğer yandan, diyabetik hayvanlarda spontan lokomotor aktivitenin değişmediğini (Miyata ve ark., 2005), hatta spontan lokomotor aktivede artış olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Chu ve ark., Kamei ve ark., 1994a; Kamei ve Saitoh, 1997; Saitoh ve ark., 1998; Saitoh ve ark., 2002). Bu çalışmalarda spontan lokomotor aktivitede görülen artış, beyin mezolimbik alanlarında dopamin salımında ve nörotransmisyonunda görülen artış ile ilişkilendirilmiştir (Kamei ve ark., 1994a; Kamei ve Saitoh, 1997). Bu raporlardan da anlaşılacağı üzere, diyabetik hayvanların spontan motor aktivitelerindeki değişikliklere ilişkin, birbirleri ile çelişen çeşitli raporlar bulunmaktadır.

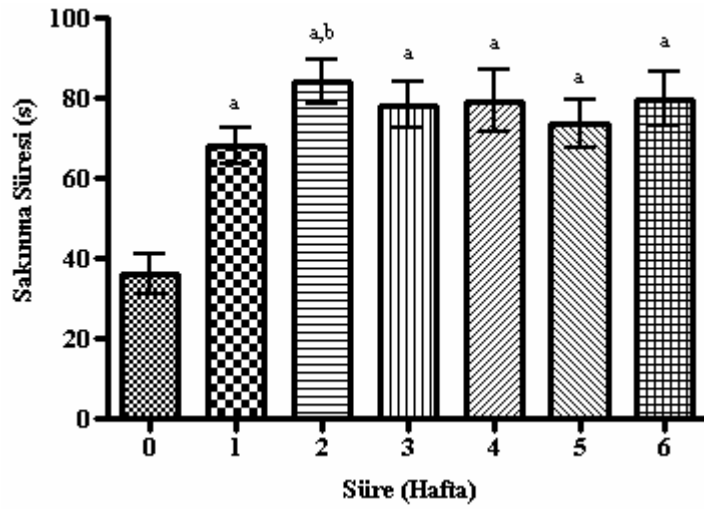
Bununla birlikte, aktivite kafesi ölçümlerinin sonuçları, hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinin yanı sıra, keşif davranışları hakkında da bilgi vermektedir. Açık alan deneylerinde hayvanların yatay yöndeki hareketlerinin lokomotor aktivitenin, dikey yöndeki hareketlerinin ise keşif davranışlarının ölçütü olduğunu bildiren raporlar bulunsa da (Dolu ve Özemsi, 2004; Prut ve Belzung, 2003), açık alan ölçümleri tek başlarına, anksiyete ile ilişkili davranışlar için özgül bir parametre olarak kabul edilmemekte, bu tip deneylerden elde edilen verilerin hayvanlardaki anksiyete şiddetleri ile ilgili ancak ön bilgi verdikleri düşünülmektedir (Crawly, 1999; Pironi ve ark., 2005). Anksiyete şiddetlerinin ölçümüne ilişkin çalışmalarda, dikey ve yatay hareketlerin değişimine ilişkin veriler, yükseltilmiş labirent deneyleri, delikli platform deneyleri, aydınlık-karanlık deneyleri gibi, anksiyete şiddetlerini daha özgül olarak ölçen diğer yöntemlerden gelen sonuçlar ile birlikte yorumlanmaktadır (Costa-Campos ve ark., 2004; Mora ve ark., 2005; Palenicek ve ark., 2005). Bununla birlikte, yeni bir çevreye giren hayvanın motor aktivitesindeki değişimlerin, hayvanın emosyonel durumu ile ilgili fikir verdiği, yeni çevre koşullarında motor aktivitede görülen artışın, emosyonel yanıtının düşük olduğuna; azalmanın ise, azalmış keşif davranışına, yüksek emosyonel yanıtı, diğer bir deyişle yüksek anksiyete şiddetine işaret ettiği rapor edilmiştir (Cabib ve ark., 2002; Pironi ve ark., 2005).

Çalışmamızda, diyabetik hayvanların anksiyete şiddetlerinin yükseldiği açıkça görüldüğü için (**Şekil 13**, **Şekil 14**), bu çalışmada, diyabetik hayvanların yatay ve dikey hareket sayılarında görülen azalmanın, motor fonksiyonlardaki bozulmanın

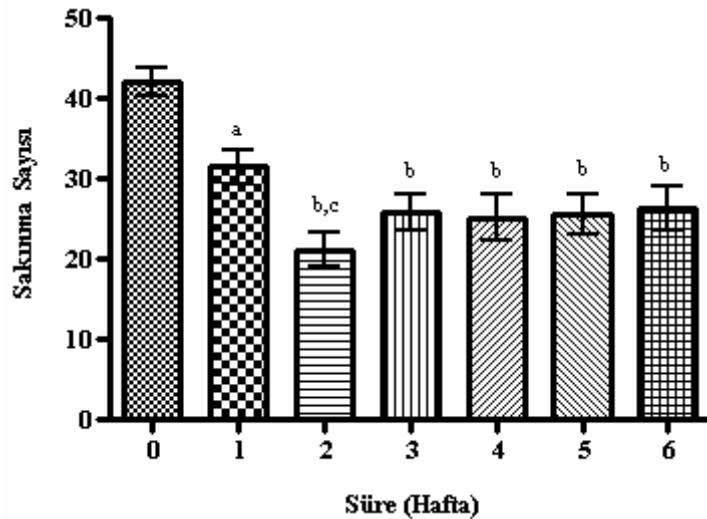
yanı sıra, anksiyete şiddetinin yükselmesi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular

Diyabet oluşturulmadan önce (0. hafta) ve oluşturulduktan sonra her hafta birer kez otomatik refleks koşullayıcıya alınan diyabetik hayvanların, koşullu uyarandan sakınma süreleri kaydedilmiştir. Sakınma sürelerinin, diyabetin oluşturulmasını izleyen birinci ve ikinci haftalarda uzadığı, ikinci haftadan sonra sakınma sürelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (**Şekil 17**). Koşullu uyarandan sakınma sayılarının da, diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak anlamlı ölçüde düştüğü, ikinci haftada birinci haftaya göre daha ileri düzeyde bir azalma olduğu görülmüştür. İkinci haftadan sonra sakınma sayılarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (**Şekil 18**).



Şekil 17. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Toplam Sakınma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, Birinci Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,05$, $n=7$



Şekil 18. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Toplam Sakınma Sayılarının Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,05$, ^b $p<0,001$; Birinci Haftaya Göre Anlamlı Farklılık, ^c $p<0,05$, $n=7$

Diyabetik sıçanların koşullu uyarıcıdan sakınma süreleri artarken, sakınma sayılarının azalmış olması, bu hayvanlarda öğrenme ve bellek süreçlerindeki bozulmayı ortaya koymaktadır (Sanchez ve ark., 1998). Bu bulguyu destekleyen çeşitli prelinik çalışmalar bulunmaktadır. Diyabetin oluşumunu izleyen çeşitli haftalarda yapılan öğrenme deneylerinde diyabetik hayvanlarda öğrenme ve anımsama ile ilişkili aksamalar gözlemlendiği rapor edilmiştir (Biessels ve ark., 1996; Flood ve ark., 1990; Kamal ve ark., 2000; Papoviç ve ark., 2001). STZ enjeksiyonunu izleyen ilk günde, birinci ve ikinci haftalarda diyabetik hayvanlarda öğrenme performansının azaldığı bildirilmiştir (Papoviç ve ark., 2001). STZ enjeksiyonundan altı-sekiz hafta sonra yapılan deneylerde, hayvanlarda yaşlanma ile artan öğrenme bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (Kamal ve ark., 1999, Kamal ve ark., 2000). Diğer yandan, diyabetik kemirgenlerin pasif sakınma deneylerinde anımsama sürelerinin kontrol hayvanlarına göre daha uzun olduğu rapor edilmiştir (Bellush ve Reid, 1989; Flood ve ark., 1990). STZ-diyabetik farelerin görece basit olan öğrenme işlevlerinde sorun yaşamadıkları, ancak iki yönlü aktif öğrenme cihazları gibi aktif sakınmanın ölçüldüğü deneylerde, öğrenme yeteneklerinde kontrol hayvanlarına göre azalmalar olduğu bildirilmiştir (Flood ve ark., 1990). STZ enjeksiyonu izleyen onuncu haftada, Morris su tankı deneyi yapılan sıçanlarda öğrenme güçlüğü görüldüğü bildirilmiştir (Biessels ve ark., 1996; Kamal ve ark., 2000).

Diyabetik hayvanlarda öğrenme ve bellek işlevlerindeki azalmanın, hipokampusdaki nörokimyasal değişiklikler, sinaptik plastisitedeki bozulma ve nöronal apoptozis ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Blokland ve ark., 1999; Gardoni ve ark., 2002; Li ve ark., 2002a; Manschot ve ark., 2003; Papoviç ve ark., 2001; Reagen ve McEwan, 2002). Diyabetik hayvanların beyinlerinde prefrontal korteks, oksipital korteks, hipokampus nöronlarında yapısal bozulmalar (Martinez-Tellez ve ark., 2005) ve nöronal atrofilerin meydana geldiği (Reagan ve ark., 1999), hipokampusta sinaptik plastisitede değişimler olduğu, uzun dönem polarizasyonlarının bozulduğu, uzun dönem depresyonlarının ise arttığı bildirilmiştir (Gispén ve Biessels, 2000; Kamal ve ark., 1999).

Beynin kolinerjik sisteminin, hipokampus işlevleri üzerinde düzenleyici rolü bulunduğu bilinmektedir. Kolinerjik mekanizmaların, hipokampusun dentat gyrus'unda, öğrenme ile yakından ilişkili olan nörogenez üzerinde düzenleyici rolü olduğu rapor edilmiştir (Gould ve ark., 1999; Van Prag ve ark., 2002). Kolinerjik sistemin hipokampusta muskarinik M1 ve M4 reseptörler aracılığı ile, beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi çeşitli büyüme faktörlerinin düzeylerini değiştirdiği, nöronal kök hücrelerde nörogenez (Snyder ve ark., 2001) ve bellek izlerinin oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (Shors ve ark., 2001). Asetilkolini sinaptik aralıkta yıkan asetilkolinesteraz enziminin inhibitörlerinin, bilişsel işlevleri artırıcı etkilerinin, hipokampal nörogenezin stimülasyonundan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Winkler ve ark., 1998). Ayrıca, asetilkolinin, Alzheimer hastalığına ya da yaşlanmaya bağlı bilişsel işlev bozukluklarında önemli rolü olduğu bilinmektedir (Bartus ve ark., 1982; Winkler ve ark., 1998). Diyabetik hayvanların kan beyin engellerindeki azalmış kolin taşınımının (Mooradian, 1987), bu hayvanlardaki kolinerjik disfonksiyon ve bilişsel bozukluklar ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Pasquier ve ark.,

2006). Diyabetik hayvanların hipokampuslarında asetilkolinesteraz aktivitesinin arttığı ve kolinerjik nörotransmisyonunda zayıflama olduğu bildirilmiştir (Lakhman ve Kaur, 1994). Bu bilgilerden hareketle, çalışmamızda diyabetik sıçanlarda gözlenen öğrenme ve bellek bozukluklarına, kolinerjik disfonksiyonun katkıda bulunması olası görünmektedir.

Beynin serotonerjik sistemi, hem kısa hem de uzun süreli belleğin oluşumunda düzenleyici etki göstermektedir (Hughes ve ark., 2002; Laercio ve ark., 2004; Liy-Salmeron ve Meneses, 2007; Schmitt ve ark., 2000). Beyinde serotonin konsantrasyonlarının artışının, bilişsel işlevleri arttırdığı (Haider ve ark., 2005; Lee ve Kesner, 2003; Lieben ve ark., 2004), azalmasının ise bellek üzerine olumsuz etki gösterdiği (Haider ve ark., 2004; Meneses, 1999; Richter-Levin ve Segal, 1996) bildirilmiştir. Hipokampustaki bellek işlevlerinin özellikle serotonin ve post sinaptik 5HT-1A reseptörü ile ilişkili olarak yürütüldüğü rapor edilmiştir (Haider ve ark., 2006; Nadel ve Moscovitch, 2001; Sarnyai ve ark., 2000). Diğer yandan, serotoninin amigdala eksitator sinapik transmisyonu modüle edici etkinliği olduğu ve öğrenilmiş korku ile ilişkili uzun dönem belleğin oluşumunda rol oynayabileceği bildirilmiştir (Huang ve Kandel, 2007). Diyabetik hayvanlarda diyabetin erken dönemlerinde beyinde frontal korteks, hipokampus, amigdala gibi öğrenme alanlarında serotonin miktarlarının değiştiğini ileri süren çeşitli raporlar bulunmaktadır (Bellush ve Reid, 1991a; Bellush ve ark., 1991; Kino ve ark., 2004; Lakhman ve Kaur, 1997; Sumiyoshi ve ark., 1997; Yamato ve ark., 2004). Diyabetik hayvanlarda hipokampusta ve amigdala MAO aktivitesinin arttığı, serotonin miktarlarının azaldığı ve hipokampusta serotonin işlevlerinde aksamalar olduğu bildirilmiştir (Kino ve ark., 2004; Lakhman ve Kaur, 1997, Yamato ve ark., 2004). Diyabetik hayvanların hipokampuslarında stres ile ilişkili serotonerjik nörotransmisyonun, kontrol hayvanlarına göre farklılık gösterdiği, yeni gelen stres uyarısının serotonin nörotransmisyonunun artışından çok, 5HT-1A reseptörlerinin duyarlılığının azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (Thorre ve ark., 1997). Bu raporların ışığında, bu çalışmada diyabetik sıçanlarda görülen öğrenme ve bellek bozukluklarının, beyin öğrenme ile ilgili alanlarında erken dönemde görülen serotonerjik işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Öğrenme, bellek, dikkatin sürdürülmesi, düşüncelerin olgunlaştırılması, yeni bilginin beyne ulaşması ve bu bilginin analizi için gerekli olan çalışan belleğin oluşturulmasında görev alan (Nyberg ve ark., 2003; Ranganath ve ark., 2003) prefrontal korteksin fonksiyonlarının düzenlenmesinde noradrenalinin ve dopaminin önemli rol oynadığı bilinmektedir (Arnsten ve Goldman-Rakic, 1985; Berridge ve ark., 2006). Prefrontal kortekste katekolamin salımının, deneğin uyanç durumu ile ilişkili olduğu, bunun da bilişsel fonksiyonları yakından etkilediği bildirilmiştir (Arnsten, 2007). Dopaminin de noradrenalinin de çalışan bellek üzerinde olumlu etki gösterebilmeleri için, prefrontal kortekste optimal dozlarda bulunmaları gerektiği rapor edilmiştir (Arnsten ve Robbins, 2002; Arnsten ve Li, 2005). Dopaminin, prefrontal kortekste çalışan bellek ile ilgili olumlu etkilerini D1 dopaminerjik reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir (Sawaguchi ve Goldman-Rakic, 1991). Orta düzeyde dopamin varlığının D1 reseptörlerini aktive ettiği (Schultz, 1998), ancak strese bağlı olarak aşırı miktarda salınan dopaminin, D1 reseptörleri üzerinde aşırı tonik uyarı oluşturarak, reseptörün yanıtının azalmasına neden olduğu rapor edilmiştir

(Deutch ve ark., 1990). Noradrenerjik nöronlar da, orta düzeyde noradrenalin varlığında α -2A adrenoseptörler üzerinden deneğin uyarıya olan ilgisinin artmasına neden olurken (Rajkowski ve ark., 2004), strese bağlı aşırı noradrenalin salımında, α -1 ve β -1 adrenoseptörler aracılığı ile amigdala ve korteksin arka bölgeleri uyarılmakta ve prefrontal korteksin bellekle ilgili işlevleri zayıflamaktadır (Arnsten, 2000). Bazal gangliyonların ve beyin dopaminerjik sisteminin ise alışkanlıkların ve yeteneklerin öğrenilmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Nagy ve ark., 2007; Shohamy ve ark., 2005). Diyabetik hayvanlarda, diyabetin erken ve geç dönemlerinde beyinde korteks, hipokampus ve amigdala gibi alanlarda noradrenalin ve dopamin miktarlarının değiştiğini ileri süren çeşitli raporlar bulunmaktadır (Bellush ve Rowland, 1989; Bitar ve De Souza, 1990; Kino ve ark., 2004; Merali ve ark., 1998). Bu raporların ışığında, çalışmamızda diyabetik sıçanlarda görülen öğrenme ve bellek bozukluklarına, değişmiş noradrenalin ve dopamin miktarlarının da katkısı olması olası görünmektedir.

Beyinde NO'nun, hem kısa dönem hem de uzun dönem belleğin oluşumunda önemli rolü olduğu bilinmektedir (Susswein ve ark., 2004). STZ-diyabetik hayvanların hipokampuslarında nöronal NOS (nitrik oksit sentaz) enzim proteinin sentezinin azaldığı görülmüş, diyabetik hayvanlarda öğrenme ile ilgili uzun dönem potansiyelizasyonlarında görülen bozulmaların, azalan NO miktarları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Reagen ve McEwan, 2002). Ayrıca, diyabette serebral damarlarda, NO aracılıklı vazoreaktivitenin bozulmasının (Arrick ve ark., 2007) ve serebral kan akımının azalmasının bu hayvanlardaki öğrenme bozukluklarına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Manschot ve ark., 2003).

Glutamat, iyonotropik NMDA ve AMPA reseptörleri aracılığı ile hipokampal sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Diyabetik hayvanlarda hipokampusta glutamat nörotransmisyonunda bozulmalar olduğu bildirilmiştir. STZ-diyabetik sıçanlarda, hipokampal sinapslarda postsinaptik glutaminerjik transmisyonunda değişiklikler olduğu, NMDA reseptörlerinin işlevlerinin zayıfladığı belirlenmiş ve bu bulgu, diyabetik hayvanlarda görülen öğrenme bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Gardoni ve ark., 2002).

Beynin inhibitör nörotransmitterlerinden olan GABA'nın da bellek oluşumu ve bellek birleştirme (konsolidasyon) gibi bilişsel süreçlerde önemli görevleri bulunmaktadır (Davis, 1994; Izquierdo ve Medina, 1991; Izquierdo ve Medina, 1995). GABAerjik nörotransmisyonun bellek üzerindeki etkisini araştırmak üzere, GABA-A reseptör kompleksinin agonisti ve antagonisti olan pek çok kimyasal ile çeşitli öğrenme deneyleri yapılmış ve genel olarak agonist özellikli maddelerin bellek oluşumunu olumsuz yönde etkilerken, antagonist özellikli maddelerin bellek oluşumunu arttırdığı görülmüştür (Cruz-Morales ve ark., 1993; Izquierdo ve Lister, 1990; Medina, 1991; Rosat ve ark., 1992). Bununla birlikte, GABA'nın bellek üzerindeki etkilerinin, deneğin anksiyete şiddeti ile yakından ilişki gösterdiği rapor edilmiştir. GABA-A'nın zayıf inhibisyonunun belleği artırıcı yönde etki gösterdiği, oysa, bu reseptörün orta şiddetteki inhibisyonunun anksiyete şiddetinin yükselmesine ve bellek oluşumunun bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir (Kalueff ve Nutt, 1997; Venault ve ark., 1992). Diyabette ortaya çıkan GABAerjik disfonksiyonun, hayvanların anksiyete şiddetlerinin artmasına, dolayısı ile öğrenme bozukluklarına neden olması olası görünmektedir.

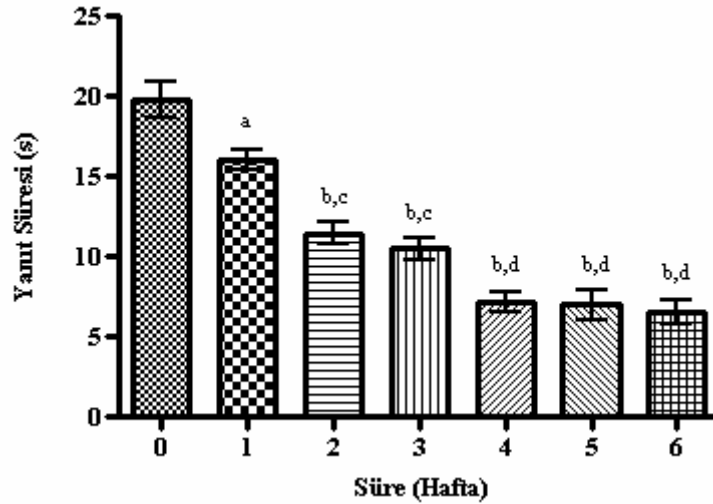
Diyabetik hayvanlarda GABAerjik disfonksiyon (Gomez ve ark., 2003; Kamei ve ark., 2001; Miyata ve ark., 2005; Miyata ve ark., 2006; Ramanathan ve ark., 1997) görüldüğü ve bu hayvanların anksiyete şiddetlerinin diyabetin oluşmasını izleyen ilk haftalarda anlamlı ölçüde yükseldiği bilinmektedir (Ahmad ve ark., 1989; Kamei ve ark., 2001; Ramanathan ve ark., 1998). Çalışmamızda, diyabetik hayvanlarda ilk haftalarda görülen öğrenme ve bellek bozukluklarının, ilk haftalarda yükselen anksiyete şiddetleri (Şekil 13, Şekil 14) ve GABAerjik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Ağrı ölçüm deneylerine ilişkin bulgular

Kuyruk sıkıştırma deneylerine ilişkin bulgular

Diyabet oluşturulmadan önce (0. hafta) ve oluşturulduktan sonra her hafta birer kez ağrı algıları ölçülen diyabetik hayvanların, kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma ve kuyruk çekme deneylerinde verdikleri yanıtların süreleri kaydedilmiştir.

Diyabetik hayvanların kuyruk sıkıştırma deneylerinde verdikleri yanıtların sürelerinin, diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftadan başlayarak azaldığı, ikinci ve üçüncü hafta ölçülen yanıt sürelerinin, birinci hafta ölçülen yanıt sürelerinden anlamlı ölçüde kısa olduğu görülmüştür. Söz konusu azalma, üçüncü haftadan sonra, dördüncü haftada da devam etmiş, ancak dördüncü haftadan sonra yanıt sürelerinde daha ileri düzeyde bir azalma olmamıştır (Şekil 19).



Şekil 19. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Kuyruk Sıkıştırma Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,05$, ^b $p<0,001$, Birinci Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0,01$, Üçüncü Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^d $p<0,01$, $n=7$

Diyabetik sıçanların kuyruk sıkıştırma deneyinde verdikleri yanıtların sürelerinin kısalması, bu hayvanların mekanik uyarıya karşı yanıtlarının arttığını (hiperaljezi) ortaya koymaktadır (Suzuki ve ark., 2002a). Bu bulguyu destekleyen çok sayıda rapor bulunmaktadır (Courteix ve ark., 1993; Daulhac ve ark., 2006; Dobretsov ve ark., 2003; Doğrul ve ark., 2004; Inkster ve ark., 2007; Li ve ark., 2005a, Li ve ark., 2005b; Romanovsky ve ark., 2004; Romanovsky ve ark., 2006). Diyabetin oluşmasını izleyen birinci (Chen ve Pan, 2002; Fox ve ark., 1999), ikinci (Khan ve ark., 2002), üçüncü (Daulhac ve ark., 2006), dördüncü (Li ve ark.,

2005a), beşinci (Uehara ve ark., 2004) ve altıncı haftalarda (Inkster ve ark., 2007; Li ve ark., 2005b) yapılan ölçümlerde, diyabetik hayvanların mekanik uyarıya yanıt sürelerinin anlamlı ölçüde azalmış olduğunu bildiren raporlar bulunmaktadır.

Diyabetik nöropatik ağrının, diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olan periferik nöropatiden kaynaklı olduğu kabul edilmektedir (Archer ve ark., 1983; Khan ve ark., 2002). Diyabetik nöropatik ağrının ortaya çıkmasında hem miyelinli A hem de miyelinsiz C duyuşal sinir liflerinin katkısı olduğu bilinmektedir. Ağrının ortaya çıkmasında miyelinsiz duyuşal C liflerinde, hiperaktivite oluşmasının etkili olduğunu ileri süren çalışmaların yanı sıra (Burchiel ve ark., 1985; Chen ve Levine, 2001), miyelinli A liflerinde de önemli yapısal değişiklikler olduğunu ve ağrının oluşumunda bu liflerin de önemli rol oynadığını bildiren raporlar da bulunmaktadır (Mizisin ve ark., 1998; Ochodnicka ve ark., 1995; Yagihashi ve ark., 1990; Weis ve ark., 1995). Duyuşal C lifleri, kapsaisin analogu resiniferatoksin ile uzun süreli duyuşsuzlaştırılan diyabetik hayvanların, ağrı yanıtlarının süreklilik göstermiş olması, bu yanıtın oluşumunun yalnızca duyuşal C lifleri ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Yapılan bu çalışmanın sonucunda, diyabetik hayvanlarda görülen mekanik hiperaljezinin, temel olarak duyuşal A liflerinin artmış spontan elektriksel aktivitesi ve azalmış aktivasyon eşiği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Khan ve ark., 2002; Ossipov ve ark., 1999).

Diyabette ortaya çıkan mekanik hiperaljezinin ve allodinanın kronik hiperglisemi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Kronik hipergliseminin, aldoz redüktaz enziminin ve poliol yolağının etkinliğinin artmış olması, ileri glikozillenme ürünlerinin oluşumu, yağ asitlerinin metabolizmalarında anormallikler ortaya çıkması gibi çeşitli biyokimyasal değişikliklere neden olduğu, bu değişikliklerin de primer duyuşal nöronların uyarılabilirliklerini arttırarak ağrıya neden olduğu bildirilmiştir (Ahlgren ve ark., 1992; Calcutt ve ark., 1994, Calcutt ve ark., 1996; Dobretsov ve ark., 2003; Wuarin-Bierman ve ark., 1987). Dorsal kök gangliyonuna (DRG) glukoz perfüzyonu yapılarak, bu alanda hiperglisemi oluşturulan sağlıklı hayvanlarda da mekanik hiperaljezinin görülmüş olması, diyabetik hayvanlarda görülen mekanik hiperaljezinin, hiperglisemi ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemiştir (Dobretsov ve ark., 2003).

Bununla birlikte, STZ-diyabetik hayvanlarda kan glukoz düzeyleri ile mekanik hiperaljezi yanıtlarının büyüklüğü arasında herhangi bir korelasyon saptanamamış olması (Dobretsov ve ark., 2003; Maneuf ve ark., 2004) ve diyabetik sıçanlarda aldoz redüktaz enzim inhibitörlerinin kullanılması ile sinirlerde sorbitol birikiminin önlenmesine rağmen, ağrının ortadan kalkmaması (Calcutt ve ark., 1996, Calcutt ve ark., 2004), bu hayvanlarda görülen mekanik hiperaljezinin, hipergliseminin yanı sıra insülin eksikliği ve insülin sinyallemedeki bozulma ile ilişkili olabileceği düşüncesine neden olmuştur (Romanovsky ve ark., 2006).

Deneysel diyabette, derideki mekanoseptörlerin duyarlılığının artmış olmasının (Dougherty ve Willis, 1991; Suzuki ve ark., 2002b), primer duyuşal nöronların uyarı eşiklerinin düşmüş olmasının (Suzuki ve ark., 2002a), spinal dorsal kök nöronlarının yüksek spontan aktivitesinin (Pertovaara ve ark., 2001), duyuşal C liflerindeki ektojik deşarjların (Burchiel ve ark., 1985; Chen ve Levine, 2001),

medulla spinalisde ağrı iletimini baskı altında tutan inhibitör mekanizmalarda zayıflamanın (Malcangio ve Tomlinson, 1998), glutamat, P maddesi ve kolesistokininin salımında görülen artışların (Chen ve Pan, 2002; Dougherty ve Willis, 1991; Kamei ve ark., 1994b; Kamei ve Zushida, 2001), DRG nöronlarında Ca^{+2} sinyallemede ve NO oluşumunda görülen artışın (Hall ve ark., 1995; Hall ve ark., 1997; Voitenko ve ark., 1999; Voitenko ve ark., 2000), periakvaduktal grey (PAG)'de NO sentezinde artışın (Jang ve ark., 2003), artmış proteinkinaz C aktivitesinin (Ahlgren ve ark., 1994), spinotalamik yolağın nöronlarında duyarlılık artışının ve genişlemiş reseptör alanların (Chen ve Pan, 2002; Dougherty ve Willis, 1991) diyabetik hayvanlarda mekanik hiperaljezi oluşumuna katkıda bulunduğunu ileri süren raporlar bulunmaktadır.

STZ-diyabetik sıçanların, SSRI ilaçların (Anjaneyulu ve Chopra, 2004), klonidinin (Bitar ve Pilcher, 1997) ve morfinin (Chen ve Pan, 2002) analjezik etkilerine karşı duyarlılıklarının, kontrol hayvanlarına göre daha az olduğu bildirilmiştir. Diyabetik hayvanlarda azalmış olan bu yanıtların, ağrının inhibitör sistemlerinden olan serotonerjik, noradrenerjik ve opioid nöronlarda ve ilgili reseptör mekanizmalarda oluşan yapısal ya da işlevsel aksamalar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İnhibitör mekanizmalardaki aksamaların hiperaljezi oluşumu ile ilişkili olabileceği açıktır. Diğer yandan, diyabette görülen mekanik hiperaljezinin tedavisinde, GABA reseptör agonistlerinin etkilerinin düşük olduğu, ancak NMDA reseptör antagonisti maddelerin etkinliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bilgilerden hareketle, diyabette görülen mekanik hiperaljezinin, medulla spinalisde inhibitör tonusunun zayıflaması ile birlikte spinal nöronların uyarılabilirliğindeki aşırı artış ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Malcangio ve Tomlinson, 1998; Wang ve ark., 2007).

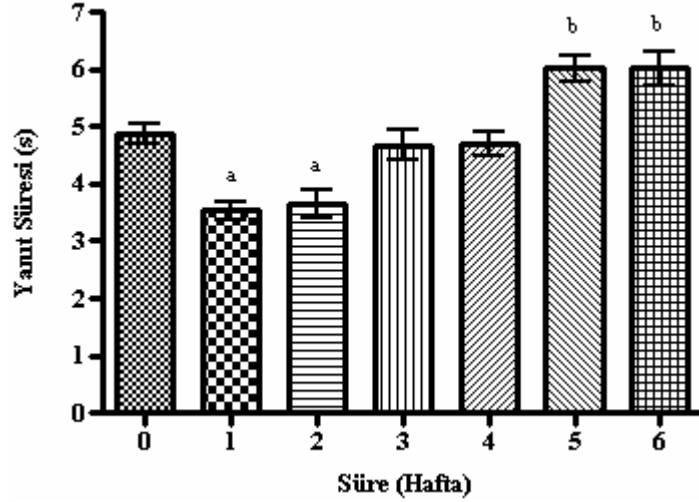
Çalışmamızda, diyabetik hayvanlarda görülen hiperaljezinin dördüncü haftaya kadar artış göstermesinin, kronik hiperglisemi ve insülin eksikliği sonucu, zaman içinde nöronal dokulardaki hasarın artmış olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dördüncü haftadan sonra diyabetik hayvanların mekanik uyarıya verdikleri yanıtların sürelerinde daha ileri düzeyde bir azalma görülmemiş olması, eksitator nöromedyatörlerin reseptörlerinde down-regulasyon oluşumu ya da inhibitör nöromedyatörlerin reseptörlerinde up-regulasyon oluşumu gibi bir takım endojen kompansatuvar mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. Öte yandan tüm deney süresi boyunca, insülin ile düzenli olarak tedavi edilen diyabetik hayvanların mekanik uyarıya verdikleri yanıt sürelerinin kontrol hayvanları ile aynı olması (**Şekil 31**), diyabetik hayvanlarda görülen mekanik hiperaljezinin, insülin eksikliği ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Kuyruk daldırma ve kuyruk çekme deneylerine ilişkin bulgular

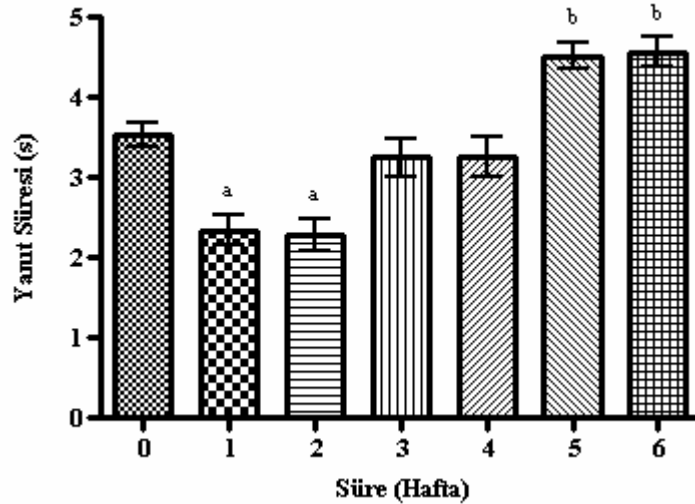
Diyabetik hayvanların kuyruk daldırma deneylerinde verdikleri yanıtların sürelerinin diyabetin oluşturulmasını izleyen birinci ve ikinci haftalarda anlamlı ölçüde azaldığı, üçüncü ve dördüncü haftalarda artış göstererek diyabet oluşturulmadan önceki seviyeye ulaştığı, beşinci ve altıncı haftalarda ise diyabetin oluşturulmasından önceki seviyeye göre anlamlı bir artış gösterdiği görülmüştür (**Şekil 20**).

Diyabetik hayvanların kuyruk çekme deneylerinde verdikleri yanıtların sürelerinin de kuyruk daldırma deneylerindeki benzer şekilde, diyabetin oluşturulmasını

izleyen birinci ve ikinci haftalarda anlamlı ölçüde azaldığı, üçüncü ve dördüncü haftalarda artış göstererek diyabet oluşturulmadan önceki seviyeye ulaştığı, beşinci ve altıncı haftalarda ise diyabetin oluşturulmasından önceki seviyeye göre anlamlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 21).



Şekil 20. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Kuyruk Daldırma Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,05$, $n=7$



Şekil 21. STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Kuyruk Çekme Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, 0. Haftaya Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,05$, $n=7$

Diyabetik hayvanların termal uyarıya yanıtlarının ölçüldüğü kuyruk çekme ve kuyruk daldırma deneylerinde verdikleri yanıtların sürelerindeki haftalık değişimlerin oldukça benzer olduğu görülmektedir (Şekil 20, Şekil 21).

Yapılan çalışmalarda, diyabetik hayvanlarda görülen mekanik hiperaljezi ile ilişkili olarak ortak bir görüş birliğine varılmış olmasına karşılık, bu hayvanların termal yanıt sürelerine ilişkin birbirleri ile çelişkili raporlar bulunmaktadır. Diyabetik hayvanlarda çeşitli diyabet sürelerinde, termal hiperaljezi (Courteix ve ark., 1993a; Forman ve ark., 1986; Lee ve McCarty, 1992; Ohsawa ve Kamei, 1999; Simon ve ark., 1981) ya da termal hipoaljezi (Apfel ve ark., 1994; Calcutt

ve ark., 2003; Chu ve Lin, 1986; Kotla ve ark., 1996) geliştiğini bildiren çalışmaların yanı sıra, bu hayvanların termal uyarıya verdikleri yanıtlarda her hangi bir değişiklik olmadığına (Chen ve Pan, 2002; Kamei ve ark., 1994b; Raz ve ark., 1988) hatta diyabetik hayvanların termal duyuların kaybolduğuna (Akunne ve Soliman, 1987; Ueno ve ark., 1996) ilişkin raporlar da bulunmaktadır. Diyabetik hayvanlar ile yapılan çeşitli çalışmalarda, oluşturulan diyabetin şiddetinin ve süresinin, uygulanan termal uyarının şiddetinin ve süresinin, cinsiyet ve tür farklılıklarının ağrı yanıtlarında farklılıklara neden olması olası görünmektedir.

Bununla birlikte, bizim çalışmamızın bulguları ile paralel olarak, STZ enjeksiyonunu izleyen birinci ve ikinci hafta yapılan ölçümlerde, diyabetik hayvanlarda termal hiperaljezi (Anjaneyulu ve Chopra, 2004; Gabra ve Sirois, 2004; Garba ve ark., 2005; İbironke ve ark., 2004; Kiguchi ve ark., 2004; Nozaki ve ark., 2005, Nozaki ve ark., 2006), diyabetin oluşturulmasını izleyen dördüncü haftadan sonra (Kotla ve ark., 1996), beşinci ve altıncı haftalar arasında da (Andriambelason ve ark., 2006) termal hipoaljezi geliştiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bunlara ek olarak, diyabetik sıçanlar ile yapılan bir başka çalışmada, STZ enjeksiyonunu izleyen birinci ve ikinci haftalarda hiperaljezik, daha sonraki haftalarda hipoaljezik yanıtlar elde edildiği bildirilmiştir (Kotla ve ark., 1996). Calcutt ve arkadaşları tarafından, diyabetik hayvanlarda STZ enjeksiyonundan dört hafta sonra hiperaljezi, sekiz hafta sonra ise hipoaljezi geliştiği ileri sürülmüştür (Calcutt ve ark., 2004).

Çalışmamızda diyabetin ilerleyen haftalarında termal uyarılara alınan yanıtlarda farklılık görülmüş olmasını çeşitli şekillerde yorumlamak olasıdır.

Bradikinin ve bradikinin reseptörlerinin diyabette görülen termal ağrı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, STZ enjeksiyonunu izleyen birinci haftada, diyabetik farelerde termal hiperaljezi görülürken, bradikinin B1 reseptörü olmayan diyabetik farelerde hiperaljezi görülmediği bildirilmiştir (Gabra ve ark., 2005). Diyabetik hayvanlarda bradikinin B1 reseptör antagonistlerinin termal hiperaljeziyi ortadan kaldırması, termal ağrı oluşumunda B1 reseptörlerinin önemini ortaya koymuştur (Gabra ve Sirois, 2003). STZ-diyabetik sıçanların duyuşal nöronların üzerinde bulunan bradikinin B1 reseptörlerinin up-regulasyona uğradığı, bu nöronların ucundan P maddesi, glutamat, CGRP, nörokinin A gibi nöromediatörlerin salımını arttırdığı ve bunun da hiperaljezi oluşumuna katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Couture ve ark., 2001). Diğer yandan, bradikininin, inisi inhibitör noradrenerjik nöronların üzerinde bulunan B2 reseptörleri aracılığı ile noradrenalinin salımını artırarak hipoaljeziye neden olduğu da bilinmektedir (Couture ve ark., 2001). Bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda diyabetik hayvanlarda ilk haftalarda görülen hiperaljezinin bradikinin B1, son iki haftada görülen hipoaljezinin ise bradikinin B2 reseptörleri aracılığı ile ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

Deneysel diyabet modellerinde, sinir büyüme faktörlerinin sentezlerinde (Fernyhough ve ark., 1994, Fernyhough ve ark., 1995) ve retrograd aksonal taşınımında (Jakobsen ve ark., 1981) görülen aksamaların, duyuşal DRG nöronların P maddesi ve CGRP gibi nöropeptitlerin sentezlerinde azalmalara yol açtığı bildirilmiştir (Apfel ve ark., 1994; Diemel ve ark., 1994; Tomlinson ve ark.,

1997). Diyabetin oluşturulmasını izleyen dördüncü, beşinci, altıncı haftalarda ve dördüncü ve altıncı haftalar arasında DRG’de P maddesinin ve CGRP miktarlarının düştüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Adeghate ve ark., 2006; Diemel ve ark., 1994; Rittenhouse ve ark., 1996, Troger ve ark., 1999). Troger ve arkadaşları tarafından yapılan ölçümlerde, CGRP miktarının ancak 5 haftalık diyabet süresinden sonra düştüğü rapor edilmiştir (Troger ve ark., 1999). Bir başka çalışmada, diyabetik farelerde medulla spinalisde P maddesi miktarlarında, diyabetin oluşmasını izleyen ikinci haftada artış, sekizinci haftada ise azalma görüldüğü bildirilmiştir (Kamei ve ark., 1991). Diyabetin ilerleyen haftalarında, ağrı iletiminin önemli nöromedyatörlerinden olan CGRP’nin ve P maddesinin miktarlarının azalmış olması, çalışmamızda hiperaljeziden hipotaljeziye doğru görülen geçişin, CGRP ve P maddelerinin miktarlarındaki değişiklik ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetin oluşturulmasını izleyen onikinci haftada DRG’deki duyuşal nöronlarda proteinkinaz C aktivitesinin azaldığı ve bu nöronlarda ileti hızının yavaşladığı bildirilmiştir (Uehara ve ark., 2004). Oysa, diyabetin oluşturulmasını izleyen ilk haftalarda primer duyuşal nöronlarda proteinkinaz C aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir (Kamei ve Zushida, 2001; Ohsawa ve Kamei, 1999). Diyabet tablosu ilerledikçe azalan proteinkinaz C miktarlarının ve buna bağılı olarak sinir iletim hızlarında görülen azalmanın, çalışmamızda ilk haftalarda görülen hiperaljezi ve son haftalarda gözlenen hipotaljezi ile ilişkili olması olasıdır.

STZ-diyabetik hayvanlarda duyuşal nöronlarda Ca^{+2} homeostazında görülen anormalliklerin, bu hayvanların ağrıya karşı duyarlılıklarında değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (Hall ve ark., 1995; Kamei ve ark., 2000; Ohsawa ve Kamei, 1999). Diyabetin oluşturulmasını izleyen dördüncü haftada, diyabetik hayvanların DRG’lerindeki nosiseptif nöronlarının sitoplazmalarında ölçülen serbest Ca^{+2} miktarlarında değişiklik görülmediği (Voitenko ve ark., 1999; Voitenko ve ark., 2000) ancak altıncı hafta yapılan ölçümlerde, söz konusu serbest Ca^{+2} miktarlarında artış görüldüğü bildirilmiştir (Kruglikov ve ark., 2004). STZ-diyabetik hayvanlarda, endoplazmik retikulum (ER) zarında bulunan Ca^{+2} -ATPaz pompasında oluşan disfonksiyon nedeniyle, sitozole salınan Ca^{+2} iyonlarının ER lümenine geri taşınımında azalmalar görüldüğü, bu nedenle sitozolik Ca^{+2} düzeyinin yüksek kaldığı rapor edilmiştir (Kruglikov ve ark., 2004). Çalışmamızda, diyabetik hayvanların verdiği termal hipotaljezik yanıtların, dördüncü haftadan sonra ortaya çıkmış olmasının, Ca^{+2} iyonlarının homeostazında görülen bu değişiklik ile ilgili olabileceği ileri sürülebilir.

Ayrıca, diyabetik hayvanlarda, termal uyarıyı ileten duyuşal nöronlarda ortaya çıkan yapısal dejenerasyonun, oluşan nörokimyasal değişikliklere göre daha uzun zaman aldığı bilinmektedir. Örneğin, diyabetik sıçanlarda, duyuşal nöronlardaki yapısal bozulmaların, STZ enjeksiyonunu izleyen kırkinci günden sonra başladığı (Andriambelosen ve ark., 2006), nöron rejeneasyonunun ise beş haftada bozulduğu (Ekstrom ve Tomlinson, 1989) bildirilmiştir. Diyabet ilerledikçe duyuşal C liflerinde görülen yapısal dejenerasyonların (Kapur, 2003) ağrı iletimini yavaşlatarak, hipotaljezi oluşumuna katkıda bulunması da olası görünmektedir.

STZ-diyabetik sıçanların mekanik ve termal uyarılara verdikleri yanıtlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, bu çalışmanın ilk iki haftasında, diyabetik

hayvanların, hem mekanik hem de termal uyarılara karşı hiperaljezi gösterdiği görülmektedir. Her iki uyarı ile oluşan hiperaljezinin önceki paragraflarda söz edilen çeşitli mekanizmalar ile oluşmuş olması mümkündür. Ancak, ikinci haftadan sonra, diyabetik hayvanların mekanik ve termal uyarılara verdikleri yanıtların farklılaştığı görülmektedir. Son dört haftada, mekanik uyarı ile oluşan hiperaljezi süreklilik gösterirken, termal uyarı ile oluşan yanıtlarda farklılıklar oluşmuştur. Diyabetin üçüncü ve dördüncü haftasında, diyabetik hayvanların termal uyarıya verdikleri yanıt değişkenlik göstermezken, beşinci ve altıncı haftalarda termal hipoaljezi geliştiği görülmüştür.

İlerleyen haftalarda diyabetik hayvanların mekanik uyarıya verdikleri hiperaljezik yanıt sürerken, termal uyarıya verdikleri yanıtlarının değişiklik göstermesi dikkat çekicidir. Mekanik uyarı ile oluşan ağrının esas olarak miyelinli A β ve A δ duyusal lifler ile taşındığı, termal uyarı ile oluşan ağrının ise esas olarak miyelinsiz C lifleri ile taşındığı bilinmektedir (Khan ve ark., 2002; Ossipov ve ark., 1999). Primer duyusal C liflerinin, miyelin kılıf taşımamaları nedeniyle, miyelinli duyusal liflere göre daha korunmasız oldukları ve diyabetin neden olduğu metabolik değişikliklerden daha önce etkilendikleri bildirilmiştir (Kapur, 2003). C liflerinde meydana gelen yapısal bozulmaların, bu liflerin uyarıyı iletim süreçlerini bozarak termal hipoaljeziye neden olması olası görünmektedir. Diğer yandan, diyabetik hayvanlarda, dört-beş haftalık diyabet sürelerinde spinotalamik yolaktaki nöronların mekanik uyarıya karşı aşırı uyarılabilirlik gösterdikleri halde termal uyarıya karşı duyarlılık artışı göstermedikleri ortaya konulmuştur (Chen ve Pan, 2002). Bu bilgilerin ışığında, diyabetik hayvanların mekanik ve termal uyarıya verdikleri farklı yanıtların, bu uyarıları taşıyan duyusal liflerin yapılarında ya da işlevlerinde görülen değişiklikler ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik hayvanlarda, diyabetin başlamasını izleyen haftalar içerisinde miyelinsiz C liflerinde kayıplar olduğu ve deaferentasyon görüldüğü bilinmektedir (Kapur ve ark., 2003) Diyabette C liflerinin kaybı ile birlikte, A β liflerinin dallanarak C lifleri ile patolojik sinaptik bağlantılar yaptığı bildirilmiştir (Woolf ve ark., 1995). Bu yeni oluşan sinapslardan eksitator nörotransmitterlerin salındığı rapor edilmiştir. Bu bağlantılar nedeniyle, normal koşullarda dokunma duyusunu ileten ama ağrı ile ilişkili olmayan A β liflerinin, ağrı duyusu ilişkili hale geldiği ve diyabetik canlıda hafif bir dokunmanın ağrı oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Kapur ve ark., 2003). Diyabette, A β liflerinin ağrı ile ilişkilenebilmesi bu çalışmadaki mekanik hiperaljezik yanıtlar ile uyum gösterirken, zaman içinde C liflerinde görülen deaferentasyon da termal hiperaljezik yanıtların, haftalar içerisinde artarak hipoaljeziye dönüşümüne açıklık getirebilecek özelliktedir.

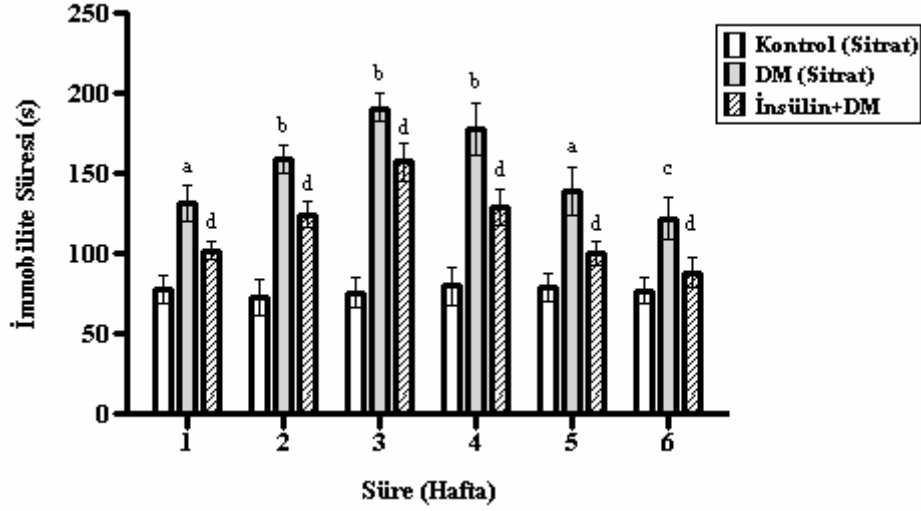
İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik Sıçanların Metabolik Kafes Ölçümlerine ve Davranış Deneylerine İlişkin Bulgular

İnsülin tedavili STZ-diyabetik sıçanların metabolik kafes ölçümlerine ilişkin bulgular

İnsülin tedavili STZ-diyabetik sıçanların kan glukoz değerlerine, metabolik kafes ölçümlerine ve vücut ağırlıklarına ilişkin bulgular, STZ-diyabetik sıçanların kan glukoz değerlerine, metabolik kafes ölçümlerine ve vücut ağırlıklarına ilişkin bulgular ile birlikte sunulduğu ve tartışıldığı için (s.47-53), burada tekrar değinilmeyecektir.

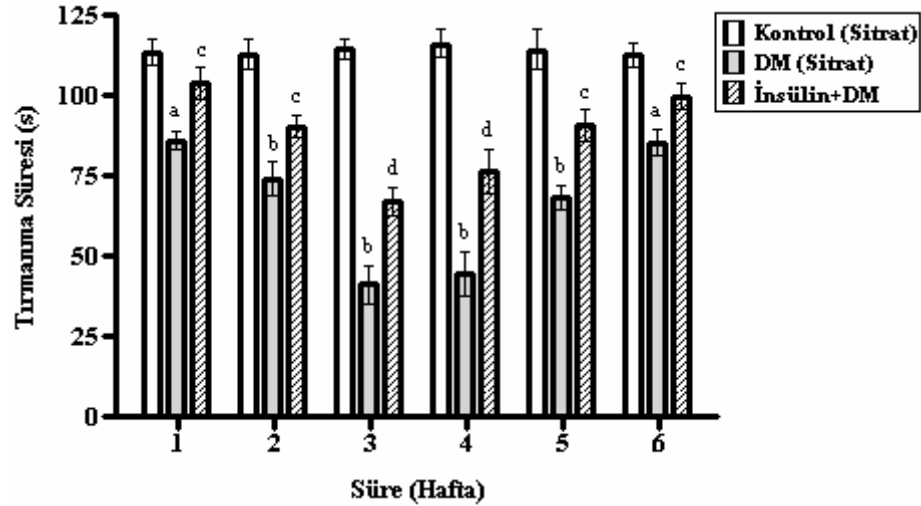
Yüzme deneylerine ilişkin bulgular

Altı hafta süresince her gün düzenli olarak insülin ile tedavi edilen STZ-diyabetik hayvanların immobilité sürelerinin, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlara oranla anlamlı ölçüde kısaldığı görülmüştür. Ancak, insülin tedavisi immobilité sürelerini, sağlıklı hayvanlardaki değerlere ulaştırınamamıştır (Şekil 22).



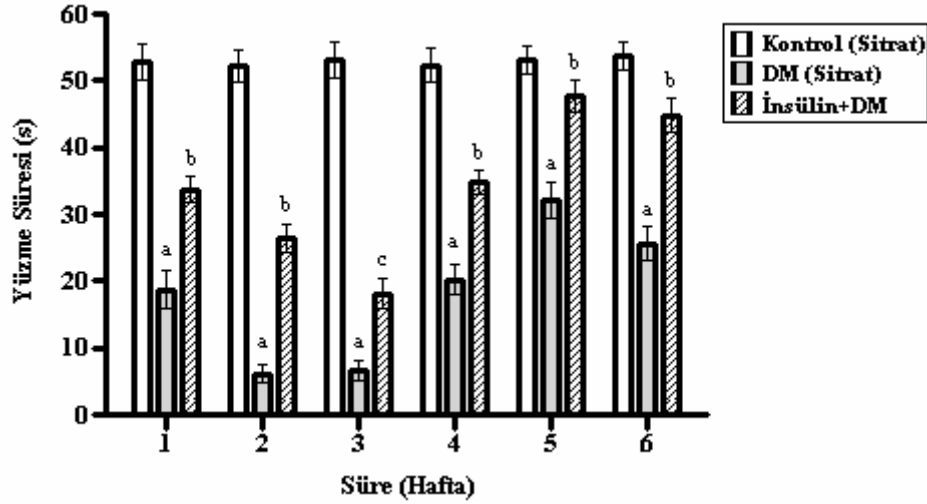
Şekil 22. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının İmmobilité Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,01$, ^b $p < 0,001$, ^c $p < 0,05$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^d $p < 0,05$, $n=7$

Altı hafta süresince her gün düzenli olarak insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların tırmanma sürelerinin, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlara oranla anlamlı ölçüde uzadığı görülmüştür. Ancak, insülin tedavisi tırmanma sürelerini, sağlıklı hayvanlardaki değerlere ulaştırınamamıştır (Şekil 23).



Şekil 23. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Tırmanma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,01$, ^b $p < 0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^c $p < 0,05$, ^d $p < 0,01$, $n=7$

Altı hafta süresince her gün düzenli olarak insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların yüzme sürelerinin, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlara oranla, anlamlı ölçüde uzadığı görülmüştür. İnsülin tedavisi diyabetik hayvanların yüzme sürelerini de sağlıklı hayvanlardaki değerlere ulaştıramamıştır (Şekil 24).



Şekil 24. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Yüzme Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p < 0,001$, ^c $p < 0,01$, $n=7$

Bu çalışmada, insülin tedavisinin diyabetik hayvanlardaki depresyon benzeri davranışları anlamlı ölçüde tedavi etmiş olması, insülin eksikliğinin, diyabetik hayvanlarda depresyon benzeri davranışların ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır.

İnsülinin, MSS'deki monoaminler ile ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. İnsülin (*i.p*) uygulanan sıçanların beyinlerinde serotonin miktarlarının yükseldiği (MacKenzie ve Trulson, 1978), sıçanlara *i.p* insülin uygulamasının, beynin limbik merkezlerinde noradrenalin ve serotonin miktarlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Berggren ve ark., 1983). Bir başka çalışmada da sistemik ya da *i.c.v* insülin uygulamasının hipotalamusta doza bağımlı olarak dopamin, noradrenalin ve adrenalın miktarlarında artışa neden olduğu rapor edilmiştir (McCaleb ve ark., 1979; Sauter ve ark., 1983). Nöronal insülin reseptörlerinin, monoaminlerin presinaptik nörona geri-alımlarını düzenleyici rol oynadığı bildirilmiştir (Saller ve Chiodo, 1980). Diğer yandan, yetişkin sıçan beyninden hazırlanmış sinaptozomlarda, noradrenalinin geri-alımının insülin tarafından doza bağımlı şekilde inhibe edildiği bildirilmiştir (Raizada ve ark., 1988). İnsülinin çok düşük dozlarda bile, noradrenalinin geri-alımını özgül olarak inhibe ettiği, noradrenalinin sinaptik aralıktaki inaktivasyonunu azalttığı ve noradrenerjik nöronların insülinin söz konusu nöromodülasyonuna son derece duyarlı oldukları rapor edilmiştir (Boyd ve ark., 1985). Noradrenalin geri-alımı üzerindeki bu etkinin mekanizmasını araştırmak üzere yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar sonucunda, sıçanlara *i.c.v* yolla uygulanan insülinin hipotalamusta, noradrenerjik nöronların üzerine direk etki göstererek, noradrenalin taşıyıcı proteinin sentezini ve işlevini azalttığı ve böylece sinaptik aralıktaki noradrenalin konsantrasyonlarını arttırdığı ileri sürülmüştür

(Figlewicz ve ark., 1993a; Figlewicz ve ark., 1993b). İnsülin (*i.v*) uygulamasının insanlarda da, MSS'de noradrenalin miktarlarında artışına neden olduğu bildirilmiştir (Watson ve ark., 2006).

Diyabetik hayvanlar ile yapılan çalışmalardan elde edilmiş olan veriler de benzer niteliktedir. Diyabetik hayvanlarda hipotalamik monoaminlerin düzeylerinde ve metabolizmalarında görülen değişikliklerin, hipergliseminin yanı sıra, serum insülin düzeyleri ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Gotoh ve ark., 2006). STZ-diyabetik hayvanlarda, hipotalamusta serotonin ve katekolamin miktarlarının azaldığı ve insülin tedavisinin bu nörotransmitterlerin miktarlarını yükselttiği bildirilmiştir (Chu ve ark., 1986). Diyabetik hayvanlarda diyetle alınan aminoasit miktarının, beyindeki serotonin sentezi üzerindeki etkisini elimine etmek üzere, değişik yem grupları ile beslenen diyabetik sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, insülin uygulamasının farklı yemleri yiyen tüm gruplarda, beyinde serotonin miktarının artışına neden olduğu belirlenmiştir (MacKenzie ve Trulson, 1978). İnsülin tedavisinin, diyabetik hayvanlarda hipotalamusta azalmış olan serotonin miktarını yükselttiği ve insülinin kesilmesinin kronik hiperglisemili diyabetik sıçanlarda frontal kortekste serotonin turnoverını azalttığı rapor edilmiştir (Bellush ve Reid, 1991a). İnsülin tedavisinin diyabetik hayvanlarda bozulmuş olan monoamin transmisyonunu kısmen ya da tamamen düzelttiğine ilişkin çok sayıda rapor bulunmaktadır (Ahmad ve Merali, 1987; Barber ve ark., 2003; Biessels ve ark., 1999; Kwok ve Juorio, 1986; Ohtani ve ark., 1997, Romanovsky ve ark., 2006; Steger ve Kienast, 1990; Trulson ve Himmel, 1985).

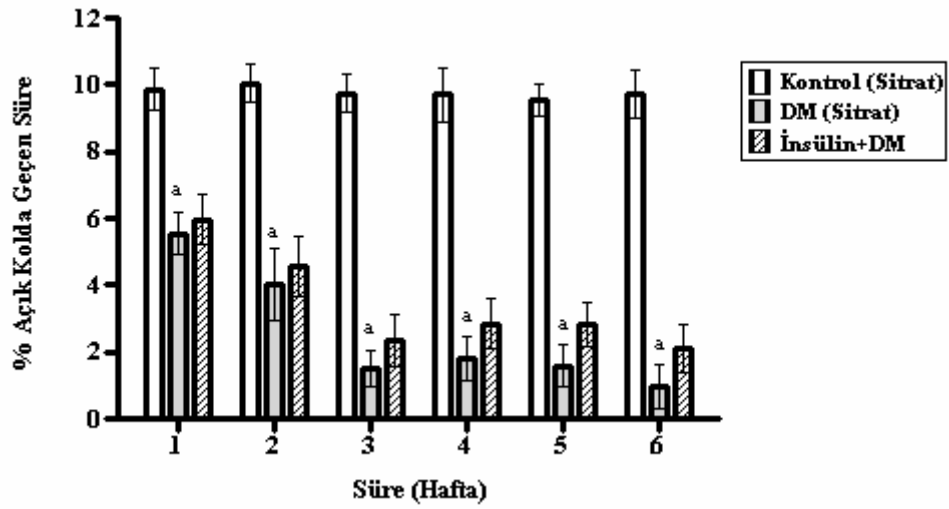
Bu çalışmada, insülin tedavisinin diyabetik hayvanların kan glukoz düzeyleri, beslenme ve enerji alımları, vücut ağırlıkları, genel sağlık durumları üzerinde tedavi edici etkisi ortaya konulmakla birlikte, insülinin, diyabetik hayvanlarda gelişen periferik nöropatiyi ve nöropati ile ilişkili kronik ağrıyı da tedavi ettiği gösterilmiştir. İnsülin tedavisinin diyabetik hayvanlar üzerindeki bu olumlu etkilerinin de bu hayvanların artmış olan depresyon şiddetlerinin azalmasına katkıda bulunduğu inanılmaktadır.

Bu araştırmada, insülin tedavisinin, diyabetik hayvanlarda artmış olan depresyon şiddetini azaltmakla beraber, kontrol hayvanlarının durumuna getiremediği görülmektedir. İnsülinin, diyabetik sıçanların beyinlerinde miktarları ve işlevleri değişmiş olan monoaminlerin miktarı üzerine etkilerini araştıran çalışmalar incelendiğinde, dışarıdan uygulanan insülinin beyin monoaminlerinin ya da onların öncülerinin miktarlarını düzeltici etkilerinin uzun sürmediği, uygulanan insülinin etkisi geçtikten sonra, monoamin miktarlarının eski düzeylerine geri döndüğü bildirilmiştir. Örneğin sıçanlar ile yapılan bir araştırmada, hipotalamusta 3,4-dihidroksifeniletanlikol miktarlarının noradrenalin miktarlarına oranının, insülin uygulamasından on dakika sonra azaldığı, ancak otuzuncu ve kırkbeşinci dakikalarda, tekrar yükselerek başlangıç değerinin bile üzerine çıktığı görülmüştür. Aynı çalışmada, hipotalamik nöronlarda akut insülin uygulamasını takiben 5-hidroksiindolasetik asit/serotonin miktarlarının 10 dakika süre ile azaldığı görülmüştür (Smythe ve ark., 1985). Bir başka çalışmada ise, insülinin hipotalamik noradrenalin miktarında oluşturduğu değişikliklerin de altı saat içinde ortadan kalktığı bildirilmiştir (Kwok ve Juorio, 1988). Ayrıca, insülin (*i.p*) uygulanan STZ-diyabetli sıçanlarda, striatumdaki triptofan miktarlarının ilk iki saat içerisinde yükseldiği ancak altıncı saate düştüğü; serotonin miktarlarının ilk

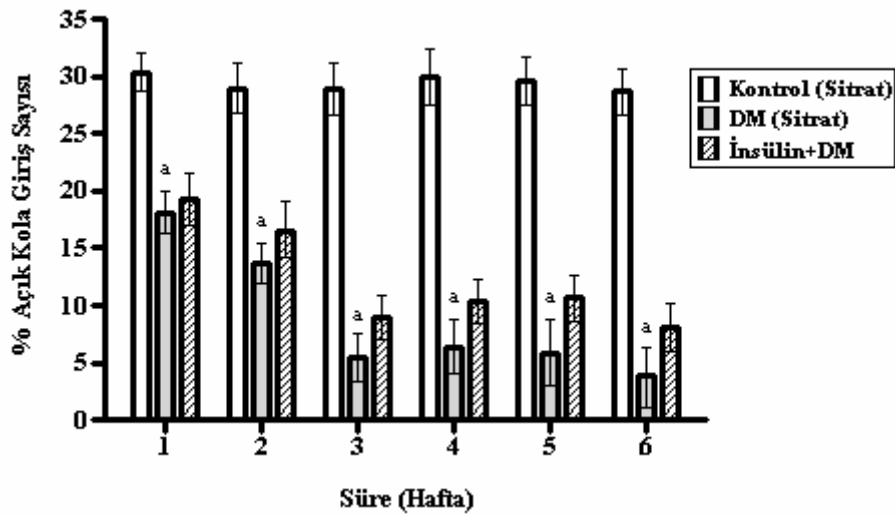
altı saat içerisinde arttığı, daha sonra azaldığı bildirilmiştir (Kwok ve Juorio, 1987). Bu çalışmalardan elde edilen veriler, dışarıdan uygulanan insülinin, beyin monoaminleri üzerindeki etkisinin sürekli olmadığını ortaya koymaktadır. Bu çalışmada insülinin diyabetik hayvanlardaki depresyon şiddetlerini tam olarak tedavi edememiş olmasının, ekzojen insülin tedavisinin beyin monoaminlerinin miktarları üzerinde gösterdiği düzenleyici etkinin süreklilik gösterememesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yükseltilmiş labirent deneylerine ilişkin bulgular

Altı hafta süresince düzenli olarak insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların açık kolda geçirdikleri sürenin (Şekil 25) ve açık kola giriş sayılarının (Şekil 26) yüzdelerinin, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlara göre anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir.



Şekil 25. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Açık Kolda Kalma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, $n=7$



Şekil 26. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Açık Kola Giriş Sayılarının Haftalara Göre Değişimi, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, $n=7$

Bu çalışmada, diyabetik hayvanlarda artmış olan anksiyete şiddetinin, insülin tedavisi ile düzelmediği görülmüştür.

İnsülin uygulamasının beyinde, özellikle hipotalamusta noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyonu güçlendirdiği rapor edilmiştir (Berggren ve ark., 1983; Boyd ve ark., 1985; Figlewicz ve ark., 1993a; Figlewicz ve ark., 1993b; Raizada ve ark., 1988; Saller ve Chiodo, 1980; Sauter ve ark., 1983). İnsülinin, diyabetik hayvanlarda da benzer şekilde davrandığı ve beyinde monoamin transmisyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (Ahmad ve Merali, 1987; Barber ve ark., 2003; Bellush ve Reid, 1991a; Biessels ve ark., 1999; Chu ve ark., 1986; MacKenzie ve Trulson, 1978; Ohtani ve ark., 1997; Romanovsky ve ark., 2006). Beyinde artmış olan serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyonun, hayvanlarda görülen yüksek anksiyete şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Chopin ve Briley, 1987; Soderpalm ve Engel, 1990). Bununla birlikte, insülinin beyin monoaminleri üzerindeki bu etkilerinin sürekli olmadığından daha önce de söz edilmiştir (s.77-78) (Kwok ve Juorio, 1987; Kwok ve Juorio, 1988; Smythe ve ark., 1985).

Diğer yandan, yetişkin sıçan beyninin çeşitli bölgelerinden hazırlanmış olan sinaptozomlarda, GABA geri-alımının insülin tarafından doza bağımlı şekilde uyarıldığı bildirilmiştir (Rhoads ve ark., 1984). İnsülinin, oksidatif stres ve diyabet koşullarında GABA geri-alımını arttırıcı etkisini, GABA'nın taşıyıcı proteini üzerindeki doğrudan etkisi ile gösterdiği ileri sürülmüştür (Duarte ve ark., 2004). Beyinde GABAerjik nörotransmisyonun zayıflamasının da anksiyete şiddetinin artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Stres ve anksiyete yanıtlarının ortaya çıkmasında HHA yolağın aktivasyonun da önemli rol oynadığı bilinmektedir (Pihoker ve Nemeroff, 1993). Ventromedial ve dorsomedial hipotalamusun, kan glukoz düzeylerindeki değişiklikleri algılayarak, kompensatuvar mekanizmaları harekete geçirdiği bilinmektedir (Borg ve ark., 1999; Evans ve ark., 2004). İnsülin enjeksiyonunun ardından hipoglisemik koşullar oluştuğunda, bu bölgelerden alınan bilgiler, paraventriküler çekirdeğe iletilmekte ve HHA yolağı aktive olmaktadır (Daniels ve Espiner, 1975). İnsülin ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda, günlük enjeksiyonlar sonrasında kan glukozunda ortaya çıkan ani değişikliğin, hipotalamusta noradrenalin miktarlarını yükselttiği (Beverly ve ark., 2001) ve HHA yolağı aktive ettiği, hipotalamusta CRH sentezini ve salımını (Chan ve ark., 2005; Suda ve ark., 1988) ve hipofizde de POMK mRNA'larının sentezlerini ve dolayısıyla ACTH miktarını arttırdığı bildirilmiştir (Chan ve ark., 2005). ACTH'nin insanlarda kortizolün, kemirgenlerde ise kortikosteronun adrenal korteksten salımını uyardığı bilinmektedir (De Kloet ve ark., 1998). Kan glukozunda, insülin tedavisine bağlı olarak görülen değişimin diyabetik hayvanlarda stres hormonlarının artışına sebep olması, bu çalışmada, diyabetik hayvanların anksiyete şiddetinin insülin tedavisi ile düzelememesini açıklayıcı özellik göstermektedir.

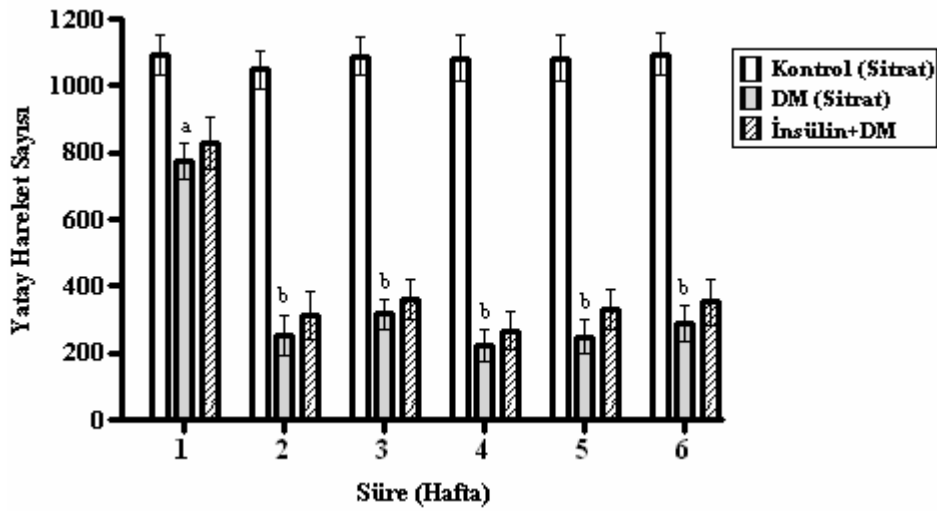
Diyabetik hayvanlara insülin uygulanmasının anksiyete üzerindeki bu olumsuz etkilerine karşılık, insülin tedavisinin diyabetik hayvanların kan glukoz düzeyleri, beslenme ve enerji alımları, vücut ağırlıkları, genel sağlık durumları ve yükselmiş ağrı algıları üzerindeki tedavi edici etkilerinin ve insülin tedavisi sırasında oluşan hipoglisemik epizodların hipotalamusta GABA sentezini arttırıcı yöndeki

etkilerinin (Beverly ve ark., 2001), bu hayvanlarda anksiyete şiddetinin daha da artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

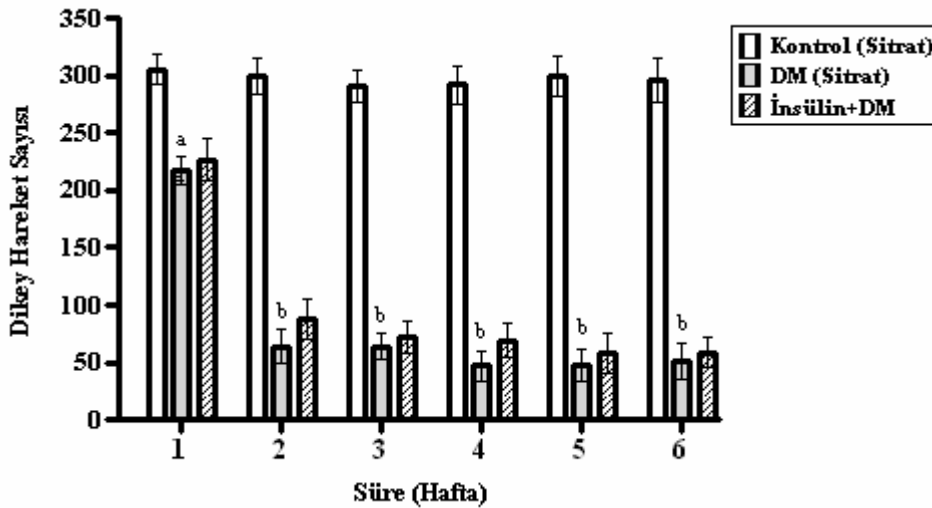
Diğer yandan, insülin tedavili diyabetik hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinin düşük olmasının (Şekil 27, Şekil 28), bu hayvanların keşif davranışlarında görülen azalma ile ilişkili olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular

Altı hafta süresince her gün düzenli olarak insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların yatay (Şekil 27) ve dikey (Şekil 28) yöndeki hareket sayılarında, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür.



Şekil 27. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvanların Yatay Hareket Sayılarının Haftalara Göre Değişimi, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,001$, $n=7$



Şekil 28. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvanların Dikey Hareket Sayılarının Haftalara Göre Değişimi, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,001$, $n=7$

Bu çalışmada, insülin tedavisinin diyabetik hayvanlarda azalmış olan spontan lokomotor aktivite düzeylerini düzeltemediği görülmektedir. Bu sonuca paralel olmak üzere, insülin uygulamasının, sağlıklı sıçanlarda striatumda dopamin turnoverının azalmasına neden olduğu (Berggren ve ark., 1983) ve diyabetik sıçanların beyinlerinde azalmış olan striatal dopamin turnoverını düzeltemediği (Bellush ve Reid, 1991b) bildirilmiştir. Ayrıca, *i.c.v* yol ile kronik insülin uygulamasının lokomotor aktivitenin düzenlenmesi ile ilişkili ana merkezlerden olan substantia nigra pars kompakta'da dopamin taşıyıcı proteinin mRNA'sını anlamlı ölçüde arttırdığı, dolayısıyla sinaptik aralıktaki dopamin konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir (Figlewicz ve ark., 1994). Diyabetik sıçanların striatularında yapılan ölçümlerde, insülin uygulamasının, striatumda zayıflamış olan serotonin turnoverını hızlandığı ve striatal serotonin miktarlarının arttığı bildirilmiştir (Kwok ve Juorio, 1987). Striatumda dopaminerjik nörotransmisyonu baskı tutan serotenerjik sistemin etkinliğinin artmış olmasının da bu alanda dopaminerjik nörotransmisyonun zayıflamasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Bu sonuçlar ile paralel olarak, STZ-diyabetik hayvanlarda insülinin tedavisinin azalmış olan fiziksel aktiviteyi düzeltemediği bildirilmiştir (Howarth ve ark., 2006). Spontan diyabetik hayvanlar ile yapılan deneylerden elde edilen sonuçlar da bu bulguları destekler özelliktedir. Genel olarak, insülin tedavisinin, spontan diyabetik sıçanların lokomotor aktivite değerlerini kontrol hayvanlarının düzeyine ulaştıramadığı bildirilmiştir (Merali ve ark., 1988).

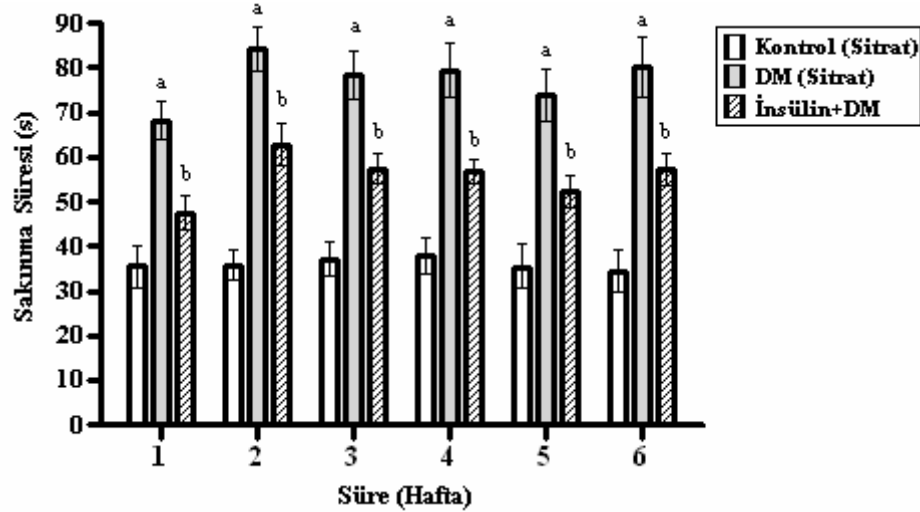
Diğer yandan, aktivite kafesi ölçümlerinde, diyabetik hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinde görülen değişiklikler, anksiyete şiddetleri ile de ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada, insülinin diyabetik hayvanlarda yükselmiş olan anksiyete şiddetini de normale döndürememiş olduğu görülmektedir (**Şekil 25**, **Şekil 26**). Dolayısıyla, hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinde görülen azalmaların, insülin tedavisine karşın yüksek kalmış olan anksiyete şiddeti ile ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular

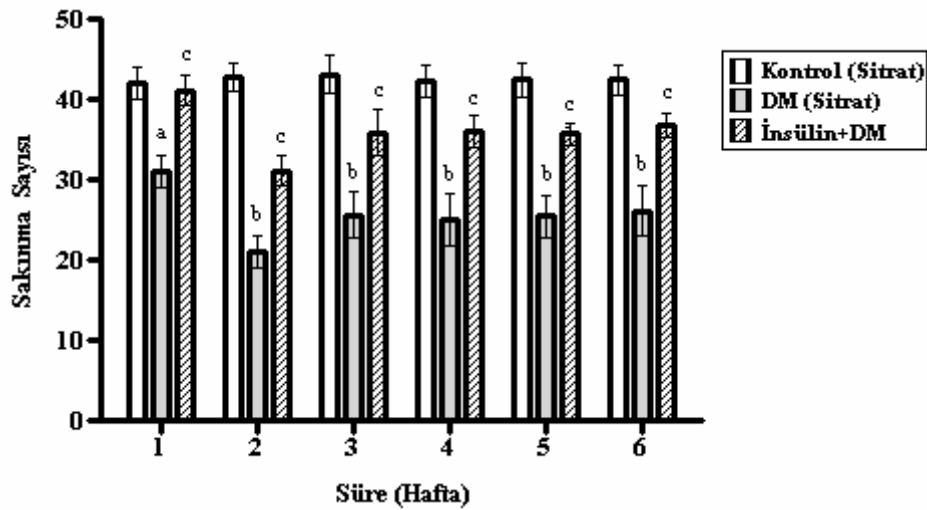
Altı hafta süresince her gün düzenli olarak insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların koşullu uyarandan sakınma sürelerinin, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlara oranla, anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Ancak, insülin tedavisi diyabetik hayvanların uzamış olan sakınma sürelerini, sağlıklı hayvanlardaki değerlere ulaştıramamıştır (**Şekil 29**).

Altı hafta süresince her gün düzenli olarak insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların koşullu uyarandan sakınma sayılarının ise, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlara oranla, anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür. Ancak, insülin tedavisi birinci haftanın dışında, diyabetik hayvanlarda azalmış olan sakınma sayılarını, sağlıklı hayvanlardaki değerlere ulaştıramamıştır (**Şekil 30**).

Bu çalışmada, insülin tedavisinin diyabetik hayvanlarda bozulmuş olan öğrenme ve bellek parametrelerini, anlamlı ölçüde düzelttiği görülmüştür. İnsülin tedavisinin STZ-diyabetik sıçanlarda bozulmuş olan öğrenme ve bellek yeteneklerini düzeltici etkisinden yola çıkarak, diyabetik sıçanlarda öğrenme ve bellek bozukluklarının ortaya çıkmasının bu hayvanlardaki insülin eksikliği ile ilişkili olduğu ileri sürülebilir.



Şekil 29. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvanların Toplam Sakınma Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,05$, $n=7$



Şekil 30. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvanların Toplam Sakınma Sayılarının Haftalara Göre Değişimi, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,05$, ^b $p<0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0,05$, $n=7$

Beyinde hipokampus ve korteks gibi alanlarda insülinin ve insülin reseptörlerinin varlığından yola çıkılarak yapılan araştırmalar, insülinin insanlarda ve deney hayvanlarında bellek artırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur (Dou ve ark., 2005; Frolich ve ark., 1998; Moosavi ve ark., 2007; Tang ve ark., 2007; Zhao ve ark., 1999). Nörodejeneratif hastalıklar olan Alzheimer ve Parkinson'da, hastaların beyinlerinde insülin reseptörlerinin sentezinin azaldığının bildirilmiş olması (Frolich ve ark., 1998; Frolich ve ark., 1999), insülinin bellek üzerindeki olumlu etkilerinin bir başka göstergesidir. Öğrenme sırasında insülinin, kendi reseptörüne bağlanarak bu reseptörü etkinleştirdiği bilinmektedir. Aktive olmuş insülin reseptörünün öğrenme ve bellek üzerindeki olumlu etkilerini birden fazla mekanizma ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir. İnsülin reseptöründeki aktivasyonun, sinapslardaki NMDA reseptörlerinin yoğunluğunu (Skeberdis ve

ark., 2001), NMDA reseptörlerinin 2A ve 2B alt birimlerinde tirozin fosforilasyonunu (Christie ve ark., 1999), hücre içine Ca^{+2} girişini arttırdığı ve uzun dönem potansiyelizasyonun oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. İnsülin, glutaminerjik sinapsların gücünün düzenlenmesinde önemli görevi bulunan AMPA reseptörlerinin internalizasyonunu sağlayarak da öğrenme ve bellek süreçlerini etkilemektedir (Zhao ve ark., 2004).

Ayrıca, insülin reseptörlerinin GABAerjik nörotransmisyonu düzenlediği; bu reseptörlerin aktivasyonunun, GABA-A reseptörlerinin postsinaptik membrana taşınımına neden olduğu rapor edilmiştir. GABAerjik nöronların sinapstaki eksitator uyarıyı algıladığı ve sinaptik gücü düzenlemek ile görevli olduğu bildirilmiştir (Wan ve ark., 1997). Sinaptik plastisitenin eksitator ve inhibitör nöronların birlikte çalışması ile düzenlenmesinin, hipokampusta belleğin oluşturulması ve anımsamanın gerçekleşmesini sağlayan temel süreçler olduğu, insülinin bu süreçleri modüle ettiği kabul edilmektedir (Paulsen ve Moser, 1998).

Öğrenme deneylerinden kısa bir süre sonra, hipokampal sinapslarda bir insülin reseptörü substratı olan IRS-1'in miktarının arttığı belirlenmesi üzerine, IRS-1'in bellek oluşumunun erken dönemlerine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Zhao ve ark., 2004). IRS-1 tarafından aktive edilen PI3K'nın da öğrenme ve bellek oluşumu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Daw ve ark., 2002; Lin ve ark., 2001). İnsülinin, IRS-1 üzerinden, PI3K, inozitolfosfat bağımlı kinaz (PKB), proteinkinaz B/Akt yolağını etkinleştirmesi sonucu, endotelial NOS enziminin aktive olduğu ve NO üretiminin gerçekleştiği rapor edilmiştir (Montagnani ve ark., 2002; Zeng ve ark., 2000). NO'nun presinaptik nörondan eksitator nörotransmitter salımını artırarak, hipokampusta ve striatumda, öğrenme süreçlerinde ve sinaptik plastisitede rol oynadığı bildirilmiştir (Arancio ve ark., 1996; Doreulee ve ark., 2003; O'Dell ve ark., 1994; Rickard ve ark., 1999).

İnsülinin prefrontal kortekste, muskarinik reseptörler ile etkileşerek, GABAerjik nöronların aktivitesini modüle ettiği ve bu alanda öğrenme ve bellek süreçlerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Ma ve ark., 2003). İnsülin reseptörünün aktivasyonunun postsinaptik nöronda fosfolipaz C enzimini etkileyerek, protein kinaz C'nin aktivasyonuna neden olduğu, bunun da kısa dönem belleğinin oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2004). Ayrıca, insülinin prefrontal kortekste noradrenerjik nörotransmisyonu artırarak, dikkat ve bilişsel işlevler üzerine olumlu etkiler gösterdiği de bildirilmiştir (Jodo ve ark., 1998; Watson ve ark., 2006).

Diğer yandan, öğrenme deneylerinden sonra, hipokampusta insülinin reseptörü, Shc, büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2, Ras proteini, MAPK yolağının etkinleştiğinin gösterilmesi, bu yolağın uzun dönem belleğin oluşturulması için gerekli gen ekspresyonlarının düzenlenmesi ile ilişkili olabileceğinin ileri sürülmesine neden olmuştur (Zhao ve ark., 1999; Zhao ve ark., 2004). Bununla birlikte insülinin, IRS-1 üzerinden, PI3K, PKB, proteinkinaz B/Akt yolağını etkinleştirmesinin, nöronların apoptozisini önleyerek uzun dönem belleğin korunmasında rol oynadığı ileri sürülebilir.

Bu bilgilerin ışığında ve çalışmamızda insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların öğrenme yeteneklerinde anlamlı ölçüde düzelme görülmesine dayanarak, diyabetik hayvanlarda görülen öğrenme bozukluklarının insülin

eksikliği ve buna bağlı kronik hiperglisemi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada, insülin tedavisinin, diyabetik hayvanlardaki öğrenme ve anımsama davranışlarını, sağlıklı hayvanlardaki düzeylere çıkaramamasının, bu hayvanlarda insülin tedavisine rağmen yüksek olan anksiyete şiddeti ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Yüksek anksiyete şiddetinin ve kronik stresin, hayvanlarda öğrenme üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir (Kalueff ve Nutt, 1997; Krugers ve ark., 1997; Lupien ve ark., 1997; Venault ve ark., 1992).

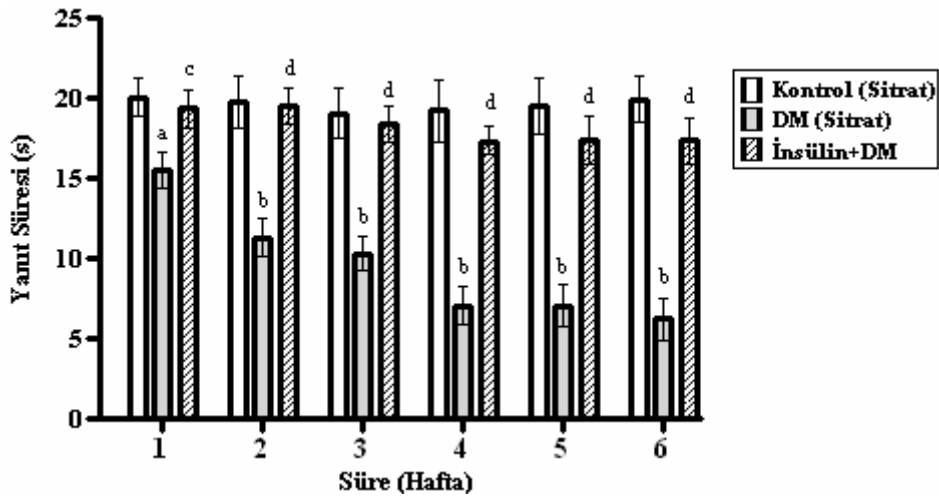
İnsülin tedavisi ile ortaya çıkan hipoglisemik epizodların, eksitator nörotransmitterlerin kontrolsüz şekilde salımına, Ca^{+2} 'un hücre içine girişinde artışa ve proteolitik enzimlerin aktivasyonuna neden olabildiği; bu durumun da diyabet ile ilişkili bilişsel bozukluklara katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Brands ve ark., 2004; Gold ve ark., 1994; Hershey ve ark., 1997; Lincoln ve ark., 1996).

Bunlara ek olarak, öğrenme süreçleri üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiş olan ve insülin tedavisi ile yerine koyulamayan C peptit ve IGF gibi endojen maddelerin eksikliğinin de (Li ve ark., 2002a; Li ve Sima, 2004), insülin tedavisi ile tam iyileşme sağlanamamasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Klinik çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, hiperinsülinemili tip II diyabetik hastalarda da diyabete bağlı bilişsel bozuklukların görülmesi (Biessels ve ark., 2005; Komulainen ve ark., 2007; Watson ve Craft, 2006; Yaffe ve ark., 2004), yüksek insülin düzeylerinin tek başına diyabetik hastalarda görülen bilişsel hasarı tamamen tamir etmekte yeterli olmadığını bir kanıtı olarak değerlendirilebilir.

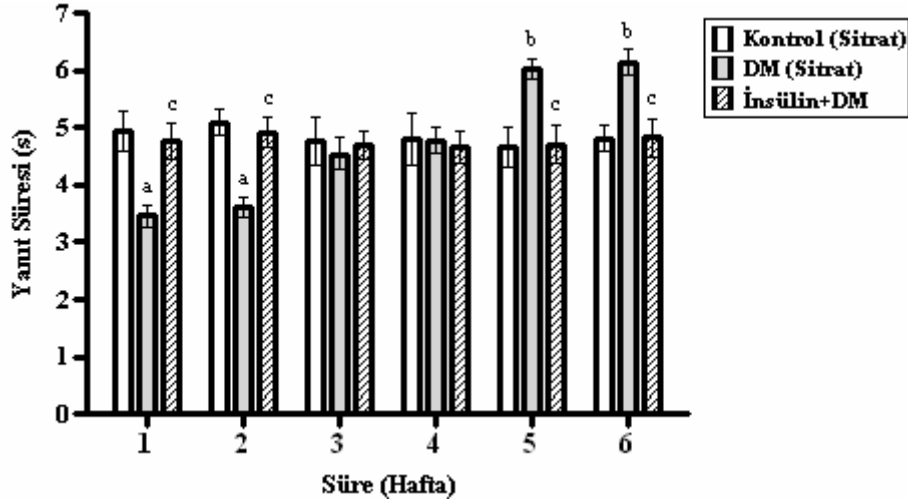
Ağrı ölçüm deneylerine ilişkin bulgular

Altı hafta süresince her gün düzenli olarak insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların kuyruk sıkıştırma deneylerinde verdikleri yanıtların sürelerinin, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlara oranla anlamlı ölçüde uzadığı belirlenmiştir. İnsülin tedavisinin yanıt sürelerini, sağlıklı hayvanlardaki değerlere ulaştırdığı görülmektedir (Şekil 31).

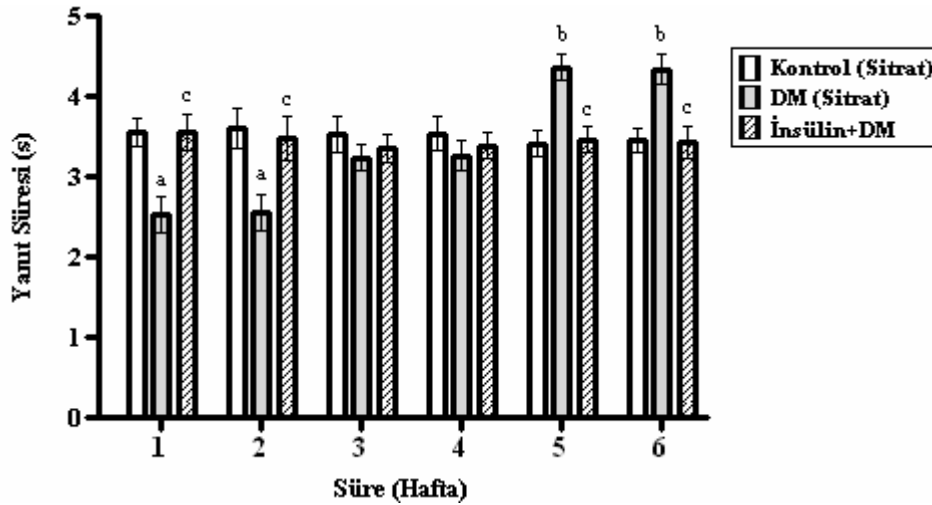


Şekil 31. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^c $p < 0,05$, ^d $p < 0,001$, $n=7$

Benzer biçimde, insülin tedavisi almayan diyabetik hayvanlar ile karşılaştırıldığında, altı hafta süresince her gün düzenli olarak insülin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların kuyruk daldırma (Şekil 32) ve kuyruk çekme (Şekil 33) deneylerinde verdikleri yanıtların sürelerinin, kontrol hayvanlarının düzeyine geri döndüğü görülmüştür.



Şekil 32. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Kuyruk Daldırma Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,05$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0,05$, $n=7$



Şekil 33. Sağlıklı (Kontrol), STZ-Diyabetik (DM) ve İnsülin Tedavili STZ-Diyabetik (İnsülin+DM) Hayvan Gruplarının Kuyruk Çekme Deneyindeki Yanıt Sürelerinin Haftalara Göre Değişimi, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,01$, ^b $p<0,05$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0,05$, $n=7$

Çalışmamızda uygulanan insülin tedavisinin, diyabetik sıçanlarda değişmiş olan mekanik ve termal ağrı yanıtlarını, kontrol hayvanlarının yanıtlarının seviyesine geri çevirmiş olması, diyabetik hayvanlarda oluşan ağrının insülin eksikliği ve/veya insülin eksikliğine bağlı kronik hiperglisemi ile ilgili olduğunu göstermektedir.

Diyabette gelişen nöropatik ağrının, kronik hiperglisemiden kaynaklı olduğu rapor edilmiştir (Sugimoto ve ark., 2000a). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, sinir

iletim hızındaki yavaşlamanın, nosiseptif bozuklukların, nosiseptörlerin duyarlılığındaki değişikliklerin, hiperglisemiye paralel olarak geliştiğinin gösterilmesi (Biessels ve ark., 1999; Dobretsov ve ark., 2001; Khan ve ark., 2002; Sugimoto ve ark., 2000a; Suzuki ve ark., 2002b), diyabetik nöropatik ağrının hiperglisemiden kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (Romanovsky ve ark., 2006).

Glukoz toleransı bozulmuş ancak kan glukoz düzeyleri normal ya da hafif hiperglisemik olan pre-diyabetik hastalarda nöropatik ağrının varlığı (Singleton ve ark., 2001) ve gerek klinik gerekse prelinik çalışmalarda hiperglisemi durumu ile ağrı algıları arasında bir korelasyon bulunamamış olması (Chan ve ark., 1990; Courteix ve ark., 1996; Dobretsov ve ark., 2003; Romanovsky ve ark., 2004; Thye-Ronn ve ark., 1994) diyabetik hayvanlardaki değişmiş ağrı algısında kronik hiperglisemiden başka etkenlerin de rol oynayıp oynamadığı sorusunu gündeme getirmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, küçük primer duyuşal nöronların gövde ve aksonlarında insülin reseptörlerinin varlığını ortaya koymuştur (Brussee ve ark., 2004; Sugimoto ve ark., 2000b). Bu reseptörleri etkilemek üzere, DRG'ye intratekal insülin ve IGF-1 uygulaması yapılan STZ-diyabetik sıçanlarda, diyabet kaynaklı aksonal dejenerasyonların azaldığı, motor ve duyuşal sinirlerde ileti hızlarının arttığı belirlenmiştir (Brussee ve ark., 2004). İnsülin ile tedavi edilen STZ-diyabetik sıçanların DRG duyuşal nöronlarında, mitokondriyal disfonksiyonun düzeldiği görülmüştür (Huang ve ark., 2003). İnsülin eksikliğine bağlı olarak nörotrofik faktörlerin kaybının, periferik nöropatinin ve ağrının oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Huang ve ark., 2003; Schmidt ve ark., 2004). Bu bilgiler, periferik nöropatinin gelişiminde hipergliseminin yanı sıra, insülin eksikliğinin de rol oynadığını düşündürmektedir.

STZ-diyabetik sıçanlarda, hızla gelişen hiperglisemiyi, hızla gelişen mekanik hiperaljezinin ve allodininin izlediği (Romanovsky ve ark., 2004), mekanik hiperaljezik yanıtların insülin tedavisi ile düzeldiği (Calcutt ve ark., 2004; Courteix ve ark., 1996) bildirilmiştir. Mekanik hiperaljezinin kronik hiperglisemi ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, aldoz redüktaz enzim inhibitörleri kullanılarak, nöronda sorbitol birikiminin önlenmesi durumunda, hayvanlarda gelişen mekanik allodininin önlenemediği görülmüştür (Calcutt ve ark., 1996, 2004). Yapılan çalışmalarda kandaki glukoz düzeyi ile mekanik hiperaljezi ya da allodini arasında herhangi bir korelasyon da bulunamamıştır (Dobretsov ve ark., 2003; Maneuf ve ark., 2004). STZ-normoglisemik sıçanlarda yapılan ölçümlerde, alınan mekanik hiperaljezi yanıtlarının, insülin ile ilişkisi araştırılmış ve mekanik hiperaljezik yanıt veren sıçanların serum insülin düzeylerinin kontrol hayvanlarına göre anlamlı ölçüde düştüğü belirlenmiştir (Romanovsky ve ark., 2006). Bu bilgilerden ve bizim çalışmamızda da insülinin mekanik hiperaljezik yanıtları düzeltici etkisinin ortaya konulmuş olmasından hareketle, diyabette oluşan mekanik hiperaljezik yanıtların kronik hiperglisemi ile birlikte esas olarak insülin eksikliğinden kaynaklandığı ileri sürülebilir.

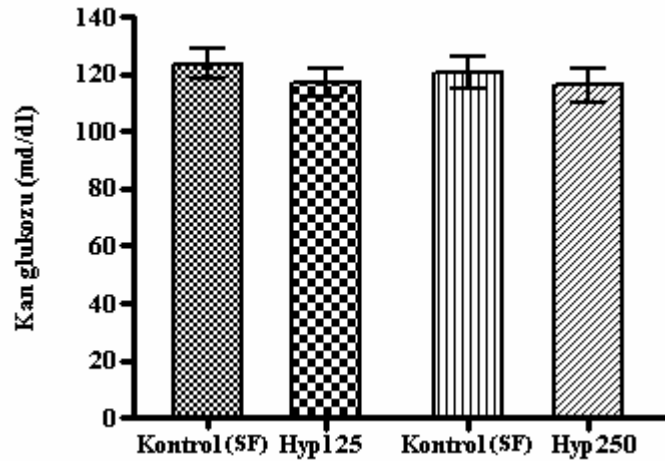
Diğer yandan, mekanik hiperaljeziden farklı olarak, aldoz redüktaz enzim inhibitörleri kullanılarak, nöronda sorbitol birikiminin önlenmesi durumunda, hayvanlarda gelişen termal hipotaljezinin önlenmediği görülmüştür (Calcutt ve ark.,

2004). Buradan hareketle hiperglisemiye bağılı sorbitol oluşumunun, diyabetik hayvanlarda görülen termal ağrı algılarındaki değişikliklere katılan önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (Calcutt ve ark., 2004). STZ-normoglisemik sıçanlarda, termal uyarı eşikleri ile insülin miktarları arasında anlamlı bir korelasyon görülmüş olması (Romanovsky ve ark., 2006) ve bizim çalışmamızda termal ağrı algılarındaki değişimlerin insülin ile tam olarak tedavi edilebilmiş olması, bu hayvanlarda görülen termal yanıtlardaki farklılıklara kronik hipergliseminin yanı sıra, insülin eksikliğinin de katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Sıçanların Metabolik Kafes Ölçümlerine ve Davranış Deneylerine İlişkin Bulgular

Kan glukoz değerlerine ilişkin bulgular

Bir hafta süre ile 125 mg.kg⁻¹ Hyp (Hyp125) ekstresi ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp (Hyp250) ekstresi uygulanan sağlıklı hayvanların, kan glukoz düzeyleri ölçülmüştür. Yapılan ölçümlerde, hayvanların Hyp ekstreleri uygulanmadan önceki ve sonraki kan glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir (Şekil 34).



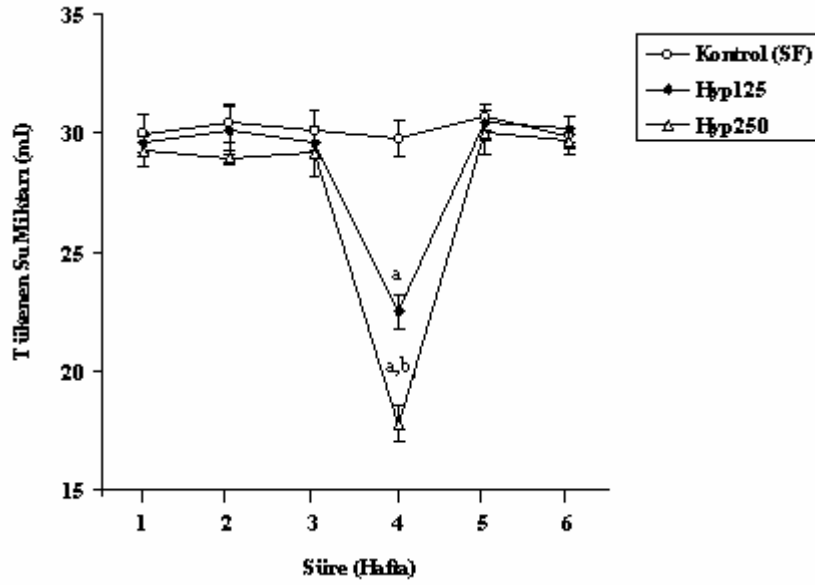
Şekil 34. Hyp125 ve Hyp250 Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvanların Bir Haftalık Enjeksiyondan Önceki ve Sonraki Kan Glukoz Değerleri, n=7

Su tüketimine ve idrar atılımına ilişkin bulgular

Altı hafta süresince metabolik kafeslerde tutulan sağlıklı hayvanlara, üçüncü haftanın başlangıcında bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanmıştır. Hayvanların günlük su tüketim miktarları kaydedilmiş, haftalık ortalama su tüketimleri hesaplanmış, ekstre uygulanmış hayvanların su tüketim miktarları, bir hafta süre ile SF enjekte edilen kontrol hayvanlarının su tüketim miktarları ile karşılaştırılmıştır.

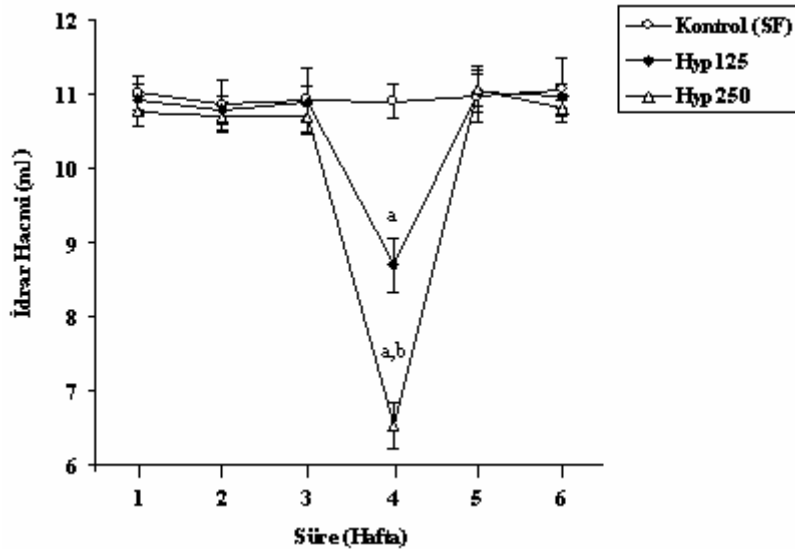
Bir hafta süren enjeksiyonlar sırasında yapılan ölçümlerde, Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri verilen sağlıklı hayvanların tükettikleri su miktarlarının, kontrol hayvanlarının tükettikleri miktarlara göre anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (Şekil 35).

Tüketilen su miktarını azaltmakta, Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 35).



Şekil 35. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Haftalık Su Tüketim Değerleri, Kontrole Göre Anlamli Farklilik, ^a*p*<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamli Farklilik ^b*p*<0,01, n=7

Altı hafta süresince metabolik kafeslerde tutulan ve üçüncü haftanın başlangıcında bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanmış olan sağlıklı hayvanların, günlük idrar atılım miktarları kaydedilmiş, haftalık ortalama idrar atımları hesaplanmış, ekstre verilmiş hayvanların idrar atılım miktarları, bir hafta süre ile SF enjekte edilen kontrol hayvanlarının idrar atılım miktarları ile karşılaştırılmıştır. Yapılan ölçümlerde, Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların idrar miktarlarının, kontrol hayvanlarına göre anlamli ölçüde azaldığı görülmüştür (Şekil 36). İdrar atılımını azaltmakta, Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozu, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkilidir (Şekil 36).



Şekil 36. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Haftalık İdrar Atılım Değerleri, Kontrole Göre Anlamli Farklilik, ^a*p*<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamli Farklilik ^b*p*<0,01, n=7

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, Hyp ekstrelerinin doza bağımlı olarak antidipsojenik ve antidiüretik etkilere neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Vücuttan su atılımının düzenlenmesinde önemli rolü bulunan vazopresinin ve oksitosinin miktarlarındaki artışın hayvanlarda idrar hacmini azalttığı (antidiüretik etki) bilinmektedir (Chou ve ark., 1995; Joo ve ark., 2004; Shi ve ark., 1990; Zeidel ve ark., 1993). Hipotalamusta paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde sentezlenen bu nörohormonların salımlarının beyin kökünden kaynaklanan noradrenerjik ve serotonerjik nöronlar tarafından düzenlendiği bildirilmiştir (Ginsberg ve ark., 1994; Larsen ve ark., 1996; Sawchenko ve ark., 1983; Sawchenko ve Swanson, 1982). Söz konusu noradrenerjik ve serotonerjik nöronların, paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde vazopresin ve oksitosin sentezlerini (Vacher ve ark., 2002) ve salımlarını arttırıcı (Bealer ve Crowley, 1998; Faull ve ark., 1993; Saydoff ve ark., 1996; Willoughby ve ark., 1987) etkiler gösterebildikleri rapor edilmiştir.

Noradrenalinin α -1, serotoninin ise 5HT-2 ve 5HT-1C reseptörleri aracılığı ile vasopresin salımını arttırıcı etki gösterdikleri rapor edilmiştir (Anderson ve ark., 1992; Leibowitz ve ark., 1982; Leibowitz ve ark., 1990). Monoaminlerin paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde NO miktarını arttırarak vazopresin ve oksitosin sentezlerini ve salımlarını düzenleyici etki gösterdikleri (Vacher ve ark., 2003); örneğin noradrenalinin, α -1 reseptörleri aracılığı ile hücre içi Ca^{+2} düzeylerinin yükselmesine neden olarak, NOS enziminin etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir (Canteros ve ark., 1996).

Hyp ekstrelerinin beyinde monoaminlerjik transmisyonu arttırıcı (Chatterjee ve ark., 1998a; Hirano ve ark., 2004; Müller ve ark., 1998; Müller, 2003) etkilerinden hareketle, bu ekstrelerin idrar atılımını azaltıcı etkilerinin, serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyonun güçlenmesine bağlı olarak paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde vazopresin ve oksitosin sentezlerinin ve salımlarının artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, SSRI grubu ilaçların, aşırı miktarda vazopresin salımına neden olduğunu bildiren çok sayıda rapor bulunmaktadır (Doshi ve Borison, 1994; Fabian ve ark., 2003; McHardy, 1993; Rottmann, 2007).

Diğer yandan, hiperforinin, antidepresan etkisini presinaptik nöron zarında Na^{+} - H^{+} değiş-tokuş mekanizmasının aktivasyonu ile hücre içi Na^{+} miktarını arttırıp, hücre dışı ve hücre içi arasındaki Na^{+} gradiyentini azaltarak gösterdiği bildirilmiştir (Singer ve ark., 1999; Wonnemann ve ark., 2000; Zanoli, 2004). Hiperforinin, presinaptik nöron zarında gösterdiği bu etkiyi, böbrek tübül hücrelerinde de gösterebileceği, tübül hücrelerine sodyumun girişini ve dolayısıyla suyun geri emilimini arttırabileceği düşünülmektedir.

Hyp ekstreleri uygulanan sıçanlarda su alımının azalmasının temel olarak, idrar hacmindeki azalma ve suyun geri emilimindeki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İdrar hacmindeki azalmanın ve suyun geri emilimindeki artışın, kan hacminin artmasına, plazma ozmolaritesinin azalmasına ve dolayısıyla susamanın azalmasına neden olacağı bilinmektedir (Guyton ve Hall, 2006).

Bununla birlikte, oksitosin hormonunun su alımını azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir (Arletti ve ark., 1990). Ayrıca, lateral parabrakial çekirdekte

serotonerjik mekanizmaların uyarılmasının da, su alımı üzerinde inhibitör etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Oliveira ve ark., 2002). Yukarıda sözü edildiği üzere Hyp ekstrelerinin uygulanması ile serotonin ve noradrenalin miktarlarında görülen artışın, oksitosinin sentezinde ve salımında artışa neden olarak ya da lateral parabrakial çekirdekdeki serotonerjik mekanizmaları uyararak su alımını azaltıcı etki göstermeleri beklenebilir.

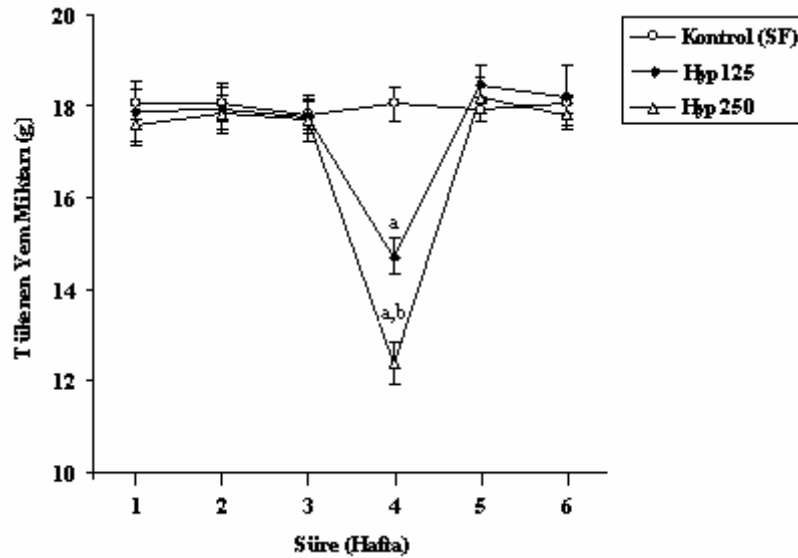
Hayvanlarda alınan besin miktarlarının, su tüketimini etkilediğini bildiren çeşitli raporlar bulunmaktadır (Kraly ve ark., 1995; Kraly ve ark., 1996). Bu çalışmada ortaya konulduğu üzere, Hyp ekstrelerinin iştah azaltıcı etkileri nedeni ile hayvanların azalmış besin tüketimlerinin, su tüketimlerinde de azalmaya neden olması olası görünmektedir.

Hyp bitkisinin halk arasında gece idrarını kaçırarak çocukların tedavisinde kullanılıyor olması da (Duke, 1985), Hyp ekstrelerinin çalışmamız sonucunda ortaya konulan anti-diüretik etkileri ile uyum göstermektedir.

Yem tüketimine ve dışkı atılımına ilişkin bulgular

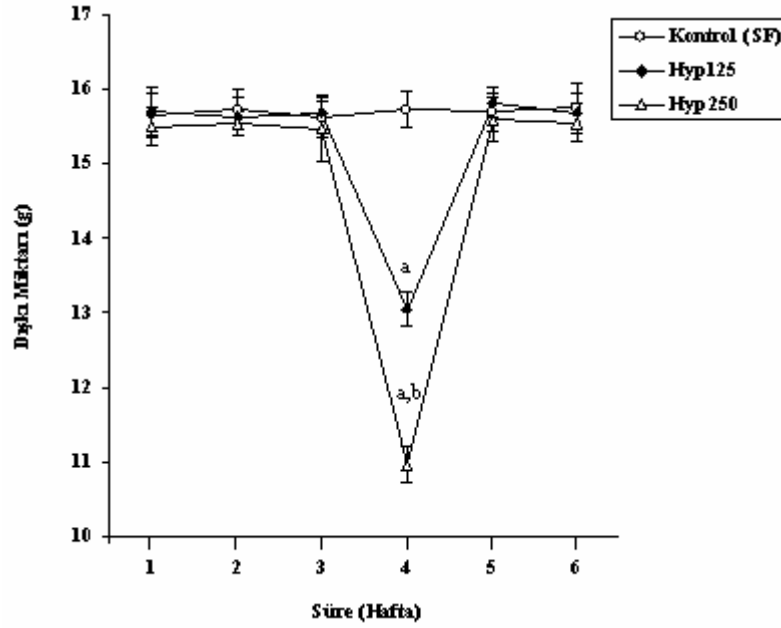
Altı hafta süresince metabolik kafeslerde tutulan sağlıklı hayvanlara, üçüncü haftanın başlangıcında bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanmıştır. Hayvanların günlük yem tüketimleri kaydedilmiş, haftalık ortalama yem tüketimleri hesaplanmış, ekstre uygulanmış hayvanların yem tüketim miktarları, bir hafta süre ile SF enjekte edilen kontrol hayvanlarının yem tüketim miktarları ile karşılaştırılmıştır. Bir hafta süren enjeksiyonlar sırasında yapılan ölçümlerde, Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri verilen sağlıklı hayvanların tükettikleri yem miktarlarının, kontrol hayvanlarının tükettikleri miktarlara göre anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (**Şekil 37**).

Tüketilen yem miktarını azaltmakta, Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (**Şekil 37**).



Şekil 37. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Haftalık Yem Tüketim Değerleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,01, n=7

Altı hafta süresince metabolik kafeslerde tutulan sağlıklı hayvanlara, üçüncü haftanın başlangıcında bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanmıştır. Hayvanların günlük dışkı miktarları kaydedilmiş, haftalık ortalama dışkı miktarları hesaplanmış, ekstre uygulanan hayvanların dışkı miktarları, bir hafta süre ile SF enjekte edilen kontrol hayvanlarına dışkı miktarları ile karşılaştırılmıştır. Bir hafta süren enjeksiyonlar sırasında yapılan ölçümlerde, Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri verilen sağlıklı hayvanların dışkı miktarlarının, kontrol hayvanlarının dışkı miktarlarına göre anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (Şekil 38). Dışkı miktarını azaltmakta, Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 38).



Şekil 38. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Haftalık Dışkı Miktarları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,01, n=7

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, Hyp ekstrelerinin doza bağımlı hipofajik etkiye neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Sinaptik aralıkta serotonin, noradrenalin ve dopamin miktarlarının artışına neden olan ilaçların, besin alımını azaltıcı etkileri olduğu bilinmektedir (Bray, 2000; Di Francesco ve ark., 2007; Hainer ve ark., 2006; Nelson ve Gehlert, 2006).

Serotoninin 5HT-2C ve 5HT-1B reseptörlerinin etkinleştirilmesinin besin alımını azalttığı bildirilmiştir (Bickerdike, 2003; Dalton ve ark., 2006; Hewitt ve ark., 2002; Kitchener ve ark., 1994). 5HT-1B reseptörlerinin özgül agonistlerinin, hipotalamik POMK mRNA'larının ve arkuat çekirdekteki POMK nöronlarından salınan, besin alımını azaltıcı bir nörotransmitter olan CART (cocaine and amphetamine regulated transcript) mRNA'larının miktarlarını arttırarak, ayrıca hipotalamik oreksinlerin sentezini azaltarak iştah baskılayıcı etki gösterdikleri ileri sürülmüştür (Nonogaki ve ark., 2006a). Diğer yandan, serotonin ve noradrenalin geri-alımını önleyen ilaçların, 5HT-2C ve 5HT-1B reseptörlerinden bağımsız olarak, hipotalamustaki POMK ve CART mRNA'larını arttırıcı etkileri

nedeniyle de besin alımını azaltabildikleri rapor edilmiştir (Nonogaki ve ark., 2007).

Serotoninin öncüsü olan 5-hidroksi triptofanın sistemik uygulamasının farelerde plazma leptin düzeylerinde artışa ve hipofajiye neden olduğu bildirilmiş ve serotoninin iştah azaltıcı etkisinin plazma leptin düzeylerindeki artışla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Yamada ve ark., 2006).

Serotonin miktarları ile plazma grelin miktarları arasında bir negatif geri-bildirim mekanizması olduğu rapor edilmiştir. Serotonin miktarlarının ya da 5HT-2C ve 5HT-1B reseptörlerinin etkinliklerinin artırılmasının, plazma grelin düzeylerinin düşüşüne neden olduğu bildirilmiştir (Nonogaki ve ark., 2006b). Serotonerjik nörotransmisyonu arttıran ilaçların iştah azaltıcı etkilerine, plazma grelin miktarlarında görülen düşüşün de katkıda bulunması olası görünmektedir.

Serotoninin yanı sıra, noradrenalinin $\alpha 1$ ve $\beta 2$ ve dopamin'in ise D1 reseptörleri aracılığı ile tokluğu uyardığı ve besin alımını azalttığı bilinmektedir (Bray, 2000; Gültekin ve ark., 2004; Halford, 2000). Sinaptik aralıkta noradrenalin salımını arttırarak veya geri-alımını önleyerek noradrenerjik tonusu arttıran amfetamin, metamfetamin, fentermin, benzfetamin, fendimetrazin, mazindol gibi ilaçların da besin alımını azaltıcı etkileri olduğu bilinmektedir (Bray, 2000; Nelson ve Gehlert, 2006; Wellman, 2000). Dopaminin D1 ve D2 reseptörlerinin birlikte uyarılmasının, hipotalamik NPY miktarlarında azalmaya neden olarak besin alımını azalttığı bildirilmiştir (Kuo, 2002). Diğer yandan, amfetaminin iştah azaltıcı etkisinin ortaya çıkmasında D1 ve D2 reseptörlerinin rol oynadığı ileri sürülmüştür (Chen ve ark., 2001).

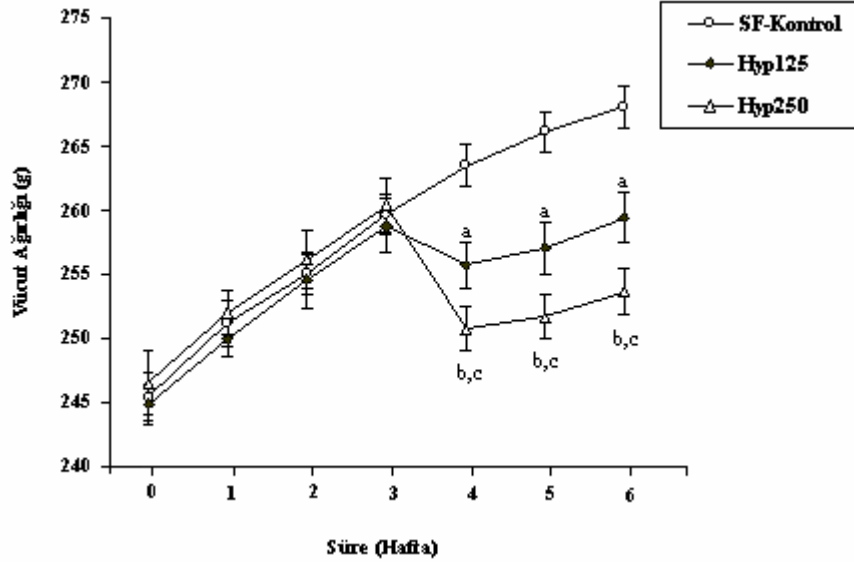
Tüm bu bilgilerin ışığında, bu çalışmada 125 mg.kg^{-1} ve 250 mg.kg^{-1} Hyp ekstreleri uygulanan sıçanların, yiyecek tüketimlerinde ve dolayısıyla dışkı miktarlarında görülen azalmaların, Hyp ekstrelerinin serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi monoaminlerin sinaptik aralıktaki miktarlarını yükseltici etkileri (Chatterjee ve ark., 1998a; Chavez ve Chavez, 1997; Duncan, 1999; Hirano ve ark., 2004; Müller ve ark., 1998; Müller, 2003; Singer ve ark., 1999; Wonnemann ve ark., 2000; Zanolli, 2004) nedeniyle ortaya çıktığına inanılmaktadır.

Diğer yandan, yapılan literatür taramalarında, Hyp ekstrelerinin bu çalışmada ölçülen metabolik parametreler üzerine etkilerine ilişkin her hangi bir rapor ile karşılaşılmamıştır. Dolayısıyla, bu ekstrelerin, hayvanlarda besin ve su tüketimini, idrar ve dışkı miktarlarını düzenleyen süreçler üzerine, henüz bilinmeyen çeşitli mekanizmalar ile de etki göstermesi olasıdır. Hyp ekstrelerinin ve içerdiği bileşenlerin söz konusu metabolik parametreler üzerine hangi mekanizmalar ile etki gösterdiğinin aydınlatılması, ayrı bir başka çalışmanın konusu olabilecek özellik ve kapsamdadır.

Vücut ağırlıklarının değişimine ilişkin bulgular

Altı hafta süresince vücut ağırlıkları izlenen sağlıklı hayvanlara, üçüncü haftanın başlangıcında bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanmıştır. Hayvanların haftalık ortalama vücut ağırlıkları hesaplanmış, ekstre verilmiş hayvanların vücut ağırlıkları, bir hafta süre ile SF verilmiş kontrol hayvanlarının vücut ağırlıkları ile karşılaştırılmıştır. Bir hafta süren enjeksiyonlar sonrasında yapılan ölçümlerde, Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri verilen sağlıklı hayvanların

vücut ağırlıklarının, kontrol hayvanlarının vücut ağırlıklarına göre anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (Şekil 39). Vücut ağırlıklarını azaltmakta, 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 39)



Şekil 39. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,01, ^b*p*<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c*p*<0,05, n=7

Sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin miktarlarının artışına neden olan antidepresan ilaçların, iştah azaltıcı etkilerine bağlı olarak vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Bray, 2000; Di Francesco ve ark., 2007; Hainer ve ark., 2006; Nonogaki ve ark., 2007).

Hyp ekstrelerinin de bu antidepresanlara benzer bir mekanizma ile sinaptik aralıkta monoamin miktarlarını yükselterek ve dolayısıyla besin alımını azaltarak sağlıklı sıçanların vücut ağırlıklarında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

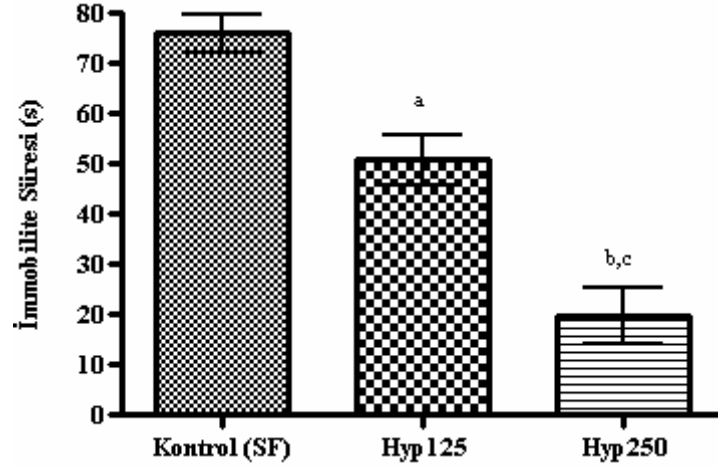
Yüzme deneylerine ilişkin bulgular

Bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların immobilité, tırmanma ve yüzme süreleri, bir hafta süre ile SF uygulanan kontrol hayvanları ile karşılaştırılmıştır.

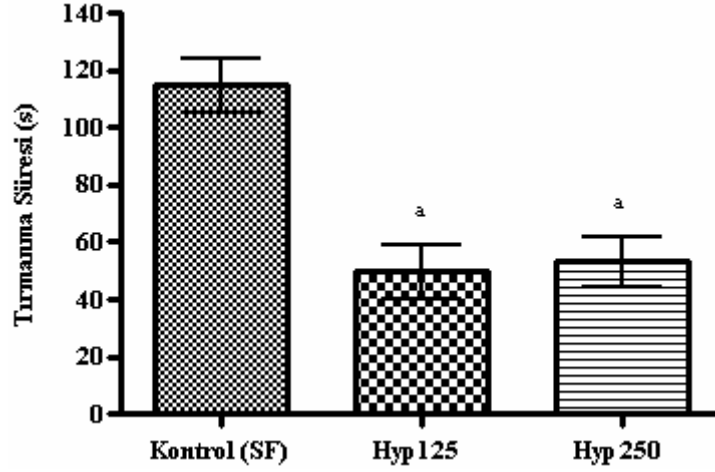
Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların immobilité sürelerinin, kontrol hayvanlarına oranla anlamlı ölçüde kısaldığı, immobilité sürelerinin kısaltmasında Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 40).

Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların tırmanma sürelerinde, kontrol hayvanlarına oranla anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Şekil 41).

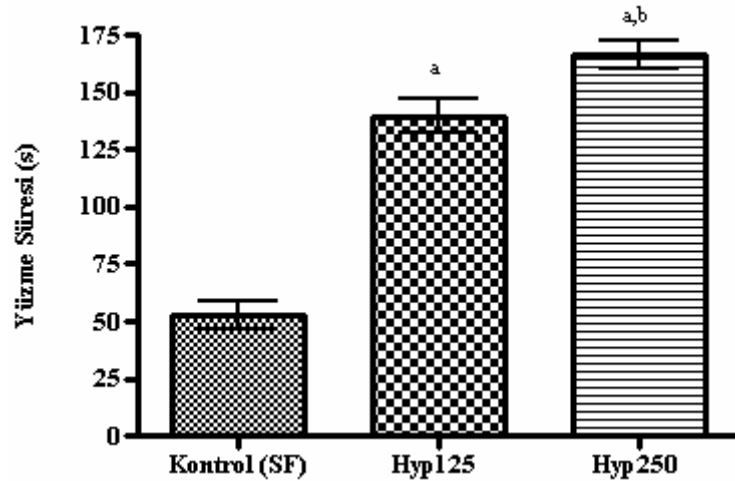
Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların yüzme sürelerinin, kontrol hayvanlarına oranla anlamlı ölçüde uzadığı, yüzme sürelerinin uzamasında, Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 42).



Şekil 40. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının İmmobilite Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,01$, ^b $p < 0,001$, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c $p < 0,01$, n=7



Şekil 41. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Tırmanma Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,001$, n=7



Şekil 42. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Yüzme Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p < 0,001$, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^b $p < 0,05$, n=7

Bu çalışmada, bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların immobilité sürelerinin kontrol hayvanlarına göre doza bağımlı olarak anlamlı ölçüde kısaldığı görülmektedir (**Şekil 40**). Hyp tedavili hayvanların, yüzme deneyindeki tırmanma süreleri değişmezken (**Şekil 41**), yüzme sürelerinde doza bağımlı bir artış olduğu görülmüştür (**Şekil 42**). Bu veriler, Hyp ekstresinin antidepresan etkinliğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmadaki gibi, modifiye edilmiş yüzme deneylerinde immobilité süresini düşürürken, yüzme sürelerini arttıran maddelerin SSRI ilaçlar gibi, antidepresan etkilerini serotonin ile ilişkili mekanizmalar üzerinden gösteren maddeler olduğu bilinmektedir (Cryan ve ark., 2002; Detke ve Lucki, 1996; Lucki, 1997). Buradan hareketle bu çalışma da gözlenen antidepresan etkinin, serotonerjik mekanizmalar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmaktadır.

Hyp bitkisinden hazırlanan çeşitli ekstrelerin antidepresan etki gösterdiğini rapor eden çok sayıda prelinik (Bach-Rojecky ve ark., 2004; Butterweck ve ark., 1997; Chatterjee ve ark., 1998a; Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk ve ark., 1997a) ve klinik (Dicarlo ve ark., 2001; Kumar ve ark., 2000a; Linde ve ark., 1996; Stevinson ve Ernst, 2005) çalışmaları bulunmaktadır.

Hyp ekstreleri ile yapılan ilk çalışmalarda, bitkinin antidepresan etkisinin içerisinde bulunan naftodiantron yapısındaki hiperisinden kaynaklandığı (Holzl ve ark., 1989), hiperisinin bu etkiyi MAO enzimini inhibe ederek gösterdiği ileri sürülmüştür (Suzuki ve ark., 1984). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile Hyp ekstrelerinin MAO enzimini inhibe ettikleri dozların, antidepresan etkinin görüldüğü dozlardan çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Bladt ve Wagner, 1994; Thiede ve Walper, 1994). Bunun üzerine, hiperisinin ve psödohiperisinin aynı mekanizma ile MSS'de serotoninin geri-alımını önleyerek antidepresan etkinlik gösterdikleri ileri sürülmüştür (Chavez ve Chavez, 1997; Duncan, 1999). Bir başka çalışmada ise hiperisin ve psödohiperisinin antidepresan etki mekanizmalarının, dopamin nörotransmisyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Butterweck ve ark., 1998). Ancak, hiperisin içermeyen *Hypericum* türlerinin de antidepresan etkinlik gösterebildiğini (Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk ve ark., 1996c) ve hiperisinin MAO inhibitörü ya da serotonin, dopamin, noradrenalin ve GABA geri-alımını önleyici etkinliği olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (Cott, 1997; Müller ve ark., 1997; Müller, 2003; Wonnemann ve ark., 2001).

Çeşitli depresyon modellerinde, sigma 1 ve sigma 2 reseptörlerinin agonisti olan maddelerin antidepresan etkinlik gösterdiği bilinmektedir (Akunne ve ark., 2001; Matsuno ve ark., 1996; Sanchez ve Papp, 2000; Ukai ve ark., 1998). Son yıllarda, hiperforin, hiperisin, psödohiperisinin sigma reseptörlerine ligand bağlanmasını azalttığı (Cervo ve ark., 2005; Raffa, 1998) ve Hyp ekstrelerinin antidepresan etkinliklerinin, rimkazol, BD 1047 gibi sigma 1 reseptör antagonisti maddeler tarafından ortadan kaldırıldığı fark edilmiş olması (Cervo ve ark., 2004; Heading, 2001; Panocka ve ark., 2000; Sanchez ve ark., 1997), Hyp ekstrelerinin antidepresan etki mekanizmalarının sigma reseptörleri ile ilişkili olabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir. Hyp ekstrelerinin, endojen bir ligandın salımına neden olarak ya da henüz tanımlanmamış olan bir metaboliti aracılığı ile sigma reseptörleri ile etkileşebileceği ileri sürülmüştür (Mennini ve Gobbi, 2004).

Hyp ekstrelerinin antidepresan etkilerinden sorumlu olan asıl bileşenin, floroglusinol yapısındaki hiperforin olduğu kabul edilmektedir (Cervo ve ark., 2002; Chatterjee ve ark., 1998a; Chatterjee ve ark., 1998b; Müller ve ark., 1998; Schulte-Lobbert ve ark., 2004). Hiperforinin antidepresan etkisi incelenmiş ve doz yanıt eğrisinin ters U şeklinde olduğu bildirilmiştir (Zanoli, 2004). Hiperforinin antidepresan etkisini, sinaptik aralıkta serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi monoaminlerin geri-alımını önleyerek ve sinaptik aralıktaki miktarlarını yükselterek gösterdiği kabul edilmekle birlikte, etki mekanizmasının SSRI ilaçlardan farklı olduğu belirlenmiştir (Chatterjee ve ark., 1998a; Hirano ve ark., 2004; Müller ve ark., 1998; Müller, 2003). Hiperforinin, SSRI ilaçlar gibi nörotransmitter taşıyıcı proteinin bağlanma yöreleri için kompetitif bir yarışmaya girmediği rapor edilmiştir (Gobbi ve ark., 1999; Gobbi ve ark., 2001; Jensen ve ark., 2001; Müller ve ark., 2001; Singer ve ark., 1999; Wonnemann ve ark., 2000). Hiperforinin, hücre zarında Na^+ - H^+ değiş-tokuş mekanizmasınının aktivasyonu ile hücre içi Na^+ miktarını arttırıp, hücre dışı ve hücre içi arasındaki Na^+ gradiyentini azalttığı ve böylece nörotransmitterin Na^+ iyonu ile beraber hücre içine taşınımını (ko-transport) önlediği ileri sürülmüştür (Singer ve ark., 1999; Wonnemann ve ark., 2000; Zanoli, 2004). Hiperforinin, monoaminlerin yanı sıra, GABA ve glutamat'ın geri-alımını da inhibe ettiği gösterilmiştir (Chatterjee ve ark., 1998a; Gobbi ve ark., 2001; Müller, 2003; Wonnemann ve ark., 2000; Zanoli, 2004). Hiperforinin, tüm bu nörotransmitterler için Na^+ gradiyentinin azaltan aynı ortak mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir (Müller, 2003).

Hiperforinin antidepresan etkinliğinin, presinaptik uçta rezepin benzeri davranış göstermesi (Gobbi ve ark., 1999) ya da presinaptik veziküllere nörotransmitter alımını önlemesi (Roz ve ark., 2002; Roz ve Rehavi, 2003) ile ilişkili olduğunu ileri süren yaklaşımlar da bulunmaktadır. Hiperforinin, sıçan beyinde, sinaptik veziküllere serotonin, dopamin ve noradrenalin taşınımını doza bağlı ve non-kompetitif olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (Roz ve ark., 2002). Hiperforinin, vezikül zarında bulunan H^+ /ATPaz pompasınının vezikülün içi ile sitoplazma arasında oluşturduğu pH gradiyentini azaltarak, nörotransmitterlerin veziküle girişlerini ve orada depolanmalarını önlediği bildirilmiştir. Bu şekilde sitoplazmadaki serbest nörotransmitter miktarları artmakta, sitoplazma ile hücre dışı ortam arasındaki nörotransmitter gradiyenti azalmakta ve dolayısıyla nörotransmitterlerin sinaptik uca geri-alımları önlenmektedir (Roz ve Rehavi, 2003).

Hiperforinin Na^+ , K^+ ve voltaja bağlı Ca^{+2} kanallarının iyonik geçirgenliği üzerine de etki gösterdiği bildirilmiştir (Zanoli, 2004). Ancak, hiperforin nörotransmitter salımı üzerindeki etkilerini nanomolar miktarları ile gösterirken, iyon kanalları üzerindeki etkilerini mikromolar derişimleri ile göstermektedir (Müller ve ark., 1998; Roz ve Rehavi, 2003).

Hiperforinin P maddesi aracılıklı sitokin sentezini inhibe ederek, antidepresan etkiye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Gobbi ve ark., 2004)

Hiperforinin yanı sıra, onun yapısal analogu olan adhiperforinin (metilenmiş hiperforin) de sinaptik aralıktan serotonin, noradrenalin, dopamin, GABA ve glutamat geri-alımını inhibe ettiği ve hiperforin kadar güçlü antidepresan benzeri

etki gösterdiği rapor edilmiştir (Jensen ve ark., 2001; Wonnemann ve ark., 2001, Zanoli, 2004).

Hiperforin ve adhiperforinin yanı sıra, ekstrede bulunan çeşitli flavonoidlerin de antidepresan etkiye katkıda bulunduğu inanılmaktadır (Butterweck ve ark., 2000; Butterweck ve ark., 2003a; Keller ve ark., 2003; Müller, 2003; Noldner ve Schotz, 2002). Hidroalkolik Hyp ekstresinden hiperisin ve hiperforin elimine edildiğinde, kalan ekstrenin antidepresan etkinliğinin sürdüğünün görülmesi ile ekstrenin içinde bulunan flavonoidlerin de antidepresan etkiye katkıda bulunabilecekleri ileri sürülmüştür (Butterweck ve ark., 2000; Butterweck ve ark., 2003a). Kurutulmuş Hyp ekstrelerinin yaklaşık %8'inin aglikon olarak kersetin taşıyan flavonol glikozitleri içerdiği (Paulke ve ark., 2006); aglikon kersetinin (Singh ve ark., 2003) ve Hyp ekstrelerinde bulunan flavonoidlerin (Bladt ve Wagner, 1997; Thiede ve Walper, 1994), MAO ve KOMT (katekolamin-O-metil transferaz) enzimleri üzerine inhibitör etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. Butterweck ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, Hyp ekstresinden fraksiyonlanan kersetin, kersitrin ve astilbinin etkisiz olduğu ancak, hiperozid, izokersitrin, mikuelianin, I3,I18-biapigenin gibi flavonoidlerin zorlu yüzmeye deneylerinde antidepresan benzeri etki gösterdikleri bildirilmiştir (Butterweck ve ark., 2000; Müller, 2003). Bir başka araştırmanın sonucunda, hidroalkolik Hyp ekstresinin antidepresan etkinlik gösterebilmesi için yeterli miktarda rutin flavonoidi içermesi gerektiği ileri sürülmüştür (Noldner ve Schotz, 2002). Ekstrede bulunan flavonoid miktarı arttıkça, monoamin düzeyleri üzerindeki etkilerin, beynin daha geniş alanlarına yayıldığı bildirilmiştir (Calapai ve ark., 1999).

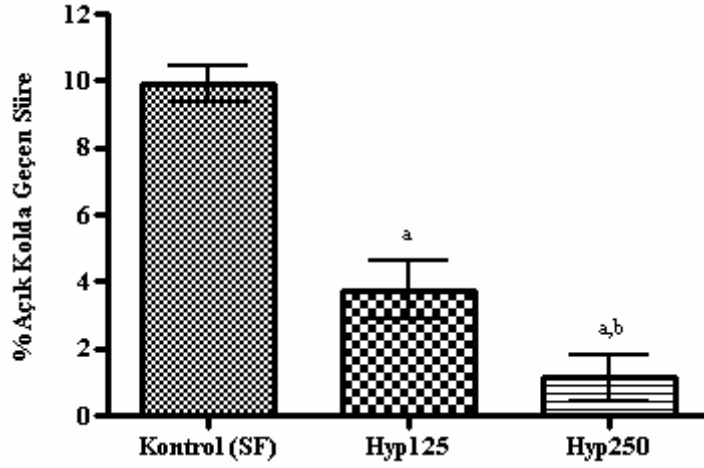
Hyp ekstrelerinin oligomerik prosiyanidin fraksiyonlarının da zayıf antidepresan etkinlik gösterdiği ileri sürülmüş olmasına karşın (Wonnemann ve ark., 2001), daha sonra yapılan çalışmalar prosiyanidinlerin antidepresan etkinliğini onaylamamıştır (Butterweck ve ark., 2001a).

Yükseltilmiş labirent deneylerine ilişkin bulgular

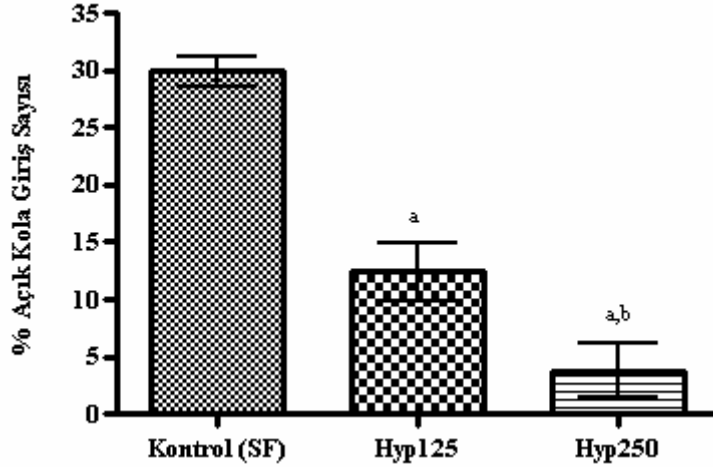
Bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların açık kolda geçirdikleri sürelerin yüzdeleri, bir hafta süre ile SF enjekte edilen kontrol hayvanlarının açık kolda geçirdikleri sürelerin yüzdeleri ile karşılaştırılmıştır.

Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların açık kolda geçirdikleri sürelerin yüzdelerinin, kontrol hayvanlarına oranla anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (**Şekil 43**). Açık kolda geçirilen sürelerin yüzdelerinin azalmasında, Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (**Şekil 43**).

Bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların açık kola giriş sayılarının yüzdeleri, bir hafta süre ile SF enjekte edilen kontrol hayvanlarının açık kola giriş sayılarının yüzdeleri karşılaştırılmıştır. Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların, açık kola giriş sayılarının yüzdelerinin, kontrol hayvanlarına oranla anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (**Şekil 44**). Açık kolda geçirilen sürelerin yüzdelerinin azalmasında, Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (**Şekil 44**).



Şekil 43. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Açık Kolda Kalma Süreleri, Kontrole Göre Anlamli Farklılık ^a*p*<0,001, Hyp125'e Göre Anlamli Farklılık ^b*p*<0,05, n=7



Şekil 44. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Açık Kola Giriş Sayıları, Kontrole Göre Anlamli Farklılık ^a*p*<0,001, Hyp125'e Göre Anlamli Farklılık ^b*p*<0,05, n=7

Bu çalışmada, bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı sıçanların açık kolda geçirdikleri sürenin ve açık kola giriş sayılarının yüzdelerinin, bir hafta süre ile SF enjekte edilen kontrol hayvanlarına oranla doza bağımlı biçimde ve anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlar, Hyp ekstreleri uygulanan hayvanların keşif davranışlarının azaldığını göstermektedir. Bununla birlikte, 250 mg.kg⁻¹ ve 125 mg.kg⁻¹ Hyp ekstreleri uygulanan sıçanların yatay ve dikey yöndeki aktivitelerinin de sağlıklı hayvanlara oranla doza bağımlı şekilde ve anlamlı ölçüde azalmış olduğu görülmektedir (Şekil 45, Şekil 46). Hayvanların keşif davranışları ile birlikte, lokomotor aktivitelerinin de düşmüş olması (Girzu ve ark., 1997) ve sedasyonun keşif davranışlarını engelleyici etkisi (Mino ve ark., 2007) göz önünde bulundurularak, bu çalışmada uygulanan Hyp ekstrelerinin hayvanlarda doza bağımlı sedasyona neden olduğuna inanılmaktadır. Bu sonuçları destekler özellikle olmak üzere, Hyp ekstrelerinin sedatif etkileri olduğunu ileri süren çeşitli raporlar da bulunmaktadır (Coleta ve ark., 2001; Girzu ve ark., 1997; Jakovljevic ve ark., 2000; Öztürk ve ark., 1996a; Xu ve ark., 2005).

Hyp ekstrelerinin hayvanların keşif davranışlarında artışa neden olduğunu ve anksiyolitik benzeri davranış gösterdiğini bildiren prelinik çalışmaların yanı sıra (Flausino ve ark., 2002; Kumar ve ark., 2000b; Skalisz ve ark., 2004; Vandenbogaerde ve ark., 2000; Zanolı, 2004), anksiyolitik etkinliklerini bildiren klinik çalışmalar da (Davidson ve Connor , 2001; Kobak ve ark., 2003; Yager ve ark., 1999) bulunmaktadır. Anksiyolitik ilaçların, yüksek dozlarda sedatif etki gösterebileceği göz önünde bulunduğunda, söz konusu araştırmaların sonuçlarının, bu çalışmada elde edilen verileri destekler özellikle olduğu görülmektedir. Nitekim, yapılan bir çalışmada, hazırlanan Hyp ekstresinin ancak düşük dozlarda (5 mg.kg⁻¹) anksiyolitik etki gösterdiği, aynı ekstrenin yüksek dozu kullanıldığında (10-100 mg.kg⁻¹) sedatif etki görüldüğü bildirilmiştir (Coleta ve ark., 2001).

Hyp ekstrelerinin akut ve kronik uygulamalarının, hayvanların anksiyete şiddetlerinin azalmasına (Coleta ve ark., 2001; Flausino ve ark., 2002), kronik uygulamalarının hayvanlarda sosyal etkileşim davranışlarının artışına (Kumar ve ark., 2000b), kavga davranışlarının ise azalmasına (Beijamini ve Andreatini, 2003) neden olduğu bildirilmiştir.

Hyp ekstrelerinin anksiyolitik etkilerinin bir benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumazenil tarafından ortadan kaldırılmış olması nedeniyle, söz konusu anksiyolitik etkinin GABA-A/benzodiazepin reseptör kompleksi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Beijamini ve Andreatini, 2003; Flausino ve ark., 2002; Vandenbogaerde ve ark., 2000). Hyp ekstrelerinin GABA-A, GABA-B ve benzodiazepin reseptörlerine afinite gösterdikleri ve GABA'nın presinaptik uca geri-alımını engelledikleri bildirilmiştir (Barnes ve ark., 2001; Nathan, 2001).

Hiperforin içermeyen Hyp ekstrelerinin de anksiyolitik etki gösterdiği (Coleta ve ark., 2001), bu etkiden Hyp ekstrelerinde bulunan hiperisinin ve ksantonların sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (Holzl ve ark., 1989). Hyp ekstrelerinin içerisinde bulunan psödohiperisinin, GABAerjik reseptörleri etkileyerek ve Cl⁻ iyonunun hücre içine girişini artırarak, anksiyolitik etkinin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Vandenbogaerde ve ark., 2000). Hyp ekstrelerinin önemli bileşenlerinden olan ve antidepresan etkiden birincil olarak sorumlu tutulan hiperforinin ve adhiperforinin de presinaptik uca GABA'nın geri-alımını engelleyerek, GABAerjik etkinliği arttırdığı bilinmektedir (Jensen ve ark., 2001; Müller ve ark., 1998; Rommelspacher ve ark., 2001; Wonnemann ve ark., 2001; Zanolı, 2004). Diğer yandan, Hyp ekstrelerinin içerisinde az miktarda olsa da GABA bulunduğu rapor edilmiştir (Lapke ve ark., 1993; Simmen ve ark., 2001). GABAerjik nörotransmisyonun artışının anksiyolitik etki ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Skalisz ve ark., 2004).

Hyp ekstrelerinin, HHA yolağının strese bağlı etkinleşmesini ve plazma ACTH ve kortikosteron miktarlarını azalttığı, hayvanların strese karşı dirençlerini arttırdığı bildirilmiştir (Franklin ve ark., 2004; Makine ve ark., 2001). Hiperisinin de, plazma ACTH ve kortikosteron düzeylerini düşürücü etkisi olduğu bildirilmiştir (Butterweck ve ark., 2001a). Yapılan çalışmalarda, sekiz hafta süre ile oral yolla uygulanan Hyp ekstrelerinin ve hiperisinin, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde CRH mRNA'sının miktarının düşmesine ve hipofizin ön lobunda ACTH hormonunun sentezinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu

etkinin iki haftalık uygulama ile görülmediği rapor edilmiştir. Stres oluşturulmuş sıçanlarda ACTH sentezlerinde görülen artışların, stres oluşturulmadan önce kronik olarak Hyp uygulanan hayvanlarda azaldığı bildirilmiştir (Butterweck ve ark., 2001b). Hyp ekstrelerinin HHA yolağının aktivasyonunu azaltıcı yöndeki etkilerinin hayvanlarda görülen anksiyolitik benzeri davranışlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bunlara ek olarak, sigma 2 reseptör agonisti bir madde olan Lu 28-179'un çeşitli anksiyete deneylerinde kemirgenlerin keşif davranışlarını arttırdığı, sosyal etkileşim sürelerini uzattığı bildirilmiştir (Sanchez ve ark., 1997). Sigma reseptör agonisti maddelerin kemirgenlerde anksiyolitik etki göstermesinden (Noda ve ark., 1999) ve hiperisin, psödohiperisinin ve hiperforinin sigma reseptörleri ile etkileştiğinin bilinmesinden (Cervo, 2005; Raffa, 1998) hareketle, Hyp ekstrelerinin anksiyolitik etki mekanizmalarının sigma reseptörleri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Guitart ve ark., 2004).

Hidroalkolik Hyp ekstrelerinin sedatif etkileri olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Aydın ve ark., 1992; Coleta ve ark., 2001; Girzu ve ark., 1997; Holzl ve Ostrowski, 1986; Jakovljevic ve ark., 2000). Hyp ekstrelerinin içerisinde bulunan flavonoidlerin sedatif etkileri olduğu (Holzl ve Ostrowski, 1986; Xu ve ark., 2005) ve biflavonoid yapısındaki amentoflavonun benzodiazepin reseptörlerine oldukça yüksek afinite gösterdiği bildirilmiştir (Nielsen ve ark., 1988).

Girzu ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada Hyp ekstrelerinin sedatif etkilerinin, yalnızca flavoniodlerle ilişkili olmadığı, sedatif etkinin, ekstrede bulunan bileşenlerin kümülatif etkileri ile oluştuğu ileri sürülmüştür (Girzu ve ark., 1997). Hyp'den hazırlanan infüzyonun, sedatif etkisi olduğu bildirilmiş ve infüzyon hiperforin içermediği için, söz konusu sedatif etkinin hiperforinden kaynaklı olmadığına işaret edilmiştir (Coleta ve ark., 2001). Hyp'in etanol ve etil asetat ekstrelerinin de fenobarbital uyku süresini uzattığı belirlenmiştir (Jakovljevic ve ark., 2000).

Hyp'den hazırlanan ekstrelerin bazı çalışmalarda anksiyolitik, bazı çalışmalarda ise sedatif etkili bulunmasının, seçilen dozların, uygulama yolunun (oral/*i.p.*), ekstre hazırlama yöntemlerinin ve en önemlisi de farklı ülkelerden/bölgelerden toplanan bitkilerin kimyasal bileşimlerinin farklı olmasından kaynaklanmış olması olasıdır.

Bu çalışmada elde edilen veriler, 125 ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarda *i.p* olarak uygulanan hidroalkolik Hyp ekstrelerinin doza bağımlı olarak sedatif etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Hyp ekstrelerinin anksiyolitik etkilerinin flumazenil tarafından antagonize edilmiş olmasından (Beijamini ve Andreatini, 2003; Flausino ve ark., 2002; Vandenbogaerde ve ark., 2000) ve GABA-A reseptörleri üzerinden anksiyolitik etki gösteren ilaçların yüksek dozlarının sedasyon oluşturmasından hareketle, bu çalışmada görülen sedatif etkinin, GABA-A/benzodiazepin reseptör kompleksinin üzerinde, anksiyolitik etki için gerekenden daha yüksek düzeyde bir etkinin oluşması ile ortaya çıkmış olabileceğine inanılmaktadır.

Diğer yandan, MSS'nin önemli peptitlerinden olan nöropeptit Y (NPY)'nin anksiyolitik etkilerinin yanı sıra sedatif etkileri olduğu da bildirilmiştir (Heilig ve

Murison, 1987). NPY'nin ve GABA'nın beyin çeşitli alanlarında birlikte sentezlendikleri ve salındıkları (Horvath ve ark., 1997; Jinno ve ark., 2003; Pu ve ark., 1999); anksiyete ve sedasyon ile ilgili süreçlerde işlevsel etkileşim içinde oldukları bildirilmiştir (Ferrara ve ark., 2001; Kask ve ark., 1996; Oberto ve ark., 2001). NPY'nin sedatif etkisini, posterior hipotalamustaki NPY1 reseptörleri aracılığı ile GABAerjik sistem ile etkileşerek gösterdiği rapor edilmiştir (Kask ve ark., 1996; Naveilhan ve ark., 2001). Hiperisin, GABA-A, NPY1 ve NPY2 reseptörlerine mikromolar düzeyindeki afinitesi göz önüne alındığında (Gobbi ve ark., 2001), Hyp ekstrelerinin neden olduğu sedasyonun bu reseptörlerin aktivasyonu ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular

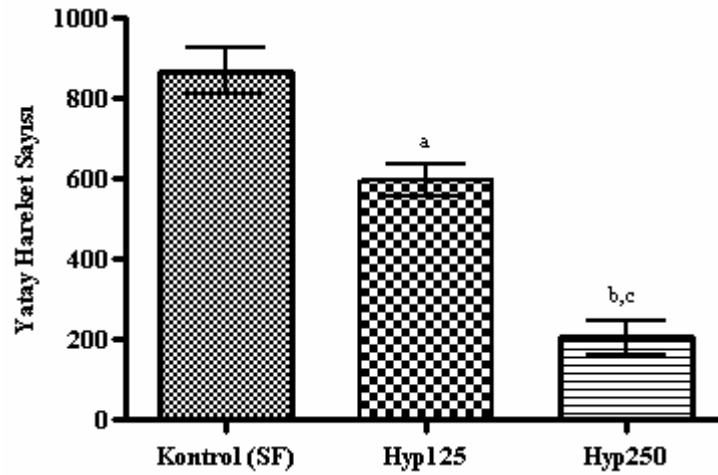
Bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların yatay ve dikey yöndeki hareketleri, bir hafta süre ile SF uygulanan kontrol hayvanları ile karşılaştırılmıştır.

Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların yatay yöndeki hareket sayılarının, kontrol hayvanlarının yatay yöndeki hareket sayılarına oranla anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir.

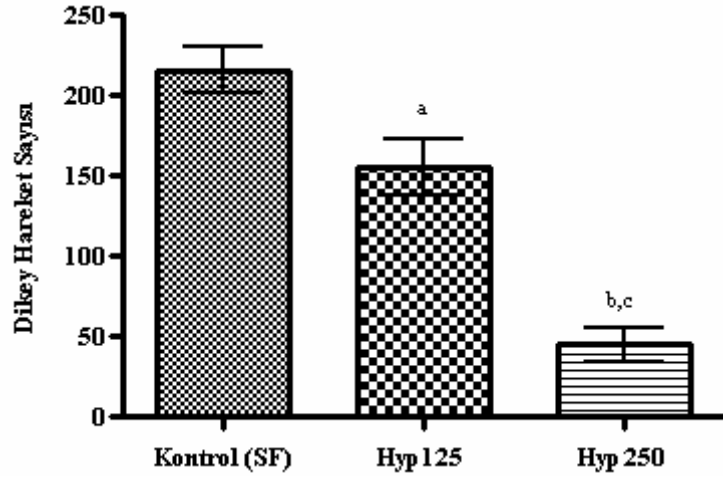
Yatay hareketlerin sayısını azaltmakta, Hyp ekstrelerinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (**Şekil 45**).

Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların dikey yöndeki hareket sayılarının da, kontrol hayvanlarının dikey yöndeki hareket sayılarına oranla anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür.

Dikey hareketlerin sayısını azaltmakta, Hyp ekstrelerinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (**Şekil 46**).



Şekil 45. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Yatay Hareket Sayıları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,01, ^b*p*<0,001, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c*p*<0,001, n=7



Şekil 46. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Dikey Hareket Sayıları, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,05, ^b*p*<0,001, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c*p*<0,001, n=7

Hyp ekstrelerinin, anksiyolitik etki gösterdikleri dozlarda, hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinde artışa neden olduklarını bildiren çalışmaların (Coleta ve ark., 2001; Vanderbogaerde ve ark., 2000) yanı sıra; sedatif etki gösterdikleri dozlarda spontan lokomotor aktivitede azalmaya neden olduklarını (Girzu ve ark., 1997; Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk, 1997a; Uzbay ve ark., 2007) bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

Hyp ekstrelerinin sinaptik aralıkta asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek, asetilkolin miktarını arttırdığı (Re ve ark., 2003), *i.p* yolla düşük dozda uygulanan hiperforinin striatumda asetilkolin salımını artırarak, lokomotor aktivitede azalmaya neden olduğu da ileri sürülmüştür (Buchholzer ve ark., 2002).

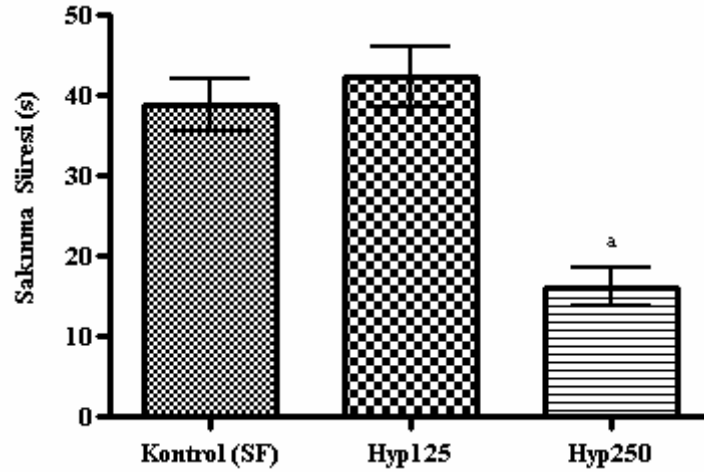
Hyp'in hidroalkolik ekstresinin ve flavon fraksiyonlarının, sedatif etki gösterdiğinin ve lokomotor aktivitede azalmaya neden olduğunun bildirildiği bir araştırmada, uygulanan ekstrenin farelerin rota rod performanslarında herhangi bir azalmaya neden olmadığına işaret edilmiştir. Motor koordinasyonda bozukluk olmaksızın spontan lokomotor aktivitenin azalması, görülen etkinin sedasyon ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (Girzu ve ark., 1997).

Bizim çalışmamızda da, yüzme deneyine alınan sıçanların, tırmanma sürelerinin değişmemesi (**Şekil 37**) ve yüzme sürelerinde doza bağımlı bir artış görülmüş olması (**Şekil 38**), Hyp ekstresine bağlı olarak yatay ve dikey hareketlerde görülen azalmanın, motor aktivitedeki bozulma ile değil sedasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular

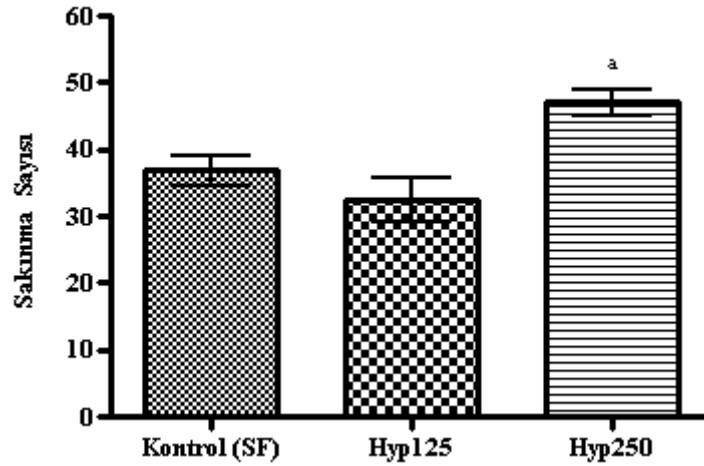
Bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların koşullu uyarandan sakınma süreleri ve sakınma sayıları, bir hafta süre ile SF uygulanan kontrol hayvanları ile karşılaştırılmıştır.

Hyp ekstresinin 125 mg.kg⁻¹ dozu, hayvanların toplam sakınma sürelerini, anlamlı ölçüde değiştirmezken, 250 mg.kg⁻¹ dozu toplam sakınma sürelerini, kontrol hayvanlarına oranla anlamlı ölçüde azaltmıştır (**Şekil 47**).



Şekil 47. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Toplam Sakınma Süreleri, Kontrole Göre Anlamli Farklilik ^a*p*<0,001, n=7

Hyp ekstresinin 125 mg.kg⁻¹ dozu, hayvanların toplam sakınma sayılarını anlamli ölçüde değiştirmezken, 250 mg.kg⁻¹ dozu, toplam sakınma sayılarını kontrol hayvanlarına göre oranla anlamli ölçüde arttırmıştır (Şekil 48).



Şekil 48. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Toplam Sakınma Sayıları, Kontrole Göre Anlamli Farklilik ^a*p*<0,01, n=7

Aktif öğrenme deneylerinden elde edilen bu veriler, bu çalışmada kullanılan Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, sıçanların öğrenme yeteneklerinde artışa neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Hyp ekstrelerinin akut ve kronik uygulamalarının dikkat artışı, öğrenme, bellek güçlenmesi, anımsama gibi bilişsel işlevleri arttırdığını ve bu ekstreler ile tedavinin çeşitli amnezi modelleri üzerinde tedavi edici etkileri olduğunu bildiren raporlar bulunmaktadır (Bombardelli ve Morazzoni, 1995, Khalifa, 2001; Klusa ve ark., 2001; Kumar ve ark., 2000c; Misane ve Örgen, 2001; Widy-Tyszkiewicz ve ark., 2002; Zanoli, 2004).

Yapılan bir çalışmada, yedi gün süre ile oral yolla hiperforin ve Hyp ekstresi uygulanmış olan sıçanların öğrenme ve anımsama yeteneklerinin ikinci günden

başlayarak artış gösterdiği bildirilmiştir (Klusa ve ark., 2001). Yirmibir gün süresince, günlük 350 mg.kg⁻¹ dozunda Hyp ekstresi uygulanan sıçanların, pasif sakınma deneylerinde ölçülen anımsama yeteneklerinin kontrol hayvanlarına göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (Trofimiuk ve ark., 2006).

Hyp ekstrelerinin yanı sıra, tek başına hiperforinin öğrenmeyi güçlendirici etkisi olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Dinamarca ve ark., 2006; Froestl ve ark., 2003; Klusa ve ark., 2001; Zanolli ve ark., 2004). Bir hafta süre ile kronik olarak uygulanan saf hiperforinin ve hiperforin içeren Hyp ekstrelerinin, pasif sakınma deneylerinde hayvanların öğrenme parametrelerinin yükselmesine neden olduğu, ancak hiperforin içermeyen ekstrelerin aynı etkiyi gösteremediği bildirilmiştir. Hiperforinin öğrenme ile ilişkili olan doz-yanıt eğrisinin de, antidepresan etkisi ile ilişkili olan doz-yanıt eğrisi gibi, ters U şeklinde olduğu bildirilmiştir (Klusa ve ark., 2001; Zanolli, 2004). Hiperforinin anımsamayı güçlendirici ve bellek birleştirici etkilerinin yanı sıra, skopolamin ile oluşturulan amneziyi de büyük oranda ortadan kaldırdığı vurgulanmıştır (Klusa ve ark., 2001).

Hyp ekstrelerinin öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerinin, beyinin çeşitli bölgelerindeki monoaminerjik nörotransmisyon ile ilişkileri araştırılmaktadır. Hyp ekstrelerinin öğrenme ve anımsama üzerindeki olumlu etkilerinin, beyin kortikal ve hipokampal alanlarında serotonerjik etkinliği artırması ile ilişkili olabileceğine işaret edilmiştir (Khalifa, 2001). Nitekim, uzun dönem (dokuz hafta) Hyp ekstresi uygulanan sıçanların prefrontal kortekslerinde ve hipokampuslarında serotonin miktarlarının kontrol hayvanlarına göre anlamlı ölçüde yükseldiği rapor edilmiştir (Widy-Tyszkiewicz ve ark., 2002).

Hyp ekstrelerinin ve hiperforinin, noradrenalinin sinaptik aralıktaki miktarını arttırarak, uyanç, dikkat ve öğrenme ile yakından ilişkili olan, merkezi noradrenerjik yolları etkinleştirilmesinin de öğrenme süreçlerine olumlu etkide bulunabileceği rapor edilmiştir (Kaehler ve ark., 1999; Widy-Tyszkiewicz ve ark., 2002).

Hyp ekstrelerinin öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerinin, asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu (Re ve ark., 2003) ile ilişkili olarak korteksteki kolinerjik nörotransmisyonun güçlenmesi ve muskarinik reseptörlerin etkinliğinin artması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Kumar ve ark., 2000c). Hiperforinin, antiamnezik etkileri, beyinde asetilkolin salımında artışa neden olması ile ilişkilendirilmiştir (Widy-Tyszkiewicz ve ark., 2002).

Sigma 1 reseptör agonistlerinin frontal korteks ve hipokampusta asetilkolin miktarlarının artışına (Junien ve ark., 1991; Matsuno ve ark., 1993; Matsuno ve ark., 1995), hipokampusta NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna neden olduğu da bildirilmiştir (Monnet ve ark., 1990; Monnet ve ark., 1992). Bununla birlikte sigma 1 reseptör agonistlerinin, kolinerjik antagonistler ile (Earley ve ark., 1991; Matsuno ve ark., 1997) ya da NMDA antagonisti dizosilpin ile (Earley ve ark., 1995; Maurice ve ark., 1994; Ohno ve Watanabe, 1995) oluşturulan çeşitli amnezi modellerinde, anti-amnezik etki gösterdikleri rapor edilmiştir. Hiperforin, hiperisin ve psödohiperisinin sigma 1 reseptörleri ile ilişkilerinden (Cervo ve ark., 2004; Gobbi ve ark., 2001; Heading, 2001; Panocka ve ark., 2000; Raffa, 1998; Sanchez ve ark., 1997) hareketle, Hyp ekstrelerinin bilişsel işlevler üzerindeki

olumlu etkilerine, sigma 1 reseptörlerinin aktivasyonunun da katkıda bulunabileceği ileri sürülebilir.

Ayrıca, hiperforinin α -sekretaz enziminin aktivasyonu ile beyinde toksik amiloid birikimini önlediği (Froestl ve ark., 2003), hipokampusta amiloid oluşumunu ve buna bağlı nöropatolojik ve davranışsal değişiklikleri azalttığı (Dinamarca ve ark., 2006) rapor edilmiştir.

Hyp ekstrelerinin, hiperforinin ve diğer floroglusinol türevlerinin antioksidan etkileri nedeni ile beyinde serbest radikallerin neden olduğu dejenerasyonu önlediği (El-Sherbiny ve ark., 2003; Heilmann ve ark., 2003) ve bunun da öğrenme süreçleri üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir (Khalifa, 2001; Widy-Tyszkiewicz ve ark., 2002).

Bu tez çalışmasında, Hyp ekstresinin 250 mg.kg^{-1} dozunun sağlıklı sıçanlarda öğrenme yeteneklerini arttırdığı ortaya konulmuştur. Hyp ekstresinin 125 mg.kg^{-1} dozunda öğrenme üzerinde etki göstermemiş olması, öğrenme üzerinde etkili olan mekanizmanın ancak doz yükseldiğinde ortaya çıkmış olduğunu, dolayısıyla, öğrenme üzerine etkili olan bileşenin/bileşenlerin ekstrenin ancak yüksek dozunda yeterli etkinliğe ulaşabildiğini göstermektedir.

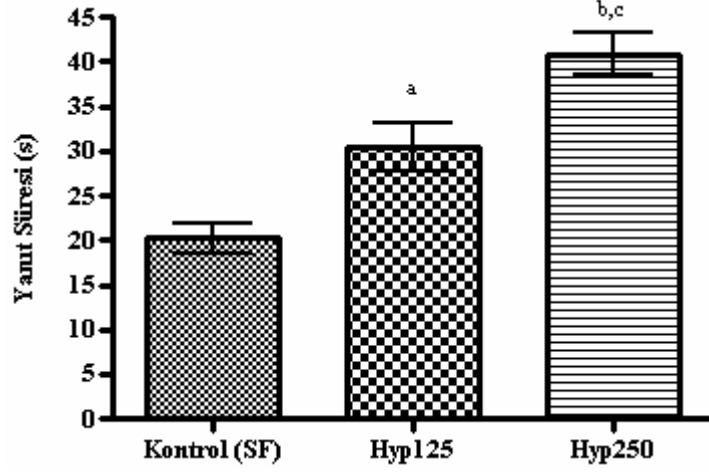
Bugünkü bilgilerin ışığında, Hyp ekstrelerinin öğrenme, depresyon ve anksiyete şiddetleri üzerindeki etkilerinin, hangi bileşenden ya da bileşenlerden kaynaklandığı tam olarak ayırt edilemese de, Hyp ekstrelerinin depresyon, öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerinin daha çok hiperforin (Dinamarca ve ark., 2006; Froestl ve ark., 2003; Klusa ve ark., 2001; Zanolli ve ark., 2004), anksiyolitik ve sedatif etkilerinin ise daha çok hiperisin ve psödohiperisin (Coleta ve ark., 2001; Holzl ve ark., 1989) ile ilişkili olarak ortaya çıkmış olabileceği dikkati çekmektedir. Bu bağlamda, ekstrenin öğrenme ve sedasyon üzerindeki etkilerinin eş zamanlı olarak görülmüş olması, bu etkilerin farklı bileşenler tarafından ve/veya farklı mekanizmalar ile gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Ağrı ölçüm deneylerine ilişkin bulgular

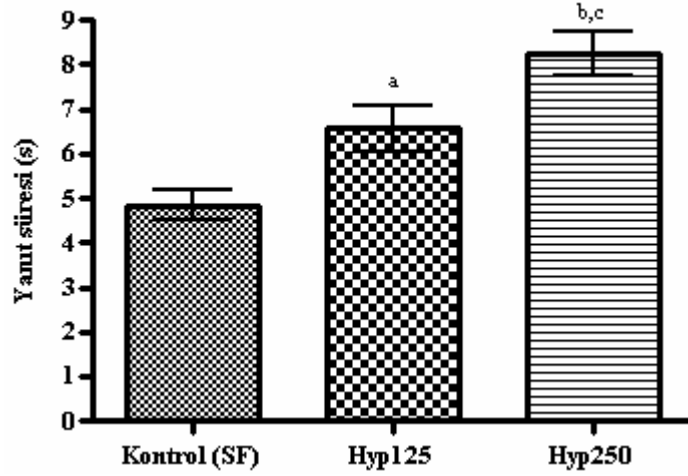
Bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma ve kuyruk çekme deneylerinde ölçülen yanıtların süreleri, bir hafta süre ile SF uygulanan kontrol hayvanlarının kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma ve kuyruk çekme deneylerinde ölçülen yanıtların süreleri ile karşılaştırılmıştır. Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların kuyruk sıkıştırma deneylerindeki yanıt sürelerinin, SF uygulanan kontrol hayvanlarına göre anlamlı ölçüde uzadığı belirlenmiştir. Mekanik aljezik uyarıya karşı yanıt sürelerinin uzamasında Hyp ekstresinin 250 mg.kg^{-1} dozunun, 125 mg.kg^{-1} dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (**Şekil 49**).

Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan sağlıklı hayvanların kuyruk daldırma (**Şekil 50**) ve kuyruk çekme (**Şekil 51**) deneylerindeki yanıt sürelerinin de, SF uygulanan kontrol hayvanlarına göre anlamlı ölçüde uzadığı belirlenmiştir.

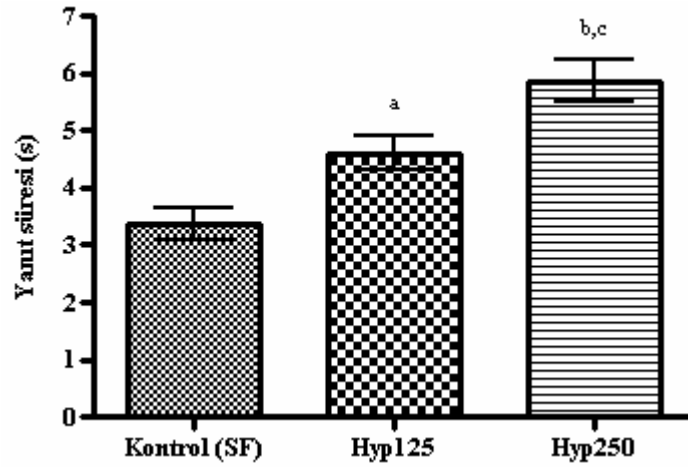
Termal aljezik uyarıya karşı yanıt sürelerinin uzamasında da Hyp ekstresinin 250 mg.kg^{-1} dozunun, 125 mg.kg^{-1} dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (**Şekil 50, Şekil 51**).



Şekil 49. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Kuyruk Sıkıştırma Deneyindeki Yanıt Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,05$, ^b $p<0,001$, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0,05$, n=7



Şekil 50. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Kuyruk Daldırma Deneyindeki Yanıt Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,05$, ^b $p<0,001$, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0,05$, n=7



Şekil 51. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan Sağlıklı Hayvan Gruplarının Kuyruk Çekme Deneyindeki Yanıt Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,05$, ^b $p<0,001$, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c $p<0,05$, n=7

Bu deneylerde elde edilen veriler, bu çalışmada kullanılan Hyp ekstresinin mekanik ve termal uyaranlara karşı doza bağımlı antinosiseptif etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada elde edilen bulgulara paralel olarak Hyp ekstrelerinin mekanik (Öztürk, 1997a), termal (Abdel-Salam, 2005; Kumar ve ark., 2001; Öztürk ve ark., 1996a) ve kimyasal (Bukhari ve ark., 2004; Jakovljevic ve ark., 2000; Kumar ve ark., 2001) uyaranlara karşı antinosiseptif etki gösterdiğini bildiren çeşitli raporlar bulunmaktadır (Bukhari ve ark., 2004; Kumar ve ark., 2001).

Yapılan bir çalışmada, hidroalkolik Hyp ekstreleri tarafından mekanik uyarıya karşı oluşturulan analjezik etkinin, adenozinin purinerjik reseptör antagonisti olan kafein tarafından ortadan kaldırıldığı, bu nedenle Hyp ekstrelerinin analjezik etkinliğinin adenozinin mekanizmaları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Önder, 1995).

Opioid reseptör antagonisti bir madde olan naloksonun, ancak 3 mg.kg^{-1} dozunda uygulandığında, analjezik etkiyi antagonize ettiği görülmüştür. Naloksonun ancak yüksek dozlarında görülen bu antagonist etkisinin, trimeprimin ve desipramin gibi antidepresanların neden olduğu analjezik etki için de geçerli olduğu bildirilmiştir. Bu dozun, naloksonun morfin analjezisini antagonize ettiği dozdan ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (Önder, 1995).

Diğer yandan, delta opioid reseptör antagonisti olan naltrindolün, Hyp ekstrelerinin analjezik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir (Öztürk, 1997a). Tüm bu bilgilerin ışığında, Hyp ekstrelerinin analjezik etkilerinin purinerjik A1 ve opioid delta reseptörleri ile ilişkili olarak gerçekleştiği düşünülmektedir. Nitekim, hiperisinin delta reseptörlere (Raffa, 1998), hiperforinin ise mü, delta ve kappa opioid reseptörlere yüksek afinite gösterdiği bildirilmiştir (Simmen ve ark., 1999).

Antidepresan ilaçların çoğunun analjezik etkileri olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Berrocso ve Mico, 2007; Mattia ve ark., 2002; Mico ve ark., 2006). Antidepresanların analjezik etkilerinin temel olarak monoaminerjik transmisyonu güçlendirmeleri ile ilişkili olduğu (Mico ve ark., 2006) bununla birlikte, opioid mü ve delta reseptörlerin aktivasyonunun da analjezik etkiye katılabileceği ileri sürülmüştür (Gray ve ark., 1998; Marchand ve ark., 2003; Schreiber ve ark., 1999; Valverde ve ark., 1994).

Sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin miktarlarının yükselmesinin, ağrı ile ilişkili bulboşpinal inisiyatiför yolların etkinleşmesi ile ağrı oluşumunu önlediği düşünülmektedir (Ardid ve ark., 1995; Mico ve ark., 2006). Antidepresanların locus coeruleus, raphe çekirdekleri ve omuriliğin dorsal boynuzu gibi ağrı ile ilişkili önemli merkezlerde endojen ağrı kontrol sistemlerini etkinleştirerek analjezik etki gösterdikleri bildirilmiştir (Millan, 2002).

Antidepresanların supraspinal ya da spinal düzeydeki analjezik etkilerinin yanı sıra, periferik mekanizmaları ile de analjezik etkiye katkıda buldukları ileri sürülmüştür (Sawynok, 2003). Antidepresanların periferik düzeyde histaminin, asetilkolinin, serotoninin ve glutamat NMDA reseptörlerinin işlevlerini azaltıcı, Na^+ ve Ca^{+2} kanallarını inhibe edici etkinliği ile analjezik etkiye katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, antidepresanların K^+ kanallarını etkinleştirici, adenozin geri-alımını önleyici, P maddesinin sentezini ve

etkinliğini, NO'nun salımını ve makrofajların hareketlerini azaltıcı etkilerinin de analjezik etkileri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Sawynok, 2003, Mico ve ark., 2006).

Hyp ekstrelerinin supraspinal düzeyde monoamin miktarını artırıcı etkilerinin bilinmekte olmasından hareketle (Chatterjee ve ark., 1998a; Hirano ve ark., 2004; Müller ve ark., 1998; Müller, 2003), Hyp ekstreleri uygulanan hayvanlarda görülen analjezik etkilerin, yukarıda sözü geçen supraspinal ve spinal analjezik mekanizmalar ile ilişkili olması olası görünmektedir.

Diğer yandan, hidroalkolik Hyp ekstrelerinin NOS enzimini inhibe edici etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Uzbay ve ark., 2007). Sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, Hyp ekstresinde bulunan kersetinin ve hiperosidin kanda ve serebral homojenatlarda NOS enzimini inhibe ederek, NO miktarının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Lu ve ark., 2004). Hyp ekstrelerinin NOS enzimini inhibe ederek NO miktarlarında azalmaya neden olmasının da analjezik etkiye katkıda bulunabileceği ileri sürülebilir.

Bunlarla birlikte, Hyp ekstrelerinin ve hiperforinin NMDA reseptörlerinde, Na⁺ ve Ca⁺² kanallarında iyonik akımları azaltıcı (Chatterjee ve ark., 1999), P maddesi aracılıklı sitokin sentezini (Fiebich ve ark., 2001; Gobbi ve ark., 2004), siklooksijenaz-1, 5-lipooksijenaz (Albert ve ark., 2002) ve siklooksijenaz-2 (Raso ve ark., 2002) enzimlerinin aktivitelerini inhibe edici etkilerinin, analjezik etkiye katkıda bulunabilecek diğer mekanizmalar olabileceği düşünülmektedir.

Yukarıda söz edilen mekanizmalara ek olarak, Hyp ekstrelerinin analjezik etki mekanizmalarının GABAerjik reseptörler ile ilişkili olması da olası görünmektedir. GABA-A reseptörlerini aktive ederek GABAerjik tonusu güçlendiren maddelerin, mekanik ve termal uyaranlar ile oluşan ağrıyı ortadan kaldırdığı bilinmektedir (Malan ve ark., 2002). Hyp ekstrelerinin GABA-A reseptörlerine 0.06 µg.ml⁻¹ ve GABA B reseptörlerine ise 0.009 µg.ml⁻¹ düzeyinde afinite göstermelerinden hareketle (Butterweck, 2003b; Cott, 1997), GABAerjik tonusun güçlenmesinin de analjezik etki ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

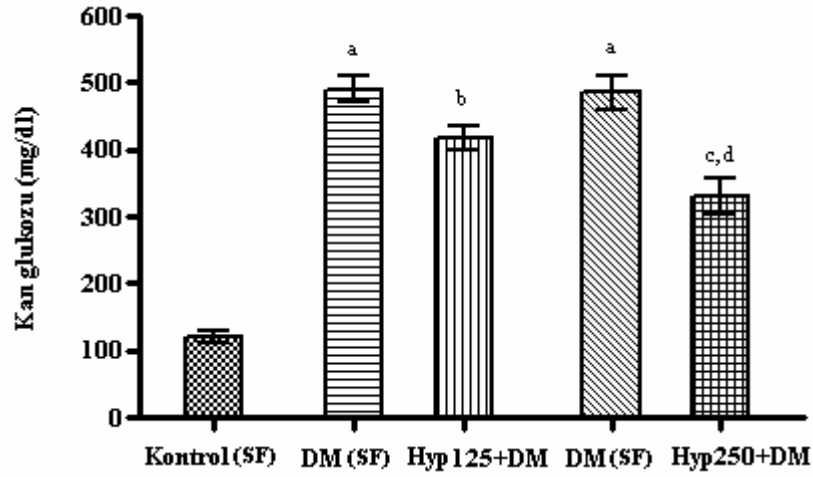
Hyp Ekstreleri ile Tedavi Edilen STZ-Diyabetik Sıçanların Metabolik Kafes Ölçümlerine ve Davranış Deneilerine İlişkin Bulgular

Kan glukoz değerlerine ilişkin bulgular

Bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan diyabetik hayvanların, kan glukoz düzeyleri, son enjeksiyonun yapılmasından 1,5 saat sonra ölçülmüştür.

Diyabetik hayvanların kan glukoz düzeylerinde, bir hafta süre ile SF enjekte edilen kontrol hayvanlarına göre anlamlı artış görülürken, Hyp125 ve Hyp250 ekstrelerinin diyabetik hayvanlarda artmış olan kan glukoz düzeylerini doza bağımlı şekilde azalttığı belirlenmiştir (**Şekil 52**).

Hyp ekstreleri ile tedavi edilen diyabetik hayvanların kan glukoz düzeylerindeki düşüş, ekstrenin bu dozlarda, diyabetik hayvanlarda antihiperglisemik etkili olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 52. 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ dozlarında Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik (DM) Hayvanların Bir Haftalık Enjeksiyonlardan Önceki ve Sonraki Kan Glukoz Değerleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,01, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,05, n=7

Hyp ekstrelerinin içerisinde bulunan flavonoidlerden olan kersetinin, izokersitrinin ve rutin STZ-diyabetik sıçanlarda insülin düzeylerini arttırdıkları ve kan glukoz düzeylerini azalttıkları bildirilmiştir (Coşkun ve ark., 2005; Hnatyszyn ve ark., 2002; Ivorra ve ark., 1989; Kamalakkannan ve Prince, 2006; Kanter ve ark., 2007; Stanley Mainzen Prince, 2006). Yapılan *in vitro* bir çalışmada, amentoflavonun ve kersitrinin α -glukozidaz enzimini inhibe edici etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Kim ve ark., 2000). Bununla birlikte, kersetinin, kersitrinin, rutin ve izokersitrinin aldoz redüktaz enzimini inhibe edici etkileri olduğu bildirilmiştir (Varma ve ark., 1977; Matsuda ve ark., 2002).

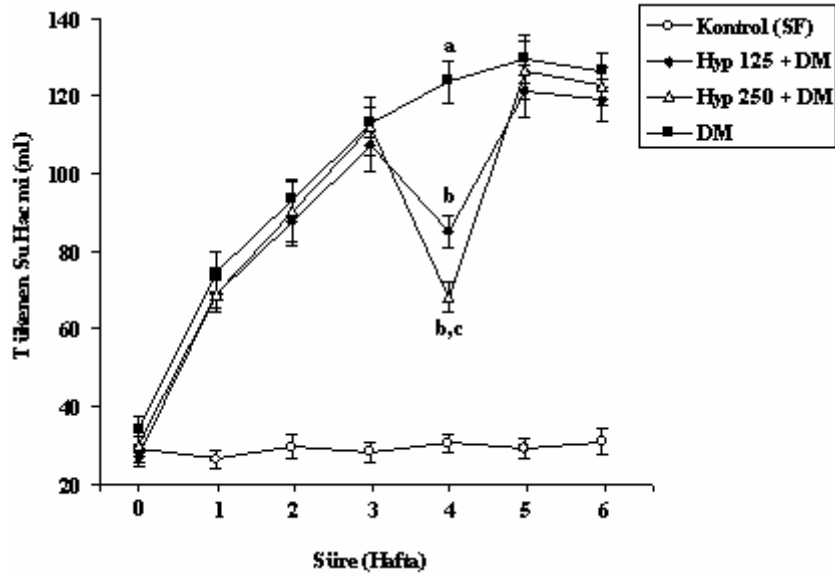
Bu bilgilerden hareketle, Hyp ekstrelerinin diyabetik hayvanlarda insülin salımı arttırarak ya da ince barsaklarda karbonhidrat emilimini azaltarak antihiperglisemik etki göstermeleri söz konusu olabilir.

Bununla birlikte, Hyp ekstrelerinin diyabette poliöl yolağının etkinliğinin artışında önemli rol oynayan aldoz redüktaz enzimini inhibe edici etkileri, nöropati, retinopati, nefropati gibi diyabetle ilişkili çeşitli komplikasyonların azalmasını açısından da ayrıca önem taşımaktadır.

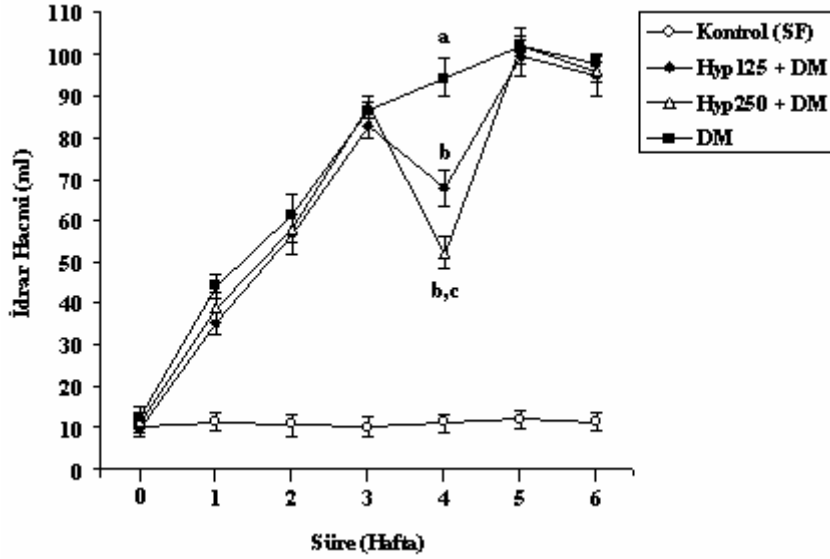
Su tüketimine ve idrar atılımına ilişkin bulgular

Altı hafta süresince metabolik kafeslerde tutulan diyabetik hayvanlara, üçüncü haftanın başlangıcında bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanmıştır. Hayvanların günlük su tüketim ve idrar atılım miktarları kaydedilmiş, haftalık ortalama su tüketimleri ve idrar atımları hesaplanmış, ekstre verilmiş diyabetik hayvanların su tüketim ve idrar atılım miktarları, SF verilmiş diyabetik hayvanların su tüketim ve idrar atılım miktarları ile karşılaştırılmıştır.

Bir hafta süren enjeksiyonlar sırasında yapılan ölçümlerde, Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri verilen diyabetik hayvanların tükettikleri su (Şekil 53) ve idrar atılım (Şekil 54) miktarlarının ekstre verilmemiş diyabetik hayvanlara göre anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür.



Şekil 53. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Haftalık Su Tüketim Değerleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c*p*<0,05, n=7



Şekil 54. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Haftalık İdrar Atılım Değerleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,001, Hyp125'e karşı anlamlı farklılık ^c*p*<0,05, n=7

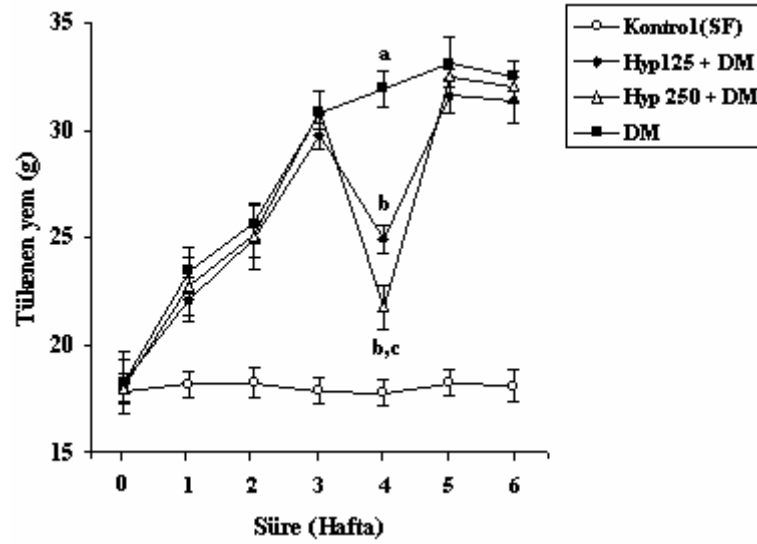
Hyp ekstrelerinin diyabetik hayvanlardaki yüksek kan glukoz düzeylerini düşürerek, diyabetik polidipsiyi ve poliüriyi azaltıcı etki gösterdiklerine inanılmaktadır.

Hyp ekstrelerinin diyabetik hayvanlardaki hiperglisemiyi azaltmalarının, hücre dışı sıvılardaki ozmotik basıncın azalmasına, renal tübüllerde sıvıların tübül geri-emiliminin artmasına ve böylece idrarla kaybedilen sıvı miktarının ve dolayısı ile su tüketiminin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan, Hyp ekstrelerinin daha önce söz edilen (s.87-90) antidipsojenik ve antidiüretik etkilerinin de diyabetik polidipsi ve poliürinin azalmasına katkıda bulunmuş olmaları olası görünmektedir.

Yem tüketimine ve dışkı atılımına ilişkin bulgular

Altı hafta süresince metabolik kafeslerde tutulan diyabetik hayvanlara, üçüncü haftanın başlangıcında bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanmıştır. Hayvanların günlük yem tüketimleri kaydedilmiş, haftalık ortalama yem tüketimleri hesaplanmış, ekstre verilmiş diyabetik hayvanların yem tüketim miktarları, SF verilmiş diyabetik hayvanların yem tüketim miktarları ile karşılaştırılmıştır. Bir hafta süren enjeksiyonlar sırasında yapılan ölçümlerde, Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri verilen diyabetik hayvanların tükettikleri yem miktarlarının, ekstre verilmemiş diyabetik hayvanların tükettikleri miktarlara göre doza bağımlı ve anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (Şekil 55).

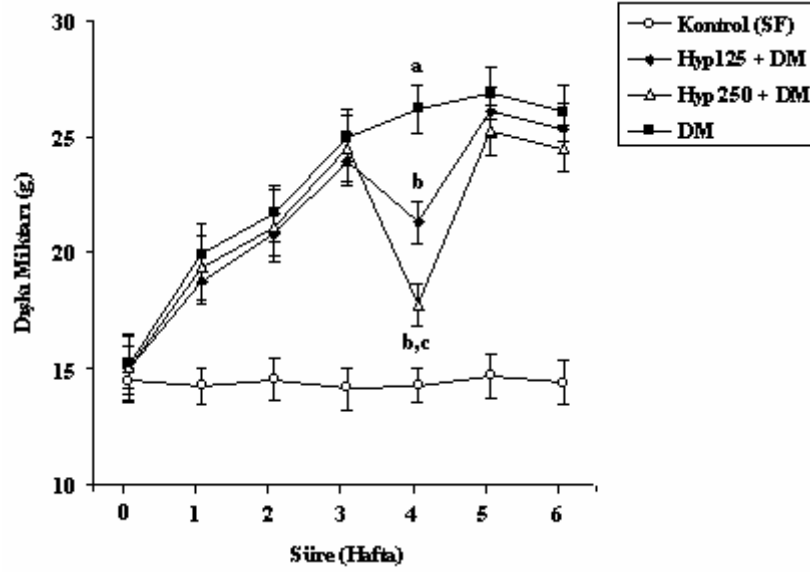


Şekil 55. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Haftalık Yem Tüketim Değerleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,001, Hyp125'e karşı anlamlı farklılık ^c*p*<0,05, n=7

Altı hafta süresince metabolik kafeslerde tutulan ve üçüncü haftanın başlangıcında bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan diyabetik hayvanların, günlük dışkı miktarları kaydedilmiş, haftalık ortalama dışkı miktarları hesaplanmış, ekstre verilmiş diyabetik hayvanların dışkı miktarları, SF verilmiş diyabetik hayvanların dışkı miktarları ile karşılaştırılmıştır.

Bir hafta süren enjeksiyonlar sırasında yapılan ölçümlerde, Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri verilen diyabetik hayvanların dışkı miktarlarının, ekstre verilmemiş diyabetik hayvanların dışkı miktarlarına göre anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (Şekil 56).

Hyp ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda dışkı miktarlarını azaltıcı etkilerinin doza bağımlı olduğu belirlenmiştir (Şekil 56).



Şekil 56. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Haftalık Dışkı Miktarları, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,001$, Hyp125'e karşı anlamlı farklılık ^c $p<0,05$, n=7

Hyp ekstrelerinin diyabetik hiperfajiyi ve dışkı miktarındaki artışı azaltıcı etkilerini, diyabetik hayvanlarda kan glukoz düzeylerini azaltarak, glukozun dokulara geçişini ve enerji kaynağı olarak kullanımını arttırarak gerçekleştirdiğine inanılmaktadır.

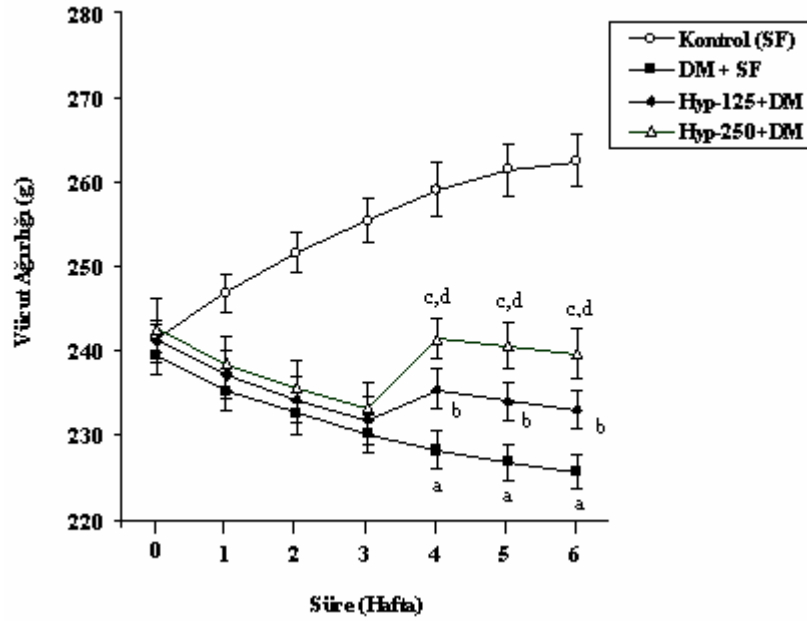
Bununla birlikte, Hyp ekstrelerinin anorektik etkilerinin de diyabetik hiperfajinin azalmasına katkıda bulunması olasıdır. Bu ekstrelerin diyabetik sıçanlarda miktarları artmış olan NO (Serino ve ark., 1998) ve grelin (Ishii ve ark., 2002; Sindelar ve ark., 1999) gibi nöromedyatörlerin düzeylerini azaltarak (Jorgensen ve ark., 2002; Lu ve ark., 2004; Nonogaki ve ark., 2006b; Uzbay ve ark., 2007) ve diyabetik hayvanlarda miktarları azalmış olan leptin (Sindelar ve ark., 1999) ve POMK mRNA düzeylerini (Havel ve ark., 2000; Mizuno ve ark., 1998; Schwartz ve ark., 1997) arttırarak (Nonogaki ve ark., 2006a; Nonogaki ve ark., 2007; Yamada ve ark., 2006) diyabetik hiperfajinin ve dışkı miktarındaki artışın azalmasına katkıda bulunabilecekleri düşünülmektedir.

Dopaminin D1 ve D2 reseptörlerinin birlikte uyarılmasının, hipotalamik NPY miktarlarında azalmaya neden olarak diyabetik hayvanlarda hiperfajiyi azalttığı bildirilmiştir (Kuo, 2002). Bu bilgidен hareketle, Hyp ekstrelerinin sinaptik aralıkta dopamin miktarlarını arttırıcı etkilerinin (Jensen ve ark., 2001; Rommelspacher ve ark., 2001; Roz ve ark., 2002) diyabetik hayvanlarda hiperfajinin azalmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Vücut ağırlıklarının değişimine ilişkin bulgular

Altı hafta süresince vücut ağırlıkları izlenen diyabetik hayvanlara, üçüncü haftanın başlangıcında bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanmıştır. Hayvanların haftalık ortalama vücut ağırlıkları hesaplanmış, ekstre verilmiş diyabetik hayvanların vücut ağırlıkları, SF verilmiş diyabetik hayvanların vücut ağırlıkları ile karşılaştırılmıştır. Bir hafta süren enjeksiyonlar sonrasında yapılan ölçümlerde, Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri verilen diyabetik hayvanların

vücut ağırlıklarının, ekstre verilmemiş diyabetik hayvanların vücut ağırlıklarına göre doza bağımlı olarak ve anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür (Şekil 57)



Şekil 57. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Vücut Ağırlıklarının Haftalara Göre Değişimi, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,05, ^cp<0,01, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^dp<0,05 n=7

Bu çalışmada, diyabetik hayvanların vücut ağırlıklarında görülen azalmanın, Hyp tedavisi ile önlendiği görülmüştür. Hyp ekstrelerinin, glukozun hedef hücrelerin içerisine girişini ve enerji kaynağı olarak kullanımını arttırarak ve dolayısıyla enerji depolarının mobilizasyonu önleyerek, diyabetik hayvanların vücut ağırlıklarında artışa neden olduğu düşünülmektedir.

Yüzme deneylerine ilişkin bulgular

Altı haftalık diyabet süresinin üçüncü haftası boyunca, bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan dört haftalık diyabetik hayvanların immobilité, tırmanma ve yüzme süreleri, bir hafta süre ile SF enjekté edilen sağlıklı hayvanlar ve dört haftalık diyabetik hayvanlar ile karşılaştırılmıştır. SF uygulanan diyabetik hayvanların immobilité sürelerinde, sağlıklı hayvanlara göre anlamlı düzeyde artış görülmüştür.

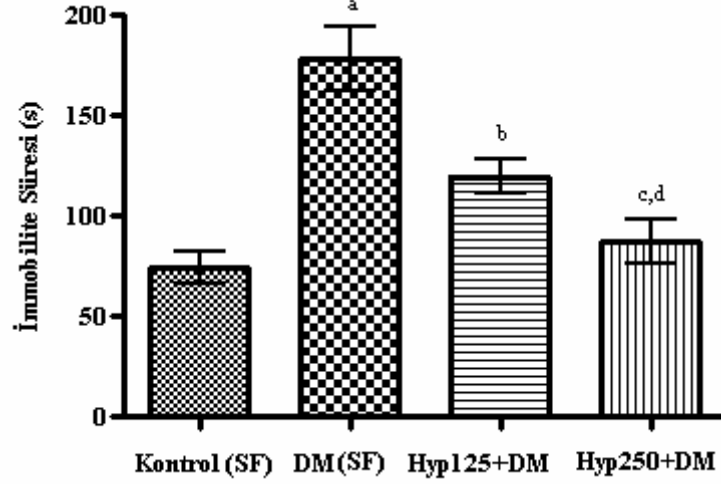
Hyp125 ve Hyp250 ekstrelerinin, diyabetik hayvanlarda artmış olan immobilité sürelerini anlamlı ölçüde kısalttığı belirlenmiştir. Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, immobilité süresini kısaltmakta, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 58).

Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun diyabetik hayvanlarda uzamış olan immobilité sürelerini sağlıklı hayvanların düzeyine indirdiği görülmüştür (Şekil 58).

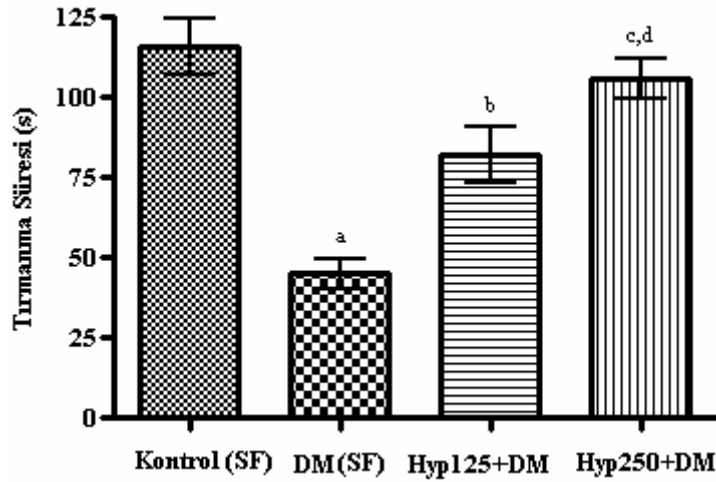
Hyp125 ve Hyp250 ekstrelerinin, diyabetik hayvanlarda azalmış olan tırmanma sürelerini anlamlı ölçüde uzattığı belirlenmiştir. Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹

dozunun, tırmanma sürelerini uzatmakta, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 59).

Hyp ekstrelerinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun diyabetik sıçanların tırmanma sürelerini sağlıklı sıçanlardaki düzeylere ulaştırdığı belirlenmiştir (Şekil 59).



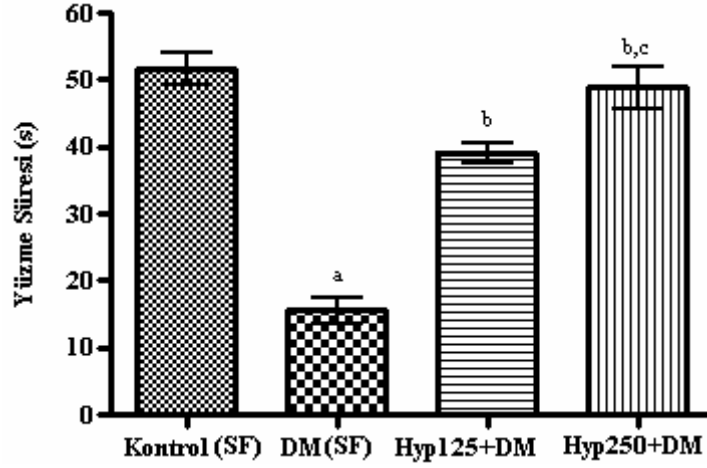
Şekil 58. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) İmmobilité Süreleri, Kontrole Göre Anlamli Farklilik ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamli Farklilik ^b*p*<0,01, ^c*p*<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamli Farklilik ^d*p*<0,05, n=7



Şekil 59. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Tırmanma Süreleri, Kontrole Göre Anlamli Farklilik ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamli Farklilik ^b*p*<0,01, ^c*p*<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamli Farklilik ^d*p*<0,05, n=7

Hyp125 ve Hyp250 ekstrelerinin, diyabetik hayvanlarda azalmış olan yüzme sürelerini de anlamli ölçüde uzattığı belirlenmiştir (Şekil 60). Hyp ekstrelerinin 125 mg.kg⁻¹ dozunun diyabetik hayvanlarda azalmış olan yüzme sürelerini kontrol hayvanlarının düzeyine ulaştırdığı belirlenmiştir (Şekil 60).

Bu verilerin ışığında, Hyp ekstrelerinin uygulanan dozlarda, diyabetik hayvanlarda artmış olan depresyon şiddetini azaltarak, antidepresan etki gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 60. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Yüzme Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c*p*<0,05, n=7

Bugünkü bilgilerin ışığında, diyabetin MSS'inde hangi monoaminin miktarını ve işlevini nasıl etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte, diyabetik hayvanlarda, depresyon benzeri davranışların ortaya çıkmasında, monoaminlerin MSS'deki miktarlarında ve işlevlerinde görülen farklılıkların önemli rol oynadığı bilinmektedir (Ahmad ve Merali, 1988; Merali ve ark., 1988; Mooradian,1988).

Hyp ekstrelerinin, MAO enzimini inhibe ederek (Suzuki ve ark., 1984), sinaptik aralıkta serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi monoaminlerin geri-alımını önleyerek (Chatterjee ve ark., 1998a; Chavez ve Chavez, 1997; Duncan, 1999; Hirano ve ark., 2004; Müller ve ark., 1998; Müller, 2003), hücre zarında Na⁺-H⁺ değiş-tokuş mekanizmasını etkinleştirerek (Singer ve ark., 1999; Wonnemann ve ark., 2000; Zanoli, 2004), sinaptik veziküllere serotonin, dopamin ve noradrenalin taşınımını doza bağlı ve non-kompetitif olarak inhibe ederek (Roz ve ark., 2002) beyinde monoamin transmisyonu üzerinde etki gösterdiği bilinmektedir. Bu bilgilerin ışığında, Hyp ekstrelerinin diyabetik hayvanlar üzerindeki antidepresan etkilerinin, bu hayvanlarda bozulmuş olan monoamin transmisyonun, ekstrede bulunan etkin bileşenler tarafından yeniden düzenlenmesi ile gerçekleşmiş olabileceği düşünülmektedir.

Diyabette görülen depresyonun patogenezinde, monoamin aktivitesindeki bozukluğun yanı sıra, GABAerjik disfonksiyonun da rol oynadığı bilinmektedir (Markou ve ark., 1998; Miyata ve ark., 2005; Petty, 1995; Shiah ve Yatham, 1998). Diğer yandan, Hyp ekstrelerinin, hiperforinin, adhiperforinin monoaminlerin yanı sıra, GABA'nın geri-alımını da inhibe ettiği bildirilmiştir (Chatterjee ve ark., 1998a; Gobbi ve ark., 2001; Jensen ve ark., 2001; Müller, 2003; Skalisz ve ark., 2004; Wonnemann ve ark., 2000; Zanoli, 2004). Ekstrenin içerisindeki hiperisin, psödohiperisin ve ksantonlar gibi çeşitli bileşenlerin GABA-A/benzodiazepin reseptör kompleksi ve GABA-B reseptörlerine afinité gösterdikleri ve GABAerjik etkinliği arttırdıkları bildirilmiştir (Barnes ve ark., 2001; Beijamini ve Andreatini, 2003; Flausino ve ark., 2002; Nathan, 2001; Vandenbogaerde ve ark., 2000). Hyp ekstrelerinin diyabetik hayvanlar üzerindeki antidepresan benzeri etkinliğinin, diyabetik hayvanlarda görülen GABAerjik

disfonksiyonun düzeltilmesi ve GABAerjik nörotransmisyonun artırılması ile de ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

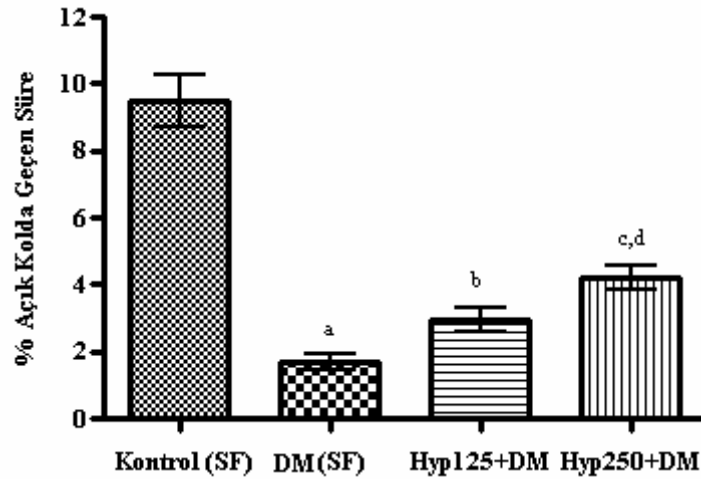
Ayrıca, STZ-diyabetik sıçanların beyinlerinde sigma 1 ve 2 reseptörlerinin yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (Mardon ve ark., 1999). Sigma reseptör agonisti maddelerin antidepresan etkinlik göstermesinden hareketle (Akunne ve ark., 2001; Matsuno ve ark., 1996; Ukai ve ark., 1998; Sanchez ve Papp, 2000), Hyp ekstrelerinin diyabetik hayvanlardaki antidepresan etkilerine, sigma reseptörleri ile ilişkili mekanizmaların da katkıda bulunması olası görünmektedir. Bu düşüncüyü destekler nitelikte, Hyp ekstresi ile görülen MSS etkilerinin bazılarının (antinosisseptif etki) non-spesifik opioid reseptör antagonisti nalokson ile önlendiği daha önceki çalışmalar ile saptanmıştır (Öztürk, 1997a).

Önerilen bütün bu olası mekanizmaların yanı sıra, Hyp ekstrelerinin diyabetik sıçanlardaki antihiperглиsemik etkilerinin, insülin eksikliği ve kronik hiperглиsemiye bağlı patolojik süreçlerin gelişimini azaltarak, diyabetik sıçanlarda depresyon şiddetlerinin azalmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülebilir.

Yükseltilmiş labirent deneylerine ilişkin bulgular

Altı haftalık diyabet süresinin üçüncü haftası boyunca, bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan dört haftalık diyabetik sıçanların açık kola giriş sayılarının ve açık kolda geçirdikleri sürelerin yüzdeleri, bir hafta süre ile SF enjekte edilen sağlıklı hayvanlar ve dört haftalık diyabetik hayvanlar ile karşılaştırılmıştır.

Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan diyabetik hayvanların açık kolda geçirdikleri sürenin yüzdesinin, SF enjekte edilen diyabetik hayvanlara oranla anlamlı ölçüde arttığı, söz konusu artışın Hyp250 ekstresi uygulanan diyabetik hayvanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 61).

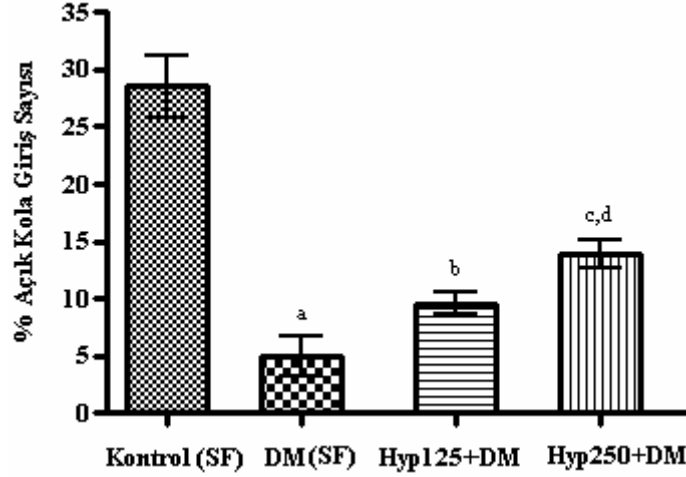


Şekil 61. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Açık Kolda Kalma Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,05, ^cp<0,01, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^dp<0,05, n=7

Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan diyabetik hayvanların açık kola giriş sayılarının yüzdesinin, SF enjekte edilen diyabetik hayvanlara oranla anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür. Söz konusu artışın, Hyp250 ekstresi uygulanan

diyabetik sıçanlarda, Hyp125 uygulanan hayvanlara oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 62).

Bu verilerin ışığında, Hyp ekstrelerin diyabetik sıçanlarda artmış olan anksiyete şiddetlerini doza bağımlı olarak azaltarak, anksiyolitik benzeri etki gösterdiği görülmektedir.



Şekil 62. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Açık Kola Giriş Sayıları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,01, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,05, n=7

Bu çalışmada, diyabetik hayvanların anksiyete şiddetlerinin sağlıklı hayvanlara oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 13, Şekil 14). Yapılan araştırmalar sonucunda, diyabetik hayvanların yükselmiş anksiyete şiddetlerinin, monoaminerjik nörotransmisyondaki bozukluklar (Bitar ve ark., 1986; Chen ve Yang, 1991; Figlewicz ve ark., 1996; Gotoh ve ark., 2006; Lackovic ve ark., 1990; Ramanathan ve ark., 1997; Steger ve Kienast, 1990; Trulson ve Himmel,1985), GABAerjik disfonksiyon (Davis ve ark., 1994; Gomez ve ark., 2003; Kamei ve ark., 2001; Miyata ve ark., 2005; Miyata ve ark., 2006; Ramanathan ve ark., 1997; Trimarchi ve ark., 1987), HHA yolağının hiperaktivitesi, ACTH, kortikosteroid salımında artış ve glukokortikoidlerin CRH üzerindeki negatif geri-bildirim mekanizmalarının duyarlılığının azalması (Chan ve ark., 2003; L'Agev ve ark.,1974; Nicola ve ark., 1976; Nicola ve ark., 1977; Scribner ve ark., 1991; Young ve ark., 1990) ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Bununla birlikte, diyabetik hayvanların beyinlerinde monoamin miktarlarının değişimleri ile ilişkili raporların da birbirleri ile çelişkili olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca, diyabetik hayvanlarda anksiyete ve depresyon şiddetlerinin eş zamanlı olarak yükselmiş olması da, bu patolojilerin yalnızca monoamin miktarlarındaki değişimler ile açıklanmasını olanaksız kılmaktadır.

Diğer yandan, Hyp ekstrelerinin beyinde monoamin miktarlarında artışa neden olduğu bilinmektedir (Chatterjee ve ark., 1998a; Chavez ve Chavez, 1997; Duncan, 1999; Hirano ve ark., 2004; Müller ve ark., 1998; Müller, 2003, Roz ve ark., 2002; Singer ve ark., 1999; Wonnemann ve ark., 2000; Zanolli, 2004). Bu

bilgilerin ışığında, Hyp ekstrelerinin monoamin miktarlarında artışa neden olarak diyabetik anksiyeteyi tedavi etmesi olası görünmemektedir.

Eş zamanlı olarak artmış olan depresyon ve anksiyete şiddetlerinin altında yatabilecek temel mekanizmalardan birinin GABAerjik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (Kalueff ve ark., 2006). Nitekim, diyabetik hayvanlarda GABAerjik disfonksiyon nedeniyle anksiyete (Davis ve ark., 1994; Gomez ve ark., 2003; Kamei ve ark., 2001; Miyata ve ark., 2005; Miyata ve ark., 2006; Ramanathan ve ark., 1997; Trimarchi ve ark., 1987) ve depresyon (Markou ve ark., 1998; Miyata ve ark., 2005; Petty, 1995; Shiah ve Yatham, 1998) geliştiğini ileri süren raporlar bulunmaktadır.

Beynin temel inhibitör nörotransmitteri olan GABA'nın beynin duygu-durum ve stres ile ilgili alanlarında, serotonin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin (Gervasoni ve ark, 2000; Herman ve ark., 2003) ve CRH gibi nörohormonların (Miklos ve Kovac, 2002) işlevlerini modüle edici etkileri olduğu bildirilmiştir. Hem insan hem de sıçan beyninde, çıkıcı serotonerjik yollarının, dorsal rafe çekirdeğinden kaynaklandığı bilinmektedir (Azmitia and Gannon, 1986; Dahlström ve Fuxe, 1964; Tork, 1985). Dorsal rafe çekirdeğinde bulunan nöronların aktivasyonu ve serotonerjik yolların ulaştıkları terminallerde serotonin salımı, eksitator ve inhibitör nitelikteki çok sayıda reseptör tarafından kontrol edilmektedir (Pineyro ve Blier, 1999). Bu reseptörlerin başlıcaları eksitator yönde etki gösteren α -1 adreseptörler (VanderMaelen ve Aghajanian, 1983) ve nöronlarda ateşlemeyi inhibe eden 5HT-1A otoreseptörleridir (Sprouse ve Aghajanian, 1987). Serotonerjik nöronların işlevlerinin kontrolünde, GABA'nın önemli rol oynadığı, bu nöronlarda iletim ve salım üzerinde, GABA-A reseptörünün inhibitör tonusunun önemli etkinliği olduğu bildirilmiştir (Gervasoni ve ark, 2000; Levine ve Jacobs, 1992). GABA-A reseptörünün aktivasyonunun dorsal rafe çekirdeğinde serotonerjik nöronlarda ateşlemeyi (Gallager, 1978; Judge ve ark., 2004) ve beyinde serotonin salımını inhibe ettiği (Tao ve ark.,1996) rapor edilmiştir.

Çıkıcı noradrenerjik aksonların ise, beyin sapında locus coeruleus bölgesinden kaynaklandığı bilinmektedir. Buradan kaynaklanan noradrenerjik nöronların amigdala, hipokampus, prefrontal korteks ve hipotalamus gibi beynin stres ile ilgili merkezlerini innerve ettikleri bilinmektedir (Moore ve Card 1984). Noradrenerjik nöronların, striatum, hipotalamus ve hipokampus gibi limbik alanlarda yoğun olarak bulunan GABAerjik nöronlar ile etkileşerek aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Herman ve ark., 2003).

GABA'nın metabolizmasını ve geri-alımını etkileyen faktörlerin depresyon ve anksiyete patogeneğinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (Goddard ve ark., 2004). GABA'nın biyosentezinden sorumlu GAD enzim proteinini kodlayan GAD67 geninin poliformizinin, unipolar ve bipolar rahatsızlıklar (Lappalainen ve ark., 2004; Lundorf ark.,2005) ile, GAD65 geninin poliformizinin ise anksiyete rahatsızlıkları ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Smoller ve ark., 2001). GABA'yı katabolize eden GABA transaminaz enzimini inhibe eden, valproat ve vigabatrin gibi ilaçların çeşitli deneysel modellerde anksiyolitik etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Lang ve de Angelis, 2003; Sherif ve Orelan, 1995). Vaoproat'ın insanlar üzerinde antidepresan etkileri de rapor edilmiştir (Gajwani

ve ark., 2005; Post, 2004; Rogawski ve Loscher, 2004; Zwanzger ve Rupprecht, 2005). GABA taşıyıcıyı proteinlerden olan GAT-1'in inhibe eden NO-711 ve tiagabin gibi maddelerin, GABAerjik tonusu arttırarak hayvanlarda (Dalvi ve Rodgers, 1996; Schmitt ve Hiemke, 1999; Schmitt ve ark., 2002] ve insanlarda (Crane, 2003; Connor ve ark., 2006; Schaller ve ark., 2004) anksiyolitik etki oluşturduğu bildirilmiştir. Tiagabin gibi GAT inhibitörlerinin, MSS'de GABAerjik sistemi düzenleyerek depresyon tedavisinde de etkili olabileceğini öne süren çeşitli klinik çalışmalar bulunmaktadır (Kaufman, 1998; Post, 2004; Schaffer ve ark., 2002; Schwartz, 2002).

GABA'nın depresyon ve anksiyetede görülen endokrin anormallikler ile olan ilişkisi (Erickson ve ark., 2003), bu nörotansmitterin söz konusu rahatsızlar ile bağlantısının bir başka yönünü ortaya koymaktadır. Anksiyete ve depresyonun, ACTH, kortizol/kortikosteron, CRH, adrenal katekolaminler, oksitosin, prolaktin ve renin gibi hormonların salımlarındaki değişmeler ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (Arborelius ve ark., 1999; Carrasco ve Van de Kar, 2003; Finn ve ark., 2003). GABA'nın ve GABAerjik ilaçların bu hormonların salımını etkileyerek, duygu-durum üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Benzodiazepin agonisti özellik gösteren çeşitli ligandların strese karşı ACTH/kortikosteron, oksitosin ve prolaktin salımlarını azalttığı (Carrasco and Van de Kar, 2003), GABAerjik sistemin stres aracılıklı kortizol ve CRH salımını inhibe ettiği bilinmektedir (Bali ve Kovacs, 2003; Lopez ve ark.,1999; Miklos ve Kovac, 2002). GABAerjik nörotransmisyonun zayıflamasının neden olabileceği nöroendokrinolojik bozuklukların, anksiyete ve depresyon patogenezine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (Kalueff ve Nutt, 2006). GABAerjik sistemi modüle ettiği bilinen melatoninin hayvanlarda anksiyolitik ve antidepresan etkileri olduğu rapor edilmiştir (Raghavendra ve ark., 2000). Yine GABAerjik sistemi modüle eden bir başka nöropeptit olan kolesistokininin, anksiyete ve depresyon patogenezinde etkili olduğu bildirilmiştir (Lofberg ve ark., 1998).

Diğer taraftan, Hyp ekstrelerinin GABAerjik nörotransmisyonu arttırarak (Barnes ve ark., 2001; Beijamini ve Andreatini, 2003; Flausino ve ark., 2002; Jensen ve ark., 2001; Müller ve ark., 1998; Nathan, 2001; Rommelspacher ve ark., 2001; Vandenbogaerde ve ark., 2000; Wonnemann ve ark., 2001; Zanolli, 2004), HHA yolağının strese bağlı etkinleşmesini ve plazma ACTH ve kortikosteron miktarlarını azaltarak (Butterweck ve ark., 2001a; Butterweck ve ark., 2001b; Franklin ve ark., 2004; Makine ve ark., 2001) ve sigma reseptörlerinin etkinleşmesini sağlayarak (Cervo, 2005; Guitart ve ark., 2004; Raffa, 1998) anksiyolitik etki gösterdiği ileri sürülmüştür.

Hyp ekstrelerinin GABAerjik nörotransmisyonu güçlendirdiği bilinmektedir (Barnes ve ark., 2001; Beijamini ve Andreatini, 2003; Flausino ve ark., 2002; Jensen ve ark., 2001; Müller ve ark., 1998; Nathan, 2001; Rommelspacher ve ark., 2001; Vandenbogaerde ve ark., 2000; Wonnemann ve ark., 2001; Zanolli, 2004). Bu nedenle, diyabetik hayvanlarda görülen yüksek depresyon ve anksiyete şiddetlerinin Hyp ekstreleri tarafından tedavi edilmiş olmasının, bu ekstrelerin içinde bulunan bileşenlerin, GABAerjik nörotransmisyonu arttırıcı etkisi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Bunun yanı sıra, Hyp ekstrelerinin HHA yolağının strese bağlı etkinleşmesini ve plazma ACTH ve kortikosteron miktarlarını azaltıcı (Butterweck ve ark., 2001a; Butterweck ve ark., 2001b; Franklin ve ark., 2004; Makine ve ark., 2001) etkileri nedeni ile, diyabetik hayvanlarda görülen HHA hiperaktivitesini (Chan ve ark., 2003; Nicola ve ark., 1976), ACTH ve kortikosteroid salımındaki artışı (Nicola ve ark., 1977; Scribner ve ark., 1991) ortadan kaldırmakta yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında, Hyp ekstrelerinin HHA yolağının aktivasyonu, ACTH ve kortikosteron miktarları üzerindeki inhibitör etkilerinin, GABAerjik nörotransmisyonu güçlendirmesi ile ilişkili olması da olası gibi görünmektedir.

Bu çalışmada kullanılan Hyp ekstrelerinin sağlıklı hayvanlar üzerinde sedatif etki gösterirken (**Şekil 43, Şekil 44, Şekil 45, Şekil 46**), diyabetik hayvanlar üzerinde anksiyolitik etki göstermesi (**Şekil 61, Şekil 62**) dikkat çekicidir. Hyp ekstrelerinin, sağlıklı hayvanlarda normal fizyolojik koşullardaki GABA-A reseptörleri üzerine etki göstererek, GABAerjik nörotransmisyonu, sedatif etki oluşturacak kadar arttırmış olması olasıdır. Ancak, diyabetik hayvanlarda GABAerjik tonusun azalmış ve GABA-A reseptörlerinin işlevlerinin zayıflamış olması, Hyp ekstrelerinin GABAerjik transmisyonu ancak anksiyolitik etki oluşturabilecek seviyede etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Hyp ekstrelerin diyabetik hayvanlarda antidepresan ve anksiyolitik etkiler göstermesinin, GABA'nın yanı sıra sigma reseptörleri ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. STZ-diyabetik sıçanların beyinlerinde, gerek anksiyete gerekse depresyon ile ilişkili süreçlerde rol oynayan sigma reseptörlerinin yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (Mardon ve ark., 1999). Sigma reseptör agonistlerinin antidepresan etkilerinin yanı sıra (Akunne ve ark., 2001; Matsuno ve ark., 1996; Sanchez ve Papp, 2000; Ukai ve ark., 1998), anksiyolitik etki gösterdiklerini (Noda ve ark., 1999; Sanchez ve ark., 1997) bildiren raporlar bulunmaktadır. Hyp ekstrelerinin içerisinde bulunan ana bileşenler olan hiperisin, psödohiperisin ve hiperforinin sigma reseptörleri üzerinde agonist etkilerinin bilinmesinden (Cervo, 2005; Guitart ve ark., 2004; Raffa, 1998) hareketle, Hyp ekstrelerinin antidepresan ve anksiyolitik etki mekanizmalarının sigma reseptörleri ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Önerilen bütün bu olası mekanizmaların yanı sıra, Hyp ekstrelerinin diyabetik sıçanlardaki antihiperglisemik etkilerinin de diyabete bağlı patolojilerin gelişimini yavaşlatarak, anksiyetenin düzelmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Aktivite kafesi deneylerine ilişkin bulgular

Altı haftalık diyabet süresinin üçüncü haftası boyunca, bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan dört haftalık diyabetik hayvanların yatay ve dikey yönlerdeki hareketlerinin sayıları, bir hafta süre ile SF enjekte edilen sağlıklı hayvanlar ve dört haftalık diyabetik hayvanlar ile karşılaştırılmıştır.

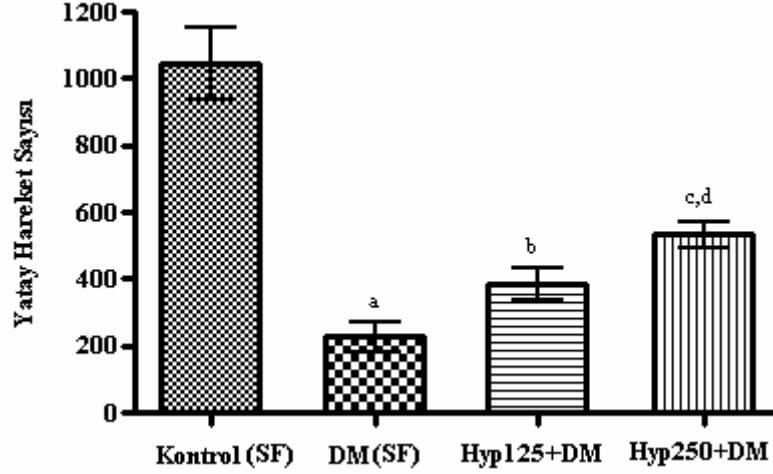
Bir hafta süre ile SF enjekte edilen diyabetik hayvanların yatay ve dikey yöndeki hareketlerinin sayılarında, sağlıklı hayvanlara göre anlamlı düzeyde bir azalma görülmüştür.

Hyp125 ve Hyp250 ekstrelerinin, diyabetik hayvanlarda azalmış olan yatay yöndeki hareketlerin sayılarını anlamlı ölçüde arttırdığı belirlenmiştir (**Şekil 63**).

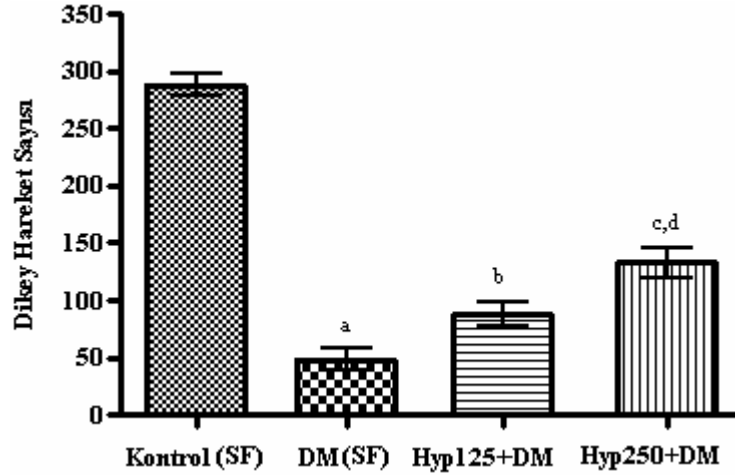
Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozu, yatay yöndeki hareketlerin sayısını arttırmakta, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olmaktadır (Şekil 63).

Hyp125 ve Hyp250 ekstrlerinin, diyabetik hayvanlarda azalmış olan dikey yöndeki hareketlerin sayılarını anlamlı ölçüde arttırdığı belirlenmiştir (Şekil 64).

Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozu, dikey yöndeki hareketlerin sayısını arttırmakta, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olmaktadır (Şekil 64).



Şekil 63. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Yatay Hareket Sayıları, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,01, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,05, n=7



Şekil 64. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Dikey Hareket Sayıları, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, ^c*p*<0,01, Hyp125'e Göre Anlamlı Farklılık ^d*p*<0,05, n=7

Bu çalışmada, diyabetik hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinin sağlıklı hayvanlara göre azaldığı ortaya konulmuştur (Şekil 15, Şekil 16).

Diyabetik hayvanlarda azalmış olan spontan lokomotor aktivitenin, özellikle beyinde striatumda dopamin sentez hızının, salımının (Shimizu ve ark., 1990; Trulson ve Himmel, 1983), turnoverının (Kwok ve Juorio, 1986; Shimomura ve ark., 1988) ve dopaminerjik postsinaptik reseptör duyarlılığının (Shimizu ve ark.,

1990) azalması, merkezi motor nöronlarda ileti hızının düşmesi, kortikospinal motor disfonksiyon (Abbruzzese ve ark., 1993; Emerick ve ark., 2005; Tchen ve ark., 1992), iskelet kası disfonksiyonları, periferik nöropati ve buna bağlı ağrı, beslenme yetersizlikleri (Van Lunteren ve ark., 2004) gibi nedenler ile ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Tüm bu mekanizmalara ek olarak, diyabetik hayvanların yüksek anksiyete şiddetlerinin de spontan lokomotor aktivitenin azalması ile yakından ilişkili olabileceği belirtilmiştir (s.116-120).

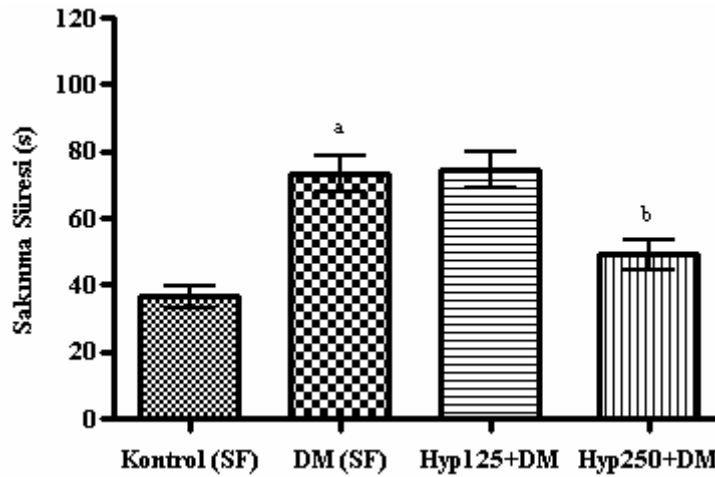
Hyp ekstrelerinin diyabetik hayvanlarda özellikle striatumda azalmış olan dopaminerjik nörotransmisyonu artırarak (Di Matteo ve ark., 2000; Roz ve Rehavi, 2003; Yoshitake ve ark., 2004, Zanoli ve ark., 2004), bu hayvanlarda spontan lokomotor aktiviteyi arttırması olası görünmektedir.

Bununla birlikte, Hyp ekstrelerinin diyabetik hayvanlarda yükselmiş olan anksiyete şiddetlerini düşürmüş (Şekil 61, Şekil 62), artmış olan ağrı algılarını azaltmış olmasının (Şekil 67, Şekil 68, Şekil 69) ve antihiperglisemik etkilerinin de spontan lokomotor aktivitenin artmış olması ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Aktif öğrenme deneylerine ilişkin bulgular

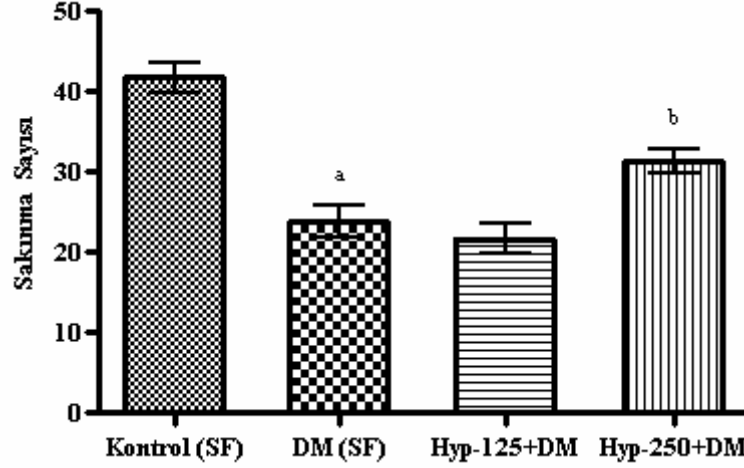
Altı haftalık diyabet süresinin üçüncü haftası boyunca, bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan dört haftalık diyabetik hayvanların koşullu uyarandan sakınma süreleri ve sakınma sayıları, bir hafta süre ile SF enjekte edilen sağlıklı hayvanlar ve dört haftalık diyabetik hayvanlar ile karşılaştırılmıştır.

Bir hafta süre ile SF enjekte edilen diyabetik hayvanların sakınma sürelerinde, sağlıklı hayvanlara göre anlamlı düzeyde bir uzama görülmüştür (Şekil 65). Hyp ekstrelerinin 125 mg.kg⁻¹ dozu, diyabetik hayvanların toplam sakınma sürelerini anlamlı ölçüde değiştirmezken, 250 mg.kg⁻¹ dozu diyabetik hayvanların toplam sakınma sürelerini, SF enjekte edilen diyabetik hayvanlara oranla anlamlı ölçüde azaltmıştır (Şekil 65).



Şekil 65. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Toplam Sakınma Süreleri, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^ap<0,001, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^bp<0,01, n=7

Hyp ekstresinin 125 mg.kg⁻¹ dozu, diyabetik hayvanların toplam sakınma sayılarını anlamlı ölçüde değiştirmezken, 250 mg.kg⁻¹ dozu diyabetik hayvanların toplam sakınma sayılarını, SF uygulanan diyabetik hayvanlara oranla anlamlı ölçüde arttırmıştır (Şekil 66).



Şekil 66. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Toplam Sakınma Sayıları, Kontrolle Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,01, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b*p*<0,05, n=7

Diyabetik hayvanlarda öğrenme ve bellek işlevlerindeki azalmanın; hipokampusta glutamat ve GABA nörotransmisyonunda ve sinaptik plastisitede bozukluklar (Gardoni ve ark., 2002; Gispen ve Biessels 2000; Kalueff ve Nutt, 1997; Kamal ve ark., 1999; Markou ve ark., 1998; Petty, 1995; Shiah ve Yatham, 1998), kolinerjik nörotransmisyonunda zayıflama (Lakhman ve Kaur, 1994; Pasquier ve ark., 2006), frontal korteks, hipokampus, amigdala gibi öğrenme alanlarında serotonin miktarlarında ve işlevlerinde görülen azalma, dopamin ve noradrenalin miktarlarında oluşan değişiklikler (Bellush ve ark., 1991; Bellush ve Reid, 1991a; Bellush ve Rowland, 1989; Bitar ve DeSouza, 1990; Kino ve ark., 2004; Lakhman ve Kaur, 1997; Merali ve ark., 1998; Sumiyoshi ve ark., 1997; Thorre ve ark., 1997; Yamato ve ark., 2004), NO sentezinde ve işlevlerinde bozulma (Arrick ve ark., 2007; Reagen ve McEwan, 2002), prefrontal korteks, oksipital korteks, hipokampus gibi öğrenme alanlarındaki nöronlarda yapısal bozulma (Blokland ve ark., 1999; Gardoni ve ark., 2002; Li ve ark., 2002a; Manschot ve ark., 2003; Martinez-Tellez ve ark., 2005; Papoviç ve ark., 2001; Reagen ve McEwan, 2002; Reagen ve ark., 1999) ve serebral kan akımındaki azalma (Manschot ve ark., 2003) gibi faktörler ile ilişkili olduğu düşünölmektedir.

Diğer yandan, Hyp ekstrelerinin beynin kortikal ve hipokampal alanlarında serotonerjik etkinliği arttırdığı (Khalifa, 2001; Widy-Tyszkiewicz ve ark., 2002), uyanç, dikkat ve öğrenme ile yakından ilişkili olan noradrenerjik yollarını etkinleştirdiği (Kaehler ve ark., 1999; Widy-Tyszkiewicz ve ark., 2002), korteksteki kolinerjik nörotransmisyonu güçlendirdiği (Kumar ve ark., 2000c; Re ve ark., 2003; Widy-Tyszkiewicz ve ark., 2002), beyinde serbest radikal oluşumunu ve oksidatif hasarı önlediği (El-Sherbiny ve ark., 2003; Heilmann ve ark., 2003), öğrenme süreçleri ile ilişkili olan sigma 1 reseptörlerinin etkinliğini arttırdığı (Cervo ve ark., 2004; Gobbi ve ark., 2001; Heading, 2001; Panocka ve

ark., 2000; Raffa, 1998; Sanchez ve ark., 1997) ve hipokampusta toksik amiloid birikimini önlediği (Dinamarca ve ark., 2006; Froestl ve ark.,2001) rapor edilmiştir. Hyp ekstrelerinin bu mekanizmalar aracılığı ile diyabetik sıçanların öğrenme yetenekleri üzerine olumlu etki göstermiş olması olası görünmektedir.

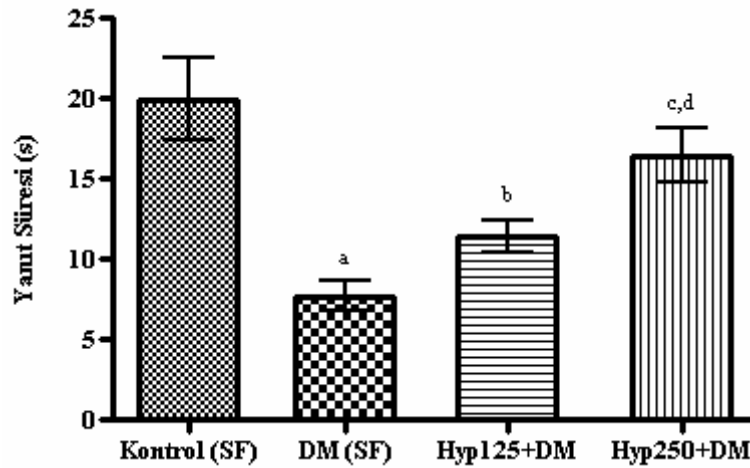
Diyabetik hayvanların öğrenme ve anımsama yeteneklerindeki bozulmaların, anksiyete şiddetinin fazlalığı ile ilişkili olabileceği de bilinmektedir. Hyp ekstrelerinin diyabetik hayvanlarda artmış olan anksiyete şiddetini düzeltici etkilerinin de öğrenme yeteneklerindeki artışa katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Nitekim, yapılan bir çalışmada, Hyp ekstrelerinin stres nedeniyle oluşan bellek bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Trofimiuk ve ark., 2005; Trofimiuk ve ark., 2006).

Hyp ekstrelerinin antihiperglisemik etkilerinin, diyabetik sıçanlarda kronik hiperglisemiye bağlı olarak gelişebilen öğrenme bozukluklarının düzelmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Ağrı ölçüm deneylerine ilişkin bulgular

Altı haftalık diyabet süresinin üçüncü haftası boyunca, bir hafta süre ile Hyp125 ve Hyp250 ekstreleri uygulanan dört haftalık diyabetik hayvanların kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma ve kuyruk çekme deneylerinde ölçülen yanıtların süreleri, bir hafta süre ile SF enjekte edilen sağlıklı hayvanlar ve dört haftalık diyabetik hayvanlar ile karşılaştırılmıştır.

Bir hafta süre ile SF enjekte edilen diyabetik hayvanların kuyruk sıkıştırma deneyindeki yanıt sürelerinde, sağlıklı hayvanlara göre anlamlı bir kısalma görülmüştür. Hyp125 ve Hyp250 ekstrelerinin, diyabetik hayvanların kuyruk sıkıştırma deneyindeki azalmış yanıt sürelerini, anlamlı ölçüde uzattığı belirlenmiştir. Hyp ekstrelerinin 250 mg.kg⁻¹ dozu, yanıt süresini uzatmakta, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olmaktadır (Şekil 67).

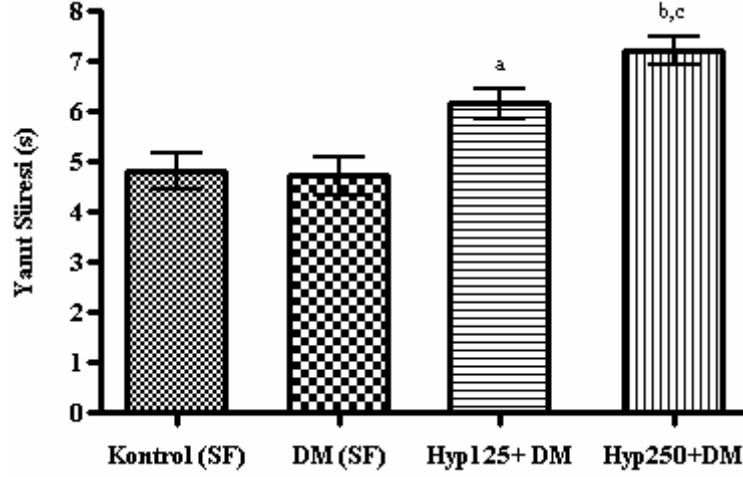


Şekil 67. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Kuyruk Sıkıştırma Deneyindeki Yanıt Süreleri, Kontrole Göre Anlamlı Farklılık ^a $p<0,001$, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^b $p<0,05$, ^c $p<0,01$, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^d $p<0,05$, n=7

Bir hafta süre ile SF enjekte edilen diyabetik hayvanların kuyruk daldırma deneyindeki yanıt sürelerinde, sağlıklı hayvanlara göre anlamlı bir farklılık

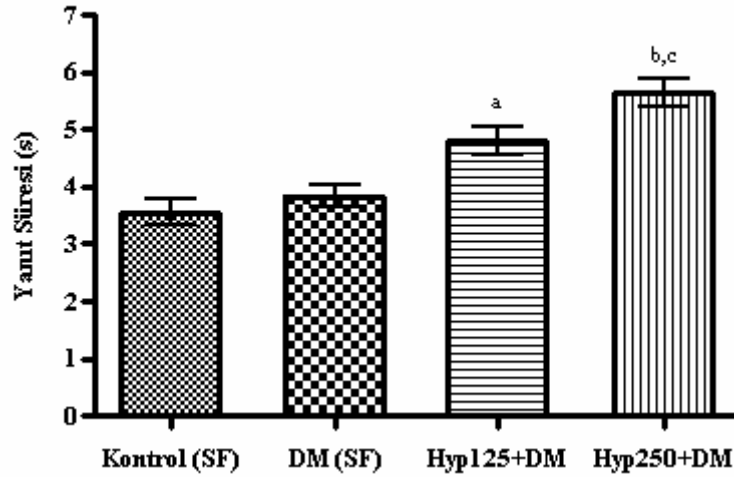
görülmemiştir. Hyp125 ve Hyp250 ekstrilerinin, diyabetik hayvanların kuyruk daldırma deneyindeki yanıt sürelerini anlamlı ölçüde uzattığı belirlenmiştir.

Yanıt sürelerinin uzamasında, Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozunun, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olduğu görülmektedir (Şekil 68).



Şekil 68. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Kuyruk Daldırma Deneyindeki Yanıt Süreleri, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,05 ^b*p*<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c*p*<0,05, n=7

Bir hafta süre ile SF enjekte edilen diyabetik hayvanların kuyruk çekme deneyindeki yanıt sürelerinde, sağlıklı hayvanlara göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Hyp125 ve Hyp250 ekstrilerinin, diyabetik hayvanların kuyruk çekme deneyindeki yanıt sürelerini anlamlı ölçüde uzattığı belirlenmiştir. Hyp ekstresinin 250 mg.kg⁻¹ dozu, yanıt süresini uzatmakta, 125 mg.kg⁻¹ dozundan daha etkili olmaktadır (Şekil 69).



Şekil 69. Sağlıklı, STZ-Diyabetik (DM), 125 mg.kg⁻¹ ve 250 mg.kg⁻¹ Hyp Ekstreleri Uygulanan STZ-Diyabetik Hayvan Gruplarının (Hyp125+DM, Hyp250+DM) Kuyruk Çekme Deneyindeki Süreleri, Diyabete Göre Anlamlı Farklılık ^a*p*<0,05, ^b*p*<0,001, Hyp 125'e Göre Anlamlı Farklılık ^c*p*<0,05, n=7

Diyabetik sıçanlarda görülen mekanik ve termal hiperaljezinin, diyabetik nöropatiden kaynaklandığı bilinmektedir (Archer ve ark., 1983; Khan ve ark., 2002). Deneysel diyabette görülen mekanik allodini ve termal hiperaljezinin, medulla spinalisde ağrı iletimini baskı altında tutan inhibitör mekanizmalarda zayıflama ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Malcangio ve Tomlinson, 1998). Bununla birlikte, DRG nöronlarında ve PAG'de Ca^{+2} sinyallemede, NO oluşumunda (Hall ve ark., 1995; Hall ve ark., 1997; Jang ve ark., 2003; Voitenko ve ark., 1999; Voitenko ve ark., 2000) ve medulla spinalisde glutamat, P maddesi ve kolesistokininin salımında görülen artışların (Chen ve Pan, 2002; Dougherty ve Willis, 1991; Kamei ve ark., 1994b; Kamei ve Zushida, 2001) da diyabetik hiperaljeziye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, diyabette primer duyuşal nöronların uyarı eşiklerindeki azalmanın (Suzuki ve ark., 2002a), spinal dorsal kök nöronlarının yüksek spontan aktivitesinin (Pertovaara ve ark., 2001), duyuşal C liflerindeki ektojik deşarjların (Burchiel ve ark., 1985; Chen ve Levine, 2001) da artmış ağrı duyuşu ile ilişkili olduğu düşünölmektedir.

Hyp ekstrelerinin supraspinal düzeyde monoamin miktarını arttırıcı etkilerinin (Chatterjee ve ark., 1998a; Hirano ve ark., 2004; Müller ve ark., 1998; Müller, 2003), diyabetik hayvanlarda medulla spinalisde ağrı iletimini baskı altında tutan zayıflamış inhibitör mekanizmaların güçlenmesine yardımcı olarak analjezik etki göstermiş olması olası görünmektedir.

Nöropatik ağrıya bağılı olarak oluşun hiperaljezinin, GABA'nın spinal düzeydeki aktivitesinin azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Malan ve ark., 2002). Hyp ekstrelerinin GABAerjik etkinliğı arttırdığının bilinmesinden hareketle (Butterweck, 2003b; Cott, 1997), bu ekstrelerin diyabetik hayvanlarda görülen hiperaljeziyi tedavi edici etkilerinin, spinal düzeyde GABAerjik etkinliğı arttırmaları ile ilişkili olabileceğı düşünölmektedir.

Diğer yandan, Hyp ekstrelerinin NOS enziminin inhibe ederek (Lu ve ark., 2004; Uzbay ve ark., 2007) diyabetik hayvanlarda miktarı artmış olan NO'nun miktarlarını azaltmasının da, analjezik etkiye katkıda bulunabileceğı ileri sürölebilir.

Bunlarla birlikte, Hyp ekstrelerinin NMDA reseptörlerinde, Na^{+} ve Ca^{+2} kanallarında iyonik akımları azaltıcı (Chatterjee ve ark., 1999), P maddesi aracılıklı sitokin sentezini (Fiebich ve ark., 2001; Gobbi ve ark., 2004), siklooksijenaz-1,5-lipooksijenaz (Albert ve ark., 2002) ve siklooksijenaz-2 (Raso ve ark., 2002) enzimlerinin aktivitelerini inhibe edici ve kronik hiperglisemiye azaltıcı etkilerinin de diyabetik hayvanlarda görülen analjezik etkiye katkıda bulunabilecek diğer mekanizmalar olduğu düşünölmektedir.

Genel Değerlendirme

Bu tez çalışmasında, STZ ile diyabet edilmiş sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinde, anksiyete ve depresyon şiddetlerinde, öğrenme yeteneklerinde ve ağrı algılarında oluşun değışiklikler incelenmiş, bu hayvanlarda DM'nin neden olduğu davranışsal değışiklikler *in vivo* insölin ile ve Hyp'den hazırlanmış olan ekstrelerin (125 ve 250 mg.kg⁻¹) dozları ile tedavi edilmiştir. STZ kullanılarak diyabet edilen sıçanların kan glukoz düzeylerinin, su ve yem tüketimlerinin, idrar ve dışkı miktarlarının beklendiğı gibi arttığı, vöcut ağırlıklarının ise azaldığı görölmüştür.

Bu çalışmada, daha önce yapılan çeşitli araştırmaların sonuçları ile paralel olarak, STZ-diyabetik hayvanların depresyon ve anksiyete şiddetlerinin kontrol grubu hayvanlara göre anlamlı ölçüde yükseldiği belirlenmiştir. Yine daha önceki raporlar ile uyum içerisinde olmak üzere bu çalışmada da diyabetik hayvanların öğrenme yeteneklerinde kontrol grubu hayvanlara göre anlamlı ölçüde azalma olduğu görülmüştür. Öte yandan, yapılan literatür taramalarında, STZ-diyabetik hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinin değişimi ile ilişkili olarak, birbirleri ile çelişkili sonuçlar ileri süren çeşitli raporlar ile karşılaşmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, DM'nin sıçanların spontan lokomotor aktivitelerinin azaldığını bildiren raporları destekler özelliktedir. STZ-diyabetik hayvanların mekanik ağrı algıları ile ilişkili olarak yapılan araştırmaların sonuçları birbirleri ile tutarlı olup, bu araştırmanın sonuçları da benzer şekilde STZ-diyabetik sıçanların mekanik ağrı algılarının progresif olarak arttığını ortaya koymaktadır. Bununla beraber, mekanik ağrı algılarından farklı olarak, STZ-diyabetik sıçanların termal ağrı algıları ile ilişkili raporların çelişkili olduğu dikkati çekmektedir. Konu ile ilişkili araştırmalarda, STZ-diyabetik hayvanlarda çeşitli haftalarda yapılan ölçümlerde, termal hiperaljezi ya da termal hipotaljezi geliştiğini ileri süren raporların yanı sıra DM'nin termal ağrı algılarını etkilemediğini ileri süren raporlar ile de karşılaşmıştır. Bu çalışmada, STZ-diyabetik sıçanlarda termal ağrı algılarının, izlenen altı hafta süresince hiperaljeziden hipotaljeziye doğru kayma biçiminde bir değişim gösterdiği belirlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesinden ve yapılan literatür araştırmalarından hareketle, STZ-diyabetik hayvanlarda görülen söz konusu değişikliklerinin, temel olarak kronik hiperglisemi ve insülin eksikliğine bağlı olarak, MSS'de ortaya çıkan çeşitli yapısal ve işlevsel değişiklikler ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

STZ uygulanan sıçanlarda, insülin eksikliğine bağlı tip I DM benzeri bir tablo oluşturulması nedeni ile bu çalışmada diyabetik hayvanlara altı hafta süre ile her gün insülin tedavisi uygulanmıştır. İnsülin tedavisinin diyabetik hayvanların artmış depresyon şiddetini azalttığı, azalmış öğrenme yeteneğini arttırdığı ve ağrı algılarında oluşan bozulmaları önlediği belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada uygulanan insülin tedavisinin, diyabetik hayvanların azalan spontan lokomotor aktivitelerini ve artan anksiyete şiddetlerini tedavi etmede yetersiz kaldığı görülmüştür.

Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar, DM'nin MSS komplikasyonlarının progresif nitelikte olduğunu ve insülinin bu bozuklukları tedavi etmekte tek başına yeterli olmadığını ortaya koymaktadır. DM'nin çeşitli MSS komplikasyonlarının, yaşamlarını sürdürebilmek için düzenli olarak insülin kullanan Tip I DM hastalarında ortaya çıkıyor olması da insülinin bu komplikasyonları önlemekte tek başına yeterli olmadığını bir kanıtı olarak değerlendirilebilir. Bu durum DM kaynaklı MSS komplikasyonlarının tedavisinde etkili olabilecek ilaçlar geliştirmenin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, DM nedeni ile oluşan MSS komplikasyonlarını tedavi edebilmek için Hyp'den hazırlanan ekstrenin seçilmesinin nedeni, bitkinin antidiyabetik etkileri nedeniyle etnomedikal kullanımı ve bitkiden hazırlanan ekstrenin

depresyon ve anksiyete başta olmak üzere çok çeşitli psikiyatrik rahatsızlıkta etkili olduğunun bilinmesidir.

Bu çalışmada elde edilen verilerden ve literatür taramalarından hareketle, Hyp ekstresinin sağlıklı sıçanlarda su alımını ve idrar atılımını azaltıcı etkilerini, hiperforin aracılığı ile böbrek tübül hücrelerinde Na^+-H^+ değiş-tokuş mekanizmasını etkinleştirerek gerçekleştirebileceği ileri sürülmüştür. Bu hipoteze ilişkin olarak yapılabilecek araştırmaların, söz konusu etkinin mekanizmasının aydınlatılmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Hyp ekstresinin sağlıklı hayvanlarda depresyon şiddetini azalttığı, öğrenme yeteneğini arttırdığı, analjezik ve sedatif etki gösterdiği görülmüştür. Elde edilen veriler ve literatür bilgileri birlikte yorumlandığında, Hyp ekstrelerinin söz konusu etkilerini temel olarak sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin miktarlarını yükselterek ve GABAerjik nörotransmisyonu güçlendirerek gerçekleştirebileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Bunlarla birlikte, depresyonun, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi pek çok klinik tabloda birlikte görüldüğü (Kalueff ve Nutt, 2006) ve depresyona genellikle öğrenme bozukluklarının eşlik ettiği (Doris ve ark., 1999) göz önünde bulundurulduğunda, Hyp ekstresinin, aynı hastada birlikte ortaya çıkan çeşitli rahatsızlıkları tek başına tedavi edebilecek bir potansiyele sahip olması, polifarmasiden kaçınabilmek açısından da önem taşımaktadır.

Bu araştırmada uygulanmış olan Hyp ekstresinin GABAerjik nörotransmisyonu güçlendirici etkilerinin, gösterdikleri sedatif ve analjezik etki ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hipotezin araştırılması amacı ile GABA reseptörlerine özgül olan agonist ve antagonist maddeler kullanılarak, ya da MSS'nin ilgili alanlarında GABA miktarlarını ölçerek yapılacak deneylerin Hyp ekstresinin gösterdiği çeşitli farmakolojik etkilerin mekanizmalarının aydınlatılması için yararlı olabileceğine inanılmaktadır.

Bunun yanı sıra, ilk kez bu çalışmada, hidroalkolik Hyp ekstresinin diyabetik sıçanlarda yükselmiş olan kan glukoz düzeylerini düşürerek, hiperfajiyi ve polidipsiyi azaltarak ve diyabetik hayvanların vücut ağırlıklarındaki azalmayı önleyerek antidiyabetik benzeri etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Yapılan literatür araştırmalarından hareketle, Hyp ekstrelerinin antidiyabetik etkilerinin içerdiği flavonoidlerden kaynaklı olabileceği sonucuna ulaşılma ile birlikte, bu ekstrelerin içerdiği diğer bileşenlerin de antidiyabetik etki yönünden araştırılmasının yararlı olacağına inanılmaktadır.

Bununla birlikte, Hyp ekstrelerin diyabetik sıçanlarda yükselmiş olan depresyon ve anksiyete şiddetlerini azalttığı, azalmış spontan lokomotor aktiviteyi ve öğrenme yeteneğini arttırdığı ve analjezik etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu araştırma Hyp ekstrelerinin diyabetin MSS komplikasyonları üzerinde etkilerinin araştırılması açısından da ilk olma özelliği taşımaktadır.

Bu çalışmada, Hyp'den hazırlanan hidroalkolik ekstrenin uygulanmasının gerek sağlıklı gerekse diyabetik sıçanlar üzerinde çeşitli farmakolojik etkilere neden olduğu görüldüğü için, aynı familyaya ait ve benzer kimyasal içeriğe sahip olan diğer Hyp türlerinin de MSS üzerine gösterebilecekleri farmakolojik etkiler yönünden incelenmesinde yarar görülmektedir. Bu düşünceye paralel olarak daha

önce *H. calycinum* (Öztürk ve ark., 1996a, Öztürk ve ark., 1996c), *H. caprifoliatum* (Daudt ve ark., 2000; Viana ve ark., 2006), *Hypericum triquetrifolium* Turra. (Apaydın ve ark., 1999), *Hypericum empetrifolium* willd (Trovato ve ark., 2001), *Hypericum canariense*, *H. glandulosum*, *H. reflexum*, *H. grandifolium* (Prado ve ark., 2002; Sanchez-Mateo ve ark., 2002; Sanchez-Mateo ve ark., 2006) gibi türlerin çeşitli hayvan davranışları ve ağrı algıları üzerine etkileri bildirilmiştir. Aynı cins ve familyaya ait olan bu türlerin farmakolojik etkilerine ilişkin yapılmış olan ve bundan sonra yapılacak kapsamlı araştırmalardan elde edilecek sonuçların birlikte değerlendirilmesi, etkiden sorumlu bileşenlerin ve olası sinerjik mekanizmaların aydınlatılmasında büyük yarar sağlayacaktır.

Pek çok klinik çalışmada, Hyp ekstrelerinin yan etkilerinin klinikte kullanılmakta olan diğer antidepresan ilaçlara göre daha az olduğu bildirilmiş (Vitiello, 1999) olmakla birlikte, Hyp ekstrelerinin diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında önemli ilaç etkileşimlerine neden olduğu daha önce belirtilmiştir. Bu nedenle, ticari olarak satışa sunulmuş olan Hyp preparatlarının, hastalar tarafından bir uzman danışmanlığında olmaksızın kullanımının, özellikle başka grup ilaçları da kullanan hastalarda önemli sağlık sorunlarına yol açabileceğinin altını çizmek gerekmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu araştırma ile DM'nin MSS komplikasyonlarının progresif özellik gösterdiği, kronik insülin tedavisinin bu komplikasyonları önlemekte tek başına yeterli olmadığı, Hyp bitkisinden hazırlanmış olan ekstrenin gerek antidiyabetik gerekse MSS üzerine doğrudan etkileri nedeniyle bu komplikasyonları doza bağımlı olarak tedavi edici etki gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmanın verilerinin daha ileri düzeyde yorumlanabilmesi için, Hyp'den hazırlanmış olan ekstrenin kimyasal bileşiminin incelenmesine ilişkin fitokimyasal çalışmalar anabilim dalımızın çeşitli ulusal ve uluslar arası akademik kuruluşlar ile kollaborasyonu halinde yürütülmektedir. Ek olarak, Hyp ekstreleri uygulanan sağlıklı ve diyabetik hayvanların beyin ve omuriliklerinden hazırlanmış olan doku kesitlerinin patolojik olarak incelenmesine ilişkin araştırmalar da bir başka kollaboratif çalışma halinde sürdürülmektedir. Bu araştırmada oluşturulan farklı deney gruplarındaki sıçanlarda gözlenen davranış değişikliklerinin oluşum mekanizmalarının tam olarak aydınlatılabilmesi için, söz konusu hayvan gruplarının MSS'lerinde nörotransmitterler başta olmak üzere ölçülen davranışlar ile ilişkili endojen maddelerin miktarlarındaki değişikliklerin incelemesinin yararlı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla stereotaksik enjeksiyon ile beyin incelenen davranış ile ilişkili alanlarından, mikrodializ yöntemi ile toplanacak olan endojen maddelerin miktarlarındaki değişimlerin belirlenmesi bu çalışmanın bir sonraki adımını oluşturabilecek özelliktedir.

Yapılan literatür araştırmalarından hareketle, Hyp ekstrelerinin antidiyabetik etkilerinin içerdiği flavonoidlerden kaynaklı olabileceği sonucuna ulaşılmakla birlikte, bu ekstrelerin içerdiği diğer bileşenlerin de antidiyabetik etki yönünden araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Diğer yandan, aynı familyaya ait olan farklı *Hypericum* türlerin farmakolojik etkilerine ilişkin yapılmış ve bundan sonra yapılacak olan kapsamlı araştırmalardan elde edilecek sonuçların birlikte yorumlanmasının, etkiden sorumlu bileşenlerin ve olası sinerjik mekanizmaların aydınlatılmasında büyük yarar sağlayacağına inanılmaktadır.

Hyp ekstresinin sağlıklı ve diyabetik sıçanlar üzerindeki etkilerinin doza bağımlı olduğunun belirlenmiş olması, doza bağımlılık ilaca özgü bir özellik olduğu için önem taşımaktadır. Bu ekstrenin aynı hastada birlikte ortaya çıkabilen çeşitli rahatsızlıkları tek başına tedavi edebilecek potansiyele sahip olması, polifarmasiden kaçınabilmek açısından da ayrıca dikkat çekicidir. Tüm bu olumlu özelliklerine ve yan etki potansiyelinin düşüklüğüne karşın, Hyp ekstrelerinin çok sayıda ilaç etkileşimine neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ticari olarak satılan Hyp preparatlarının, hastalar tarafından bir uzman danışmanlığı olmaksızın kullanımının, özellikle başka grup ilaçları da kullanan hastalarda önemli sağlık sorunlarına yol açabileceğinin altını çizmek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

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

Abdel-Salam, O.M., Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats, *ScientificWorld Journal* 8 (5), 586-595 (2005).

Adamec, R., Shallow, T., Effects of baseline anxiety on response to kindling of the right medial amygdala, *Physiol. Behav.*, 70 (1-2), 67-80 (2000).

Adeghate, E., Rashed, H., Rajbandari, S., Singh, J., Pattern of distribution of calcitonin gene-related peptide in the dorsal root ganglion of animal models of *diabetes mellitus*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1084, 296-303 (2006).

Adler, C.M., Malhotra, A.K., Elman, I., Goldberg, T., Egan, M., Pickar, D., Breier, A., Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia, *Am. J. Psychiatry*, 156 (10), 1646–1649 (1999).

Agostinis, P., Vantieghem, A., Merlevede, W., De Witte, P.A.M., Hypericin in cancer treatment: more light on the way, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 34 (3), 221-241 (2002).

Ahlgren, S.C., Levine, J.D., Mechanical hyperalgesia in streptozotocin diabetic rats is not sympathetically maintained, *Brain Res.*, 616 (1-2), 171–175 (1993a).

Ahlgren, S.C., Levine, J.D., Mechanical hyperalgesia in streptozotocin diabetic rats, *Neuroscience*, 52 (4) 1049–1055 (1993b).

Ahlgren, S.C., Levine, J.D., Protein kinase C inhibitors decrease hyperalgesia and C-fiber hyperexcitability in the streptozotocin-diabetic rat, *J. Neurophysiol.* 72 (2), 684–692 (1994).

Ahlgren, S.C., White, D.M., Levine, J.D., Increased responsiveness of sensory neurons in the saphenous nerve of the streptozotocin-diabetic rat, *J. Neurophysiol.* 68 (6), 2077–2085 (1992).

Ahmad, Q., Farag, S., Merali, Z., Diabetic rats display a heightened stress and anxiety response to the open field and elevated plus maze, *Proceedings and Abstracts of the 19th Annual Meeting of Society of Neuroscience*, Phoenix, AZ, 110 (1989).

Ahmad, Q., Merali, Z., The spontaneously diabetic Wistar BB rat manifests altered grooming and catalepsy responses: implication of impaired dopamine function, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 12 (2-3), 291-298 (1988).

Ahmed, A.M., History of *diabetes mellitus*, *Saudi Med. J.*, 23(4), 373-378 (2002).

Ahren, B., Corrigan, C.B., Intermittent need for insulin in a subgroup of diabetic patients in Tanzania, *Diabet. Med.* 2 (4), 262–264 (1984).

Akunne, H.C., Zoski, K.T., Whetzel, S.Z., Cordon, J.J., Brandon, R.M., Roman, F., Pugsley, T.A. Neuropharmacological profile of a selective sigma ligand

igmesine: a potential antidepressant, *Neuropharmacology*, 41 (1), 138–149 (2001).

Akunne, S.C., Soliman, K.F., The role of opioid receptors in diabetes and hyperglycemia-induced changes in pain threshold in the rat, *Psychopharmacology*, 93 (2), 167–172 (1987).

Albert, D., Zundorf, I., Dingermann, T., Müller, W.E., Steinhilber, D., Werz, O., Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase, *Biochem. Pharmacol.* 64 (12), 1767-1775 (2002).

Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., Definition, diagnosis and classification of *diabetes mellitus* and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of *diabetes mellitus*, provisional report of a WHO consultation, *Diabet Med.*, 15 (7), 539-553, (1998).

Aley, K.O., Kulkarni, S.K., GABA-mediated modification of despair behavior in mice, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 339 (3), 306–311 (1989).

Altan, N., Dinçel, A.S., Koca, C., *Diabetes mellitus* ve Oksidatif Stres, *Türk J Biochem.*, 31 (2), 51–56 (2006).

American Diabetes Association (A.D.A), Diagnosis and classification of *diabetes mellitus*, *Diabetes Care*, 29 (1), 43-48 (2006).

Amir, S., Shechter, Y., Centrally mediated hypoglycemic effect of insulin: apparent involvement of specific insulin receptors. *Brain Res.*, 418 (1), 152–156 (1987).

Anderson, I.K., Martin, G.R., Ramage, A.G., Central administration of 5-HT activates 5-HT_{1A} receptors to cause sympathoexcitation and 5-HT_{2/5-HT₁} C receptors to release vasopressin in anaesthetized rats, *Br. J. Pharmacol.*, 107 (4), 1020-1028 (1992).

Anderson, R.J., Freedland K.E., Clouse R.E., Lustman P.J., The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care*, 24 (6), 1069–1078 (2001).

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

Anjaneyulu, M., Chopra, K., Kaur, I., Antidepressant activity of quercetin, a bioflavonoid, in streptozotocin-induced diabetic mice, *J. Med. Food*, 6 (4), 391-395 (2003).

Anthonsen, M.W., Ronnstrand, L., Wernstedt, C., Degerman, E., Holm, C., Identification of novel phosphorylation sites in hormone-sensitive lipase that are phosphorylated in response to isoproterenol and govern activation properties in vitro, *J. Biol. Chem.*, 273 (1), 215–221 (1998).

Apaydın, S., Zeybek, U., İnce, I., Elgin, G., Karamenderes, C., Öztürk B., Tuğlular, I., *Hypericum triquetrifolium Turra.* extract exhibits antinociceptive activity in the mouse, *J. Ethnopharmacol.* 67 (3), 307–312 (1999).

- 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).
- Araki, Y., Nomura, M., Tanaka, H., Yamamoto, H., Yamamoto, T., Tsukaguchi, I., Nakamura, H., MRI of the brain in *diabetes mellitus*, *Neuroradiology*, 36 (2), 101–103 (1994).
- Arancio, O., Kiebler, M., Lee, C.J., Lev-Ram, V., Tsien, R.Y., Kandel, E.R., Hawkins, R.D., Nitric oxide acts directly in the presynaptic neuron to produce long-term potentiation in cultured hippocampal neurons, *Cell*, 87 (6), 1025–1035 (1996).
- Arborelius, L., Owens, M.J., Plotsky, P.M., Nemeroff, C.B., The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders, *J. Endocrinol.*, 160 (1), 1–12 (1999).
- Archer, A.G., Watkins, P.J., Thomas, P.K., Sharma, A.K., Payan, J., The natural history of acute painful neuropathy in *diabetes mellitus*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 46 (6), 491-499 (1983).
- Ardid, D., Jourdan, D., Mestre, C., Villanueva, L., Le Bars, D., Eschalier, A., Involvement of bulbospinal pathways in the antinociceptive effect of clomipramine in the rat, *Brain Res.*, 695 (2): 253-256 (1995).
- Arison, R.N., Ciaccio, E.I., Glitzer, M.S., Cassaro, J.A., Pruss, M.P., Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin, *Diabetes*, 16 (1), 51–56 (1967).
- Arletti, R., Benelli, A., Bertolini, A., Oxytocin inhibits food and fluid intake in rats, *Physiol. Behav.*, 48 (6), 825-30 (1990).
- Arnsten, A.F., Catecholamine and second messenger influences on prefrontal cortical networks of "representational knowledge": A rational bridge between genetics and the symptoms of mental illness, *Cereb. Cortex*, Baskıda, (2007).
- Arnsten, A.F.T., Goldman-Rakic, P.S., Alpha-2 adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates, *Science*, 230 (4731), 1273-1276 (1985).
- Arnsten, A.F.T., Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function, *Neural. Plast.*, 7 (1-2), 133-146 (2000).
- Arnsten, A.F.T., Li, B.M., Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical function, *Biol. Psychiatry.*, 57 (11), 1377-1384 (2005).
- Arnsten, A.F.T., Robbins, T.W., Neurochemical modulation of prefrontal cortical function in humans and animals, In: *Principles of frontal lobe function*, D.T. Stuss, R.T. Knight (Eds.), Oxford University Press, New York, 51-84 (2002).
- Arrick, D.M., Sharpe, G.M., Sun, H., Mahyan, W.G., Diabetes-induced cerebrovascular dysfunction: role of poly(ADPribose) polymerase, *Microvasc. Res.*, 73 (1), 1-6 (2007).

- Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Yuzuriha, H., Nagata, T., Ueno, N., Makino, S., Fujimiya, M., Nijima, A., Fujino, M.A., Kasuga, M., Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin, *Gastroenterology*, 120 (2), 337-345 (2001).
- Ashcroft, F.M., Williams, B.A., Smith, P.A., Fewtrell, C., Ion channels involved in the regulation of nutrient-stimulated insulin secretion, In: *Nutrient Regulation of Insulin Secretion*, Flatt, P.R. (Ed.), Portland Press, London, 193-212 (1992).
- Assan, R., Perronne, C., Assan, D., Chotard, L., Mayaud, C., Matheron, S., Zucman, D., Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis, *Diabetes Care*, 18 (1), 47-55 (1995).
- Atkinson, M.A., Bowman, M.A., Campbell, L., Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin dependent diabetes, *J. Clin. Invest.*, 94 (5), 2125-2129 (1994).
- Atkinson, M.A., Eisenbarth, G.S., Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment, *Lancet*, 358 (9277), 221-229 (2001).
- Auclair, M., Vigouroux, C., Desbois-Mouthon C., Deibener J., Kaminski P., Lascols O., Cherqui G., Capeau J., Caron M., Antiinsulin receptor autoantibodies induce insulin receptors to constitutively associate with insulin receptor substrate-1 and -2 and cause severe cell resistance to both insulin and insulin-like growth factor I, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84 (9), 3197-3206 (1999).
- Avato, P., Raffo, F., Guglielmi, G., Vitali, C., Rosato, A., Extracts from St John's wort and their antimicrobial activity, *Phytother Res.*, 18 (3), 230-232 (2004).
- Axarlis, S., Mentis, A., Demetzos, C., Mitaku, S., Skaltsounis, A.L, Marselos, M., Malamas, M., Antiviral in vitro activity of *Hypericum perforatum L.* extract on the human cytomegalovirus (HCMV), *Phytother. Res.*, 12 (7), 507-511 (1998).
- Aydın, S., Öztürk, Y., Başer, K.H.C., Kırimer, N., *Hypericum perforatum L.*'un farelerde barbiturat uyku zamanı üzerine etkisi: Hepatoprotektif Aktivite, 9. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiriler Kitabı, K.H.C. Başer (Ed.), Eskişehir, 223-229 (1992).
- Aydın, S., Öztürk, Y., Altan, V.M., Yıldızoğlu-Arı, N., Özçelikay, A.T., Effect of experimental diabetes and insulin on smooth muscle calmodulin levels in the rats with longterm streptozotocin-diabetes, *Mol. Cel. Endocrin.* 116 (1), 67-71 (1996).
- Azmitia, E.C., Gannon, P.J., The primate serotonergic system: a review of human and animal studies and a report on *Macaca fascicularis*, *Adv. Neurol.*, 43, 407-408 (1986).
- Bach-Rojecky, L., Kalodera, Z., Samarzija, I., The antidepressant activity of *Hypericum perforatum L.* measured by two experimental methods on mice, *Acta Pharm.*, 54 (2), 157-162 (2004).
- Backer, J.M., Shoelson, S.A., Haring, E., Write, M.F., Insulin receptors internalize by a rapid, saturable pathway requiring receptor autophosphorylation and an intact juxtamembrane region. *J. Cell Biol.* 115 (6), 1535-1545 (1991).

- Baekkeskov, S., Nielsen, J.H., Marnier, B., Bilde, T., Ludvigsson, J., Lernmark, A., Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins, *Nature*, 298 (5870), 167–169 (1982).
- Baker, E.N., Blundell, T.L., Cutfield, J.F., Cutfield, S.M., Dodson, E.J., Dodson, G.G., Hodgkin, D.C., Hubbard, R.E., Isaacs, N.W., Reynolds, C.D. The structure of 2 Zn pig insulin crystals at 1.5 Å, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol.*, 319 (1195), 369-456 (1988).
- Bali, B., Kovacs, K.J., GABAergic control of neuropeptide gene expression in parvocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus, *Eur. J. Neurosci.*, 18 (6), 1518-1526 (2003).
- Banerji, M.A., Chaiken, R.I., Huey, H., Tuomi, T., Norin, A.J., MacKay, I.R., Rowley, M.J., Zimmet, P.Z., Lebovitz, H.E., GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4: flatbush diabetes, *Diabetes*, 43 (6), 741–745 (1994).
- Banks, W.A., Farr, S.A., Morley, J.E., Permeability of the blood–brain barrier to albumin and insulin in the young and aged SAMP8 mouse, *J. Gerontol.*, 55 (12) 601–606 (2000).
- Banks, W.A., Kastin, A.J., Differential permeability of the blood–brain barrier to two pancreatic peptides: insulin and amylin, *Peptides*, 19 (5), 883–889 (1998).
- Banks, W.A., Kastin, A.J., Pan, W., Uptake and degradation of blood-borne insulin by the olfactory bulb, *Peptides*, 20 (3), 373– 378 (1999).
- Banks, W.A., The source of cerebral insulin, *Eur. J. Pharmacol.*, 490 (1-3), 5-12 (2004).
- Bannerman, D.M., Good, M.A., Butcher, S.P., Ramsay, M., Morris, R.G., Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade, *Nature*, 378 (6553), 182– 186 (1995).
- Banting, F.G., Best, C.H., Collip, J.B., Campbell, W.R., Fletcher, A.A., Pancreatic extracts in the treatment of *diabetes mellitus*: preliminary report, *CMAJ.*, 145 (10), 1281-1286 (1991).
- Barber, M., Kasturi, B.S., Austin, M.E., Patel, K.P., MohanKumar, S.M., MohanKumar, P.S., Diabetes-induced neuroendocrine changes in rats: role of brain monoamines, insulin and leptin, *Brain Res.*, 964 (1), 128– 135 (2003).
- Bardoux, P., Ahloulay, M., Le Maout, S., Bankir, L., Trinh-Trang-Tan, M.M., Aquaporin-2 and urea transporter-A1 are up-regulated in rats with type I *diabetes mellitus*, *Diabetologia*, 44 (5), 637-645 (2001).
- Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., St John's wort (*Hypericum perforatum L.*): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties, *J. Pharm. Pharmacol.*, 53 (5), 583–600 (2001).
- Barnes, J., Barber, N., Wheatley, D., Williamson E.M., A pilot randomised, open, uncontrolled, clinical study of two dosages of st john's wort (*Hypericum perforatum*) herb extract (LI-160) as an aid to motivational/behavioural support in smoking cessation, *Planta Med.*, 72 (4), 378-382 (2006).

- Barrett, T.G., Bunday, S.E., Macleod, A.F., Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome, *Lancet*, 346 (8988), 1458–1463 (1995).
- Bartus, R.T., Dean, R.L. 3rd, Beer, B., Lippa, A.S., The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction, *Science* 217 (4558), 408–414 (1982).
- Baskin, D. G., Porte, D. Jr., Guest, K. Dorsa, M., Regional concentrations of insulin in the rat brain, *Endocrinology*, 112 (3) 898-903 (1983).
- Baskin, D.G., Brewitt, B., Davidson, D.A., Crop, E.S., Paquette, T., Figlewicz, D.P., Lewellen, T.K., Graham, M.K., Woods, S.G., Dorsa, D.M., Quantitative autoradiographic evidence for insulin receptors in the choroid plexus of the rat brain, *Diabetes*, 35 (2), 246-249 (1986).
- Bassas, L., Girbau, M., Lesnaik, M.A., Roth, J., DePablo, F., Development of receptors for insulin and insulin-like growth factor-I and brain of chick embryos: autoradiographic localization, *Endocrinology*, 125 (5), 2320-2327 (1989).
- Baura, G.D., Foster, D.M., Schwartz, M.W., Insulin receptors facilitate insulin transport in to the central nervous system, *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE*, 29 Oct-1 Nov, Washington, 2263-2264 (1992).
- Baydaş, G., Sonkaya, E., Tuzcu, M., Yaşar, A., Dönder, E., Novel role for gabapentin in neuroprotection of central nervous system in streptozotocine-induced diabetic rats, *Acta Pharmacol. Sin.*, 26(4), 417-422 (2005).
- Baytop, T., Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 185-186 (1984).
- Baytop, T., Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitabevleri , İstanbul, 166-167, 1999.
- Bealer, S.L., Crowley, W.R., Noradrenergic controls of central oxytocin release during lactation in rats, *Am. J. Physiol.*, 274 (3), 453–458 (1998).
- Bean, L., Zheng, H., Patel, K.P., Monaghan, D.T., Regional variations in NMDA receptor downregulation in streptozotocin-diabetic rat brain, *Brain Res.*, 1115 (1), 217-222 (2006).
- Beattie, E.C., Carroll, R.C., Yu, X., Morishita, W., Yasuda, H., von Zastrow, M., Malenka, R.C., Regulation of AMPA receptor endocytosis by a signaling mechanism shared with LTD, *Nat. Neurosci.*, 3 (12), 1291–1300 (2000).
- Bejjamini, V., Andreatini, R., Effects of *Hypericum perforatum* and paroxetine in the mouse defense test battery, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 74 (4), 1015–1024 (2003).
- Bejjamini, V., Andreatini, R., Effects of *Hypericum perforatum* and paroxetine on rat performance in the elevated T-maze, *Pharmacol. Res.*, 48 (2), 199-207 (2003).
- Bellush, L.L., Reid, S.G., Altered behavior and neurochemistry during short-term insulin withdrawal in streptozocin-induced diabetic rats, *Diabetes*, 40 (2), 217-222 (1991b).

- Bellush, L.L., Reid, S.G., North, D., The functional significance of biochemical alterations in streptozotocin-induced diabetes, *Physiol. Behav.*, 50 (5), 973-981 (1991a).
- Bellush, L.L., Rowland, N.E., Stress and behavior in streptozotocin diabetic rats: biochemical correlates of passive avoidance learning, *Behav. Neurosci.*, 103 (1), 144-150 (1989).
- Benbow, S.J., Chan, A.W., Bowsher, D., MacFarlane, I.A., Williams, G., A prospective study of painful symptoms, small-fibre function and peripheral vascular disease in chronic painful diabetic neuropathy, *Diabet Med.*, 11 (1), 17-21 (1994).
- Berg, A.H., Coombs, T.P., Scherer, P.E., ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism, *Trends Endocrinol. Metab.*, 13 (2), 84-89 (2002).
- Berggren, U., Engel, J., Liljequist, S., Differential effects of insulin on brain monoamine metabolism in rats, *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*, 53 (1), 39-43 (1983).
- Bergman, R.N., Ader, M., Free fatty acids and pathogenesis of type 2 *diabetes mellitus*, *Trends Endocrinol. Metab.*, 11 (9), 351-356 (2000).
- Berlin, I., Bisslerbe, 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).
- Berridge, C.W., Devilbiss, D.M., Andrzejewski, M.E., Arnsten, A.F.T., Kelley, A.E., Schmeichel, B., Hamilton, C., Spencer, R.C., Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function, *Biol. Psychiatry.*, 60 (10), 1111-1120 (2006).
- 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.*, Baskıda, (2007).
- Bertrand, F., Desbois-Mouthon, C., Cadoret, A., Prunier, C., Robin, H., Capeau, J., Atfi, A., Cherqui, G., Insulin antiapoptotic signaling involves insulin activation of the nuclear factor kappa B-dependent survival genes encoding tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 and manganese-superoxide dismutase, *J. Biol. Chem.*, 274 (7), 30596-30602 (1999).
- Bestetti, G., Rossi, G.L., Hypothalamic lesions in rats with long-term streptozotocin-induced *diabetes mellitus*. A semiquantitative light- and electron-microscopic study, *Acta Neuropathol.*, 52 (2), 119-127 (1980).
- Beterle, C., Zanette, F., Pedini, B., Presotto, F., Rapp, L.B., Monciotti C.M., Rigon, F., Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives, *Diabetologia*, 26 (6), 431-436 (1983).

- Bevan, A.P., Drake, P.G., Bergeron, J.J.M., Posner, B.I., Intracellular signal transduction: the role of endosomes, *Trends Endocrin. Met.*, 7 (1), 13–21 (1996).
- Beverly, J.L., De Vries, M.G., Bouman, S.D., Arseneau, L.M., Noradrenergic and GABAergic systems in the medial hypothalamus are activated during hypoglycemia, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 280 (2), 563-569 (2001).
- Bhardwaj, S.K., Sandhu, S.K., Sharma, P., Kaur, G., Impact of diabetes on CNS: role of signal transduction cascade, *Brain Res. Bull.*, 49 (3), 155– 62 (1999).
- Bhuyan, B.K., Kuentzel, S.L., Gray, L.G., Fraser, T.J., Wallach, D., Neil, G.L., Tissue distribution of streptozotocin, *Cancer Chemother. Rep.*, 58 (2), 157-165 (1974).
- Bianchi, C., Franceschini, J., Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs, *Br. J. Pharmacol.*, 9 (3), 280-284 (1954).
- Bickerdike, M.J., 5-HT_{2C} receptor agonists as potential drugs for the treatment of obesity, *Curr. Top. Med. Chem.*, 3 (8), 885-897 (2003).
- Biessels, G.J., Cristino, N.A., Rutten, G.J., Hamers, F.P., Erkelens, D.W., Gispen, W.H., Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment, *Brain*, 122 (4), 757–768 (1999).
- Biessels, G.J., Kamal, A., Ramakers, G.M., Urban, I.J., Spruijt, B.M., Erkelens, D.W., Gispen, W.H., Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats, *Diabetes*, 45 (9), 1259–266 (1996).
- Biessels, G.J., Kamal, A., Urban, I.J., Spruijt, B.M., Erkelens, D.W., Gispen, W.H., Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment, *Brain Res.*, 800 (1), 125–135 (1998).
- Biessels, G.J., Kappelle, L.J., Increased risk of Alzheimer's disease in type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology?, *Biochem. Soc. Trans.*, 33 (5), 1041-1044 (2005).
- Biessels, G.J., ter Laak, M.P., Hamers, F.P., Gispen, W.H., 2002a. Neuronal Ca⁽²⁺⁾ dysregulation in *diabetes mellitus*, *Eur. J. Pharmacol.*, 447 (2-3), 201-209 (2002a).
- Biessels, G.J., van der Heide, L.P., Kamal, A., Bleys, R.L.A.W., Gispen, W.H., Ageing and diabetes: implications for brain function, *Eur. J. Pharmacol.*, 441 (1-2), 1-14 (2002b).
- Bilia, A.R., Gallori, S., Vincieri, F.F., St. John's wort and depression. Efficacy, safety and tolerability-an update, *Life Sci.*, 70 (26), 3077–3096 (2002).
- Birkenhager, T.K., Moleman, P., Nolen, W.A., Benzodiazepines for depression? A review of the literature, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 10 (3), 181–195 (1995).
- Birnbaum, M.J., Turning down insulin signaling, *J. Clin. Invest.*, 108 (3), 655–659 (2001).
- Bitar, M., Koulu, M., Rapoport, S.I., Linnoila, M., Diabetes induced alteration in brain monoamine metabolism in rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 236 (2), 432-437 (1986).

- Bitar, M.S., DeSouza, E.B., Diabetes-related changes in brain beta adrenoreceptors in rats as assessed by quantitative autoradiography: relationship to hypothalamic norepinephrine metabolism and pituitary-gonadal hormone secretion, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 254 (3), 781-785 (1990).
- Bitar, M.S., Koulu, M., Linnoila, M., Diabetes-induced changes in monoamine concentrations of rat hypothalamic nuclei, *Brain Res.*, 409 (2), 236-242 (1987).
- Bitar, M.S., Pilcher, C.W., Insulin-dependent attenuation in alpha 2-adrenoreceptor-mediated nociception in experimental diabetes, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 56 (1), 15-20 (1997).
- Bladt, S., Wagner, H., Inhibition of MAO by fractions and constituents of *Hypericum* extract, *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.*, 7 (Suppl. 1), 57-59 (1994).
- 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).
- Blokland, A., de Vente, J., Prickaerts, J., Honig, W., Markerink-van Ittersum, M., Steinbusch, H., Local inhibition of hippocampal nitric oxide synthase does not impair place learning in the morris water escape task in rats, *Eur. J. Neurosci.*, 11 (1), 223-232 (1999).
- Blumenthal M., *The ABC Clinical Guide to Herbs*, American Botanical Council, Austin, Texas, 324-334, 2003.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann J., *Herbal Medicine-Expanded Commission E Monographs*, Integrative Medicine Communications, Newton, Massachusetts, 359-366, 2000.
- Blustein, J.E., McLaughlin, M., Hoffman, J.R., Exercise effects stress-induced analgesia and spatial learning in rats, *Physiol. Behav.*, 89 (4), 582-586 (2006).
- Bodansky, H.J., Grant, P.J., Dean, B.M., McNally, J., Bottazzo, G.F., Hambling, M.H., Vales J.K., Islet-cell antibodies and insulin autoantibodies in association with common viral infections, *Lancet*, 2 (8520), 1351–1353 (1986).
- Boerngen-Lacerda, R., Souza-Formigoni, M.L., Does the increase in locomotion induced by ethanol indicate its stimulant or anxiolytic properties?, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 67 (2), 225–232 (2000).
- Bogardus, C., Lillioja, S., Mott, D.M., Hollenbeck, C., Reaven, G., Relationship between degree of obesity and *in vivo* insulin action in man, *Am. J. Physiol.*, 248 (3), 286–291 (1985).
- Bombardelli, E., Morazzoni, P., *Hypericum perforatum*, *Fitoterapia*, 66 (1), 43–68 (1995).
- Bonora, E., Kiechl, S., Willeit, J., Oberhollenzer, F., Egger, G., Targher, G., Alberiche, M., Bonadonna, R.C., Muggeo, M., Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck Study, *Diabetes*, 47 (10), 1643–1649 (1998).
- Boon, H., Smith, M., *The Botanical Pharmacy The Pharmacology of 47 Common Herbs*, Quarry Pres, Inc., Kingston ,Ontario, 284, 1999.

- Boothe, D.A., Characteristics of feeding during streptozotocin-induced diabetes in the rat, *J. Comp. Physiol. Psych.*, 80 (2), 1238-1240 (1972).
- Borg, M.A., Borg, W.P., Tamborlane, W.V., Brines, M.L., Shulman, G.I., Sherwin, R.S., Chronic hypoglycemia and diabetes impair counterregulation induced by localized 2-deoxy-glucose perfusion of the ventromedial hypothalamus in rats, *Diabetes*, 48 (3), 584–587 (1999).
- Boschero, A.C., Malaisse, W.J., Stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. XXIX. Regulation of $^{86}\text{Rb}^+$ efflux from perfused islets, *Am. J. Physiol.*, 236 (2), 139–146 (1979).
- Botero, D., Wolfsdorf, J.I., *Diabetes mellitus* in children and adolescents, *Arc. Med. Res.*, 36 (3), 281–290 (2005).
- Bove, G.M., Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St John's wort, *Lancet*, 352 (9134), 1121-1122 (1998).
- Bowler, J.V., Blood-brain barrier permeability in type II diabetes *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74 (1), 70-76 (2003).
- Boyd, F.T. Jr, Clarke, D.W., Muther, T.F., Raizada, M.K., Insulin receptors and insulin modulation of norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain, *J. Biol. Chem.*, 260 (29), 15880-15884 (1985).
- Boyd, F.T., Raizada, M.K., Effects of insulin and tunicamycin on neuronal insulin receptors in culture., *Am. J. Physiol.*, 245 (3), 283–287 (1983).
- Brands, A.M., Kessels, R.P., de Haan, E.H., Kappelle, L.J., Biessels, G.J., Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels, *Eur. J. Pharmacol.*, 490 (1-3), 159-168 (2004).
- Bray, G.A., A Concise Review on the Therapeutics of Obesity, *Nutrition*, 16 (10), 953-960 (2000).
- Breidenbach, T., Hoffmann, M.W., Becker, T., Schlitt, H., Klempnauer, J., Drug interaction of St. John's wort with cyclosporin, *Lancet*, 355 (9218), 1912 (2000).
- Brenner, R., Azbel, V., Madhusoodanan, S., Pawlowska, M., Comparison of an extract of *Hypericum* (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study, *Clin. Ther.*, 22 (4), 411–419 (2000).
- Brick, J., Erickson, C.K., *Drugs, the Brain, and Behavior: The Pharmacology of Abuse and Dependence*, The Haworth Medical Press, New York, 119-131, 1998.
- Brooks, D.P., Nutting, D.F., Crofton, J.T., Share, L., Vasopressin in rats with genetic and streptozocin induced diabetes, *Diabetes*, 38 (1), 54-57 (1989).
- Brownlee, M., Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications, *Diabetes Care*, 15 (12), 1835-1843 (1992).
- Bruining, G.J., Molenaar, J.L., Grobbee, D.E., Hofman, A., Scheffer, G.J., Bruining, H.A., de Bruyn, A.M., Valkenburg, H.A., Ten-year follow-up study of islet-cell antibodies and childhood *diabetes mellitus*, *Lancet*, 1 (8647), 1100-1103 (1989).

- Brunzell, J.D., Robertson R.P., Lerner R.L., Hazzard, W.R., Ensinck, J.W., Bierman, E.L., Porte, D.Jr., Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42 (2), 222-229 (1976).
- Brussee, V., Cunningham, F.A., Zochodne, D.W., Direct insulin signaling of neurons reverses diabetic neuropathy, *Diabetes*, 53 (7), 1824–1830 (2004).
- Buchholzer, M.L., Dvorak, C., Chatterjee, S.S., Klein, J., Dual modulation of striatal acetylcholine release by hyperforin, a constituent of St. John's wort, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 301 (2), 714-719 (2002).
- Bukhari, I.A., Dar, A., Khan, R.A., Antinociceptive activity of methanolic extracts of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) preparation, *Pak. J. Pharm. Sci.*, 17 (2), 13-19 (2004).
- 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).
- Butterweck, V., Wall, A., Lieflander-Wulf, U., Winterhoff, H., Nahrstedt, A., Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity, *Pharmacopsychiatry*, 30 (Suppl.2), 117–124 (1997).
- Butterweck, V., Bockers, T., Korte, B., Wittkowski, W., Winterhoff, H., Long-term effects of St. John's wort and hypericin on monoamine levels in rat hypothalamus and hippocampus, *Brain Res*, 930 (1-2), 21-29 (2002).
- Butterweck, V., Christoffel, V., Nahrstedt, A., Petereit, F., Spengler, B., Winterhoff, H., Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models, *Life Sci.*, 73 (5), 627-639 (2003a).
- Butterweck, V., Jurgenliemk, G., Nahrstedt, A., Winterhoff, H., Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test, *Planta Med.*, 66 (1), 3-6 (2000).
- Butterweck, V., Korte, B., Winterhoff, H., Pharmacological and endocrine effects of *Hypericum perforatum* and hypericin after repeated treatment, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 2–7 (2001a).
- Butterweck, V., Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known?, *CNS Drugs*, 17 (8), 539-562 (2003b).
- Butterweck, V., Petereit, F., Winterhoff, H., Nahrstedt, A., Solubilized hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test, *Planta. Medica.*, 64 (4), 291–294 (1998).
- Butterweck, V., Winterhoff, H., Herkenham, M., St John's wort, hypericin, and imipramine: a comparative analysis of mRNA levels in brain areas involved in HHA axis control following short-term and long-term administration in normal and stressed rats, *Mol. Psychiatry*, 6 (5), 547-564 (2001b).

- Byrne, M.M., Sturis, J., Menzel, S., Yamagata, K., Fajans, S.S., Dronsfield, M.J., Bain, S.C., Hattersley, A.T., Velho, G., Froguel, P., Bell, G.G., Polonsky K.S., Altered insulin secretory response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY 3 on chromosome 20, *Diabetes*, 45 (11), 1503–1510 (1996).
- Cabib, S., Ventura, R., Puglisi-Allegra, S., Opposite imbalances between mesocortical and mesoaccumbens dopamine responses to stress by the same genotype depending on living conditions, *Behav. Brain Res.*, 129 (1-2), 179–185 (2002).
- Calapai, G., Crupi, A., Firenzuoli, F., Costantino, G., Inferrera, G., Campo, G.M., Caputi, A.P., Effects of *Hypericum perforatum* on levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in the cortex, diencephalon and brainstem of the rat, *J. Pharm. Pharmacol.*, 51 (6), 723-728 (1999).
- 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).
- Calcutt, N.A., Jorge, M.C., Yaksh, T.L., Chaplan, S.R., Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine, *Pain*, 68 (2-3), 293–299 (1996).
- Calcutt, N.A., Malmberg, A.B., Yamamoto, T., Yaksh, T.L., Tolrestat treatment prevents modification of the formalin test model of prolonged pain in hyperglycemic rats, *Pain*, 58 (3), 413–420 (1994).
- Campbell, J.N., Raja, S.N., Meyer, R.A., Mackinnon, S.E., Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury, *Pain*, 32 (1), 89-94 (1988).
- Campbell, M.H., Delfosse, E.S., *The Biology of Australian Weeds 13. Hypericum perforatum L.*, *J. Aust. Inst. Agr. Sci.*, 50 (2), 63-73 (1984).
- Campbell, P.J., Carlson, M.G., Impact of obesity on insulin action in NIDDM, *Diabetes*, 42 (3), 405–410 (1993).
- 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).
- Canteros, G., Rettori, V., Genaro, A., Suburo, A., Gimeno, M., McCann, S.M., Nitric oxide synthase content of hypothalamic explants: increased by norepinephrine and inactivated by NO and cGMP, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93 (9), 4246–4250 (1996).
- Capasso R, Borrelli F, Capasso F, Mascolo N, Izzo A A., Inhibitory effect of the antidepressant St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on rat bladder contractility in vitro urology, 64 (1), 168–172 (2004).

- Capasso, R., Borrelli, F., Montanaro, V., Altieri, V., Capasso, F., Izzo, A.A., Effects of the antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on rat and human vas deferens contractility, *J. Urol.*, 173 (6), 2194-2197 (2005).
- Carrasco, G.A., Van de Kar, L.D., Neuroendocrine pharmacology of stress, *Eur. J. Pharmacol.*, 463 (1-3), 235-272 (2003).
- Carvalho, E., Kotani, K., Peroni, O.D., Kahn, B.B., Adipose-specific overexpression of GLUT4 reverses insulin resistance and diabetes in mice lacking GLUT4 selectively in muscle, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 52 (4), 551-561 (2005).
- Catania, M.A., Firenzuoli, F., Crupi, A., Mannucci, C., Caputi, A.P., Calapai, G., *Hypericum perforatum* attenuates nicotine withdrawal signs in mice *Psychopharmacology*, 169 (2), 186-189 (2003).
- Ceriello, A., Quattraro, A., Giugliano, D., *Diabetes mellitus* and hypertension: the possible role of hyperglycaemia through oxidative stress, *Diabetologia*, 36 (3), 265-266 (1993).
- Cervo, L., Mennini, T., Rozio, M., Canetta, S., Burbassi, S., Guiso, G., Pirona, L., Riva, A., Morazzoni, P., Caccia, S., Gobbi, M., Potential antidepressant properties of IDN 5491 (hyperforin-trimethoxybenzoate), a semisynthetic ester of hyperforin, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 15 (2), 211-218 (2005).
- Cervo, L., Rozio, M., Ekalle-Soppo, C.B., Guiso, G., Morazzoni, P., Caccia, S., Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts, *Psychopharmacology*, 164 (4), 423-428 (2002).
- Chaki, S., Hirota, S., Funakoshi, T., Suzuki, Y., Suetake, S., Okubo, T., Ishii, T., Nakazato, A., Okuyama, S., Anxiolytic-like and antidepressant-like activities of MCL0129 (1-[(S)-2-(4-fluorophenyl)-2-(4-isopropylpiperidin-1-yl)ethyl]-4-[4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)butyl]piperazine), a novel and potent nonpeptide antagonist of the melanocortin-4 receptor, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 304 (2), 818-826 (2003).
- Chan, A.W., MacFarlane, I.A., Bowsher, D., Short term fluctuations in blood glucose concentrations do not alter pain perception in diabetic patients with and without painful peripheral neuropathy, *Diabetes Res.*, 14 (1), 15-19 (1990).
- Chan, O., Inouye, K., Akirav, E.M., Park, E., Riddell, M.C., Matthews, S.G., Vranic, M., Hyperglycemia does not increase basal hypothalamo-pituitary-adrenal activity in diabetes but it does impair the HHA response to insulin-induced hypoglycemia, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 289 (1), 235-246 (2005).
- Chan, O., Inouye, K., Riddell, M.C., Vranic, M., Matthews, S.G., Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HHA) axis, *Minerva. Endocrinol.*, 28 (2), 87-102 (2003).
- Chang, L., Cloak, C.C., Ernst, T., Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders, *J. Clin. Psychiatry.*, 64 (Suppl. 3), 7-14 (2003).

- Charney, D.S., Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression, *J. Clin. Psychiatry.*, 59 (14), 11-14 (1998).
- Chatterjee, S., Filippov, V., Lishko, P., Maximyuk, O., Noldner, M., Krishtal, O., Hyperforin attenuates various ionic conductance mechanisms in the isolated hippocampal neurons of rat, *Life-Sci.*, 65 (22), 2395-2405 (1999).
- Chatterjee, S.S., Bhattacharya, S.K., Wonnemann, M., Singer, A., Müller, W.E., Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extract, *Life Sci.*, 63 (6), 499–510 (1998a).
- Chatterjee, S.S., Noldner, E., Koch, E., Erdelmeier, C., Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility, *Pharmacopsychiatry*, 31 (1), 7–15 (1998b).
- Chavez, M.L., Chavez, P.I., Monographs on alternative therapies: Saint John's wort, *Hosp. Pharm.*, 32 (12), 1621-1632 (1997).
- Cheatham, B., Kahn, C.R., Insulin action and the insulin signaling network. *Endocr. Rev.*, 16 (2), 117-142 (1995).
- Chen, C.C., Yang, J.C., Effects of short and long lasting *diabetes mellitus* on mouse brain monoamines, *Brain Res.*, 552 (1), 175-179 (1991).
- Chen, M., Woods, S.C., Porte D., Effect of cerebral intraventricular insulin on pancreatic insulin secretion in the dog, *Diabetes*, 24 (10), 910–914 (1975).
- 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, T.Y., Duh, S.L., Huang, C.C., Lin, T.B., Kuo, D.Y., Evidence for the involvement of dopamine D(1) and D(2) receptors in mediating the decrease of food intake during repeated treatment with amphetamine, *J. Biomed. Sci.*, 8 (6), 462-466 (2001).
- 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).
- Chopin, P., Briley, M., Animal models of anxiety: the effects of compounds that modify 5-HT neurotransmission, *Trends Pharmacol. Sci.*, 8 (10), 383-388 (1987).
- Chou, C.L., DiGiovanni, S.R., Mejia, R., Nielsen, S., Knepper, M.A., Oxytocin as an antidiuretic hormone. I. Concentration dependence of action, *Am. J. Physiol.*, 269 (1), 70-77 (1995).
- Christie, J.M., Wenthold, R.J., Monaghan, D.T., Insulin causes a transient tyrosine phosphorylation of NR2A and NR2B NMDA receptor subunits in rat hippocampus, *J. Neurochem.*, 72 (4), 1523–1528 (1999).
- Chu, P.C., Lin, M.T., Shian, L.R., Leu, S.Y., Alternations in physiologic functions and in brain monoamin content in streptozotocin diabetic rats, *Diabetes*, 35 (4), 481-485 (1986).
- Clark, A., Charge, S.B., Badman, M.K., MacArthur, D.A., de Koning, E.J., Islet amyloid polypeptide: actions and role in the pathogenesis of diabetes, *Biochem. Soc. Trans.*, 24 (2), 594-599 (1996).

- Clark, Jr.C.M., Lee, D.A., Prevention and treatment of the complications of *diabetes mellitus*, *N. Engl. J. Med.*, 332 (18), 1210–1217 (1995).
- Clarke, D.W., Boyd, F.T. Jr., Kappy, M.S., Raizada, M.K., Insulin binds to specific receptors and stimulates 2-deoxy-D-glucose uptake in cultured glial cells from rat brain, *J. Biol. Chem.*, 259 (10), 11672–11675 (1984).
- Clement, K., Pueyo, M.E., Vaxillaire, M., Rakotoambinina, B., Thuillier, F., Passa, P., Froguel, P., Robert, J.J., Velho, G., Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects, *Diabetologia*, 39 (1), 82–90 (1996).
- Coleta, M., Campos, M.G., Cotrim, M.D., Proenca da Cunha, A., Comparative evaluation of *Melissa officinalis* L., *Tilia europaea*, *Passiflora edulis* Sims. and *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 20–21 (2001).
- Comi, G., Evoked potentials in *diabetes mellitus*, *Clin. Neurosci.*, 4 (6), 374–379 (1997).
- Connor, K.M., Davidson, J.R.T., Weisler, R.H., Zhang, W., Abraham, K., Tiagabin for post-traumatic stress disorder: effect of openlabel and double-blind discontinuation treatment, *Psychopharmacology*, 184 (1), 21–25 (2006).
- Coşkun, I., Uzbay T., Öztürk, N., Öztürk, Y., Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 20 (5), 481-488 (2006).
- Coşkun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., Oter, S., Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas, *Pharmacological Res.*, 51 (2), 117–123 (2005).
- Costa-Campos, L., Dassoler, S.C., Rigo, A.P., Iwu, M., Elisabetsky, E., Anxiolytic properties of the antipsychotic alkaloid alstonine, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 77 (3), 481-489 (2004).
- Cott, J.M., In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract, *Pharmacopsychiatry*, 30 (Suppl. 2), 108-112 (1997).
- Courteix, C., Bardin, M., Chantelauze, C., Lavarenne, J. and Eschalier, A., Study of the sensitivity of the diabetes-induced pain model in rats to a range of analgesics, *Pain*, 57 (2), 153–160 (1994).
- Courteix, C., Bardin, M., Massol, J., Fialip, J., Lavarenne, J., Eschalier, A., Daily insulin treatment relieves long-term hyperalgesia in streptozocin diabetic rats, *NeuroReport*, 7 (12), 1922–1924 (1996).
- Courteix, C., Eschalier, A., Lavarenne, J., Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain, *Pain*, 53 (1), 81–88 (1993a).
- Courteix, C., Lavarenne, J., Eschalier, A., RP-67580, a specific tachykinin NK1 receptor antagonist, relieves chronic hyperalgesia in diabetic rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 241 (2-3), 267–270 (1993b).
- Couture, R., Harrison, M., Vianna, R.M., Cloutier, F., Kinin receptors in pain and inflammation, *Eur. J. Pharmacol.*, 429 (1-3), 161-176 (2001).

- Cracco, J., Castells, S., Mark, E., Spinal somatosensory evoked potentials in juvenile diabetes, *Ann. Neurol.*, 15 (1), 55–58 (1984).
- Craft, S., Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 20 (4), 298-301 (2006).
- Crandall, E.A., Gillis, M.A., Fernstrom, J.D., Reduction in brain serotonin synthesis rate in streptozotocin-diabetic rats, *Endocrinology*, 109 (1), 310–312 (1981).
- Crane, D., Tiagabine for the treatment of anxiety, *Depress. Anxiety*, 18 (1), 51–52 (2003).
- Crawley, J.N., Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests, *Brain Res.*, 835 (1), 18–26 (1999).
- Cross, D.A., Alessi, D.R., Cohen, P., Andjelkovich, M., Hemmings, B.A., Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B, *Nature*, 378 (6559), 785–789 (1995).
- Cruz-Morales, S.E., Quirarte, G.L., Diaz del Guante, M.A., Prado-Alcala, R.A. Effects of GABA antagonists on inhibitory avoidance, *Life Sci.*, 53 (16), 1325-1330 (1993).
- Cryan, J.F., Markou, A., Lucki, I., Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future need, *Trends Pharmacol Sci.*, 23 (5), 238–245 (2002).
- Czech, M.P., Yu, K.T., Lewis, R.E., Davis, R.J., Mottola, C., MacDonald, R.G., Necessary, P.C., Corvera, S., Insulin receptor kinase and its mode of signaling membrane components, *Diabetes Metab. Rev.*, 1 (1-2), 33-58 (1985).
- Çorakçı, A., İnsülin analogları ile intensif insülin tedavisi ve inhale insülinler, *Turkish J. Endocrin. Metabol.*, 7 (1), 21-26 (2003).
- D'Amour, F.E., Smith, D.L., A method for determining loss of pain sensation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 72 (1), 74-79 (1941).
- Dahlström, A., Fuxe, K., Localization of monoamines in the lower brain stem, *Experientia*, 20 (7), 398–399 (1964).
- Dalton, G.L., Lee, M.D., Kennett, G.A., Dourish, C.T., Clifton, P.G., Serotonin 1B and 2C receptor interactions in the modulation of feeding behaviour in the mouse, *Psychopharmacology (Berl.)*, 185 (1), 45-57 (2006).
- Dalvi, A., Rodgers, R.J., GABAergic influences on plus-maze behavior in mice, *Psychopharmacology*, 128 (4), 380–397 (1996).
- Daneman, D., Type 1 diabetes, *Lancet*, 367 (9513), 847–858 (2006).
- Daniels, R.A., Espiner, E.A., The plasma cortisol and corticotrope response to hypoglycemia following adrenal steroid and ACTH administration, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41 (1), 1–6 (1975).

- Daud, A., Habib, N., Riera, A.S., Anti-inflammatory, anti-nociceptive and antipyretic effects of extracts of *Phrygilanthus acutifolius* flowers, *J. Ethnopharmacol.*, 108 (2), 198-203 (2006).
- Daudt, R., von Poser, G.L., Neves, G., Rates, S.M.K., Screening for the antidepressant activity of some species of *Hypericum* from South Brazil, *Phytother. Res.*, 14 (5), 344–346 (2000).
- Daulhac, L., Mallet, C., Courteix, C., Etienne, M., Duroux, E., Privat, A.M., Eschalier, A., Fialip, J., Diabetes-induced mechanical hyperalgesia involves spinal mitogen-activated protein kinase activation in neurons and microglia via N-methyl-D-aspartate-dependent mechanisms, *Mol. Pharmacol.*, 70 (4), 1246-1254 (2006).
- Davidson, H.W., Rhodes, C.J., Hutton, J.C., Intraorganellar calcium and pH control proinsulin cleavage in the pancreatic beta cell via two distinct site-specific endopeptidases, *Nature*, 333 (6168), 93–96 (1988).
- Davidson, J.R., Connor, K.M., St. John's wort in generalized anxiety disorder: three case reports, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21 (6), 635-636 (2001).
- Davis, M., Rainnie, D., Cassell, M., Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety, *Trends Neurosci.*, 17 (5), 208-214 (1994).
- Davis, M., The role of the amygdala in emotional learning, *Int. Rev. Neurobiol.*, 36, 225–266 (1994).
- Davis, P.H.. Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburgh University Press, Edinburgh, 355-401, 1967.
- Daw, M.I., Bortolotto, Z.A., Saulle, E., Zaman, S., Collingridge, G.L., Isaac, J.T., Phosphatidylinositol 3 kinase regulates synapse specificity of hippocampal long-term depression, *Nat. Neurosci.*, 5 (9), 835-836 (2002).
- De Courten, M., Bennett, P.H., Tuomilehto, J., Zimmet, P., Epidemiology of NIDDM in Non-Europids, In: International Textbook of *Diabetes Mellitus*, K.G.M.M. Alberti, P Zimmet, R.A. DeFronzo (Eds.), John Wiley, Inc., Chichester, 143–170, 1997.
- De Courten-Myers, G.M., Xi, G., Hwang, J.H., Dunn, R.S., Mills, A.S., Holland, S.K., Wagner, K.R., Myers, R.E., Hypoglycemic brain injury: potentiation from respiratory depression and injury aggravation from hyperglycemic treatment overshoots, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 20 (1), 82–92 (2000).
- De Fronzo, R.A., Bonadonna. R.C., Ferrannini. E.. Pathogenesis of NIDDM. In: International Textbook of *Diabetes Mellitus*, K.G.M.M. Alberti, P Zimmet, R.A. DeFronzo (Eds.), John Wiley, Inc., Chichester, 635–712 (1997).
- De Fronzo, R.A., Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes, *Diabetes Rev.*, 5, 177–269, (1997).
- De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joels, M., Brain corticosteroid receptor balance in health and disease, *Endocr. Rev.*, 19 (3), 269–301 (1998).
- De Meyts, P., Insulin and its receptor: structure, function and evolution bioessays, 26 (12), 1351-1362 (2004).

- De Nicola, A.F., Fridman, O., Del Castillo, E.J., Foglia, V.G. Abnormal regulation of adrenal function in rats with streptozotocin Abnormal regulation of adrenal function in rats with streptozotocin diabetes, *Horm. Metab. Res.*, 9 (6), 469-473 (1977).
- De Nicola, A.F., Fridman, O., Del Castillo, E.J., Foglia, V.G., The influence of streptozotocin diabetes on adrenal function in male rats, *Horm. Metab. Res.*, 8 (5), 388-392 (1976).
- Deary, I.J., Crawford, J.R., Hepburn, D.A., Langan, S.J., Blackmore, L.M., Frier, B.M., Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes, *Diabetes*, 42 (2), 341-344 (1993).
- DeJong, R.N., CNS manifestations of *diabetes mellitus*, *Postgrad. Med.*, 61 (1), 101-107 (1977).
- Delgado, P.L., Moreno, F.A., Role of norepinephrine in depression, *J. Clin. Psychiatry*, 61 (1), 5-12 (2000).
- Demott, K., St. John's wort tied to serotonin syndrome, *Clin. Psychiatry News*, 26 (3), 28 (1998).
- Denis, D., Type 1 diabetes, *Lancet*, 367 (9513), 847-858 (2006).
- Detke, M.J., Lucki, I., Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth, *Behav. Brain Res.*, 73 (1-2), 43-46 (1996).
- Deutch, A.Y., Clark, W.A., Roth, R.H., Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress, *Brain Res.*, 521 (1-2), 311-315 (1990).
- Devendra, D., Liu, E., Eisenbarth, G.S., Type 1 diabetes: recent developments, *BMJ*, 328 (7442), 750-754 (2004).
- Dey, J., Misra, A., Desai, N.G., Mahapatra, A.K., Padma, M.V., Cognitive function in younger type II diabetes, *Diabetes Care*, 20 (1), 32-35 (1997).
- Dheen, S.T., Tay, S.S., Wong, W.C., Ultrastructure of the cuneate nucleus in the streptozotocin-induced diabetic rat, *J. Hirnforsch.*, 35 (2), 253-262 (1994).
- Di Carlo, G., Borrelli, F., Ernst, E., Izzo, A.A., St John's wort: Prozac from the plant kingdom, *Trends Pharmacol Sci.*, 22 (6), 292-297 (2001).
- Di Francesco, V., Sacco, T., Zamboni, M., Bissoli, L., Zoico, E., Mazzali, G., Minniti, A., Salanitri, T., Cancelli, F., Bosello, O., Weight loss and quality of life improvement in obese subjects treated with sibutramine: a double-blind randomized multicenter study, *Ann. Nutr. Metab.*, 51 (1), 75-81 (2007).
- Di Mario, U., Morano, S., Valle, E., Pozzessere, G., Electrophysiological alterations of the central nervous system in *diabetes mellitus*, *Diabetes Metab. Rev.*, 11 (3), 259-277 (1995).
- Di Matteo, V., Di Giovanni, G., Di Mascio, M., Esposito, E., Effect of acute administration of *Hypericum perforatum*-CO₂ extract on dopamine and serotonin release in the rat central nervous system, *Pharmacopsychiatry*, 33 (1), 14-18 (2000).

- Diemel, L.T., Brewster, W.J., Fernyhough, P., Tomlinson, D.R., Expression of neuropeptides in experimental diabetes; effects of treatment with nerve growth factor or brain-derived neurotrophic factor, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 21 (1-2), 171-175 (1994).
- Dinamarca, M.C., Cerpa, W., Garrido, J., Hancke, J.L., Inestrosa, N.C., Hyperforin prevents beta-amyloid neurotoxicity and spatial memory impairments by disaggregation of Alzheimer's amyloid-beta-deposits, *Mol. Psychiatry*, 11 (11), 1032-1048 (2006).
- Dobretsov, M., Hastings, S.L., Romanovsky, D., Stimers, J.R., Zhang, J.M., Mechanical hyperalgesia in rat models of systemic and local hyperglycemia, *Brain Res.*, 960 (1-2), 174-183 (2003).
- Dobretsov, M., Hastings, S.L., Stimers, J.R., Zhang, J.M., Mechanical hyperalgesia in rats with chronic perfusion of lumbar dorsal root ganglion with hyperglycemic solution, *J. Neurosci., Methods*, 110 (1-2), 9-15 (2001).
- 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).
- Dolu, N., Özemsi, Ç., Overview of the some current experimental animal models for testing anxiety, *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 14 (4), 216-225 (2004).
- Donald, M.W., Erdahl, D.L., Surridge, D.H., Monga, T.N., Lawson, J.S., Bird, C.E., Letemendia, F.J., Functional correlates of reduced central conduction velocity in diabetic subjects, *Diabetes*, 33 (7), 627-633 (1984).
- Doreulee, N., Sergeeva, O.A., Yanovsky, Y., Chepkova, A.N., Selbach, O., Godecke, A., Schrader, J., Haas, H.L., Cortico-striatal synaptic plasticity in endothelial nitric oxide synthase deficient mice, *Brain Res.*, 964 (1), 159-163 (2003).
- Doris, A., Ebmeier, K., Shajahan P., Depressive illness, *Lancet*, 354 (9187), 1369-1375 (1999).
- Dorn, A., Bernstein, H. G., Hahn, H. J., Ziegler, M., Rummelfanger, H., Insulin immunohistochemistry of rodent CNS: apparent species differences but good correlation with radioimmunological data, *Histochemistry*, 71 (4), 609-616 (1981).
- Doshi, D., Borison, R., Association of transient SIADH with sertraline, *Am. J. Psychiatry*, 151 (5), 779-780 (1994).
- Dou, J.T., Chen, M., Dufour, F., Alkon, D.L., Zhao, W.Q., Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning, *Learn. Mem.*, 12 (6), 646-655 (2005).
- 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).
- Doyle, M.E., Egan, J.M., Glucagon-like peptide-1, *Recent. Prog. Horm. Res.*, 56, 377-399 (2001).

- Duarte, A.I., Santos, M.S., Oliveira, C.R., Rego, A.C., Insulin neuroprotection against oxidative stress in cortical neurons--involvement of uric acid and glutathione antioxidant defenses, *Free Radic. Biol. Med.*, 39 (7), 876-889 (2005).
- Duarte, A.I., Santos, M.S., Seica, R., Oliveira, C.R., Oxidative stress affects synaptosomal gamma-aminobutyric acid and glutamate transport in diabetic rats: the role of insulin, *Diabetes*, 53 (8), 2110-2116 (2004).
- Duckworth, W.C., Bennett, R.G., Hamel, F.G., Insulin degradation: progress and potential, *Endocr Rev.*, 19 (5), 608-624 (1998).
- Duckworth, W.C., Insulin degradation: mechanisms, products and significance, *Endocr. Rev.*, 9 (3), 319-345 (1988).
- Duke, J. A., *Handbook of Medicinal Herbs*, CRC Press, Florida, 242-243, 1985.
- Duncan, M.G., The effects of nutritional supplements on the treatment of depression, diabetes, and hypercholesterolemia in the renal patient, *J. Ren. Nutr.*, 9 (2), 58-62 (1999).
- Dürr, D., Stieger, B., Kullak-Ublick, G.A., Rentsch, K.M., Steinert, H.C., Meier, P.J., Fattinger K, St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 68 (6), 598-604 (2000).
- Earley, B., Burke, M., Leonard, B.E., Gouret, C.J., Junien, J.L., Evidence for an anti-amnesic effect of JO 1784 in the rat: a potent and selective ligand for the sigma receptor, *Brain Res.*, 546 (2), 282-286 (1991).
- Earley, B., Glennon, M., Cane, D., Leonard, B.E., Junien J.L., Behavioural evidences for a modulatory role of the sigma ligands JO-1784 and 2-DTG in memory processes in the rat, *Soc. Neurosci.*, 21, 1233 (1995).
- Ebina, Y., Ellis, L., Jarnagin, K., Edery, M., Graf, L., Clauser, E., Ou, J.H., Masiarz, F., Kan, Y.W., Goldfine, I.D., Roth, R.A., Rutter, W.J., The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling, *Cell*, 40 (4), 747-758 (1985).
- Eich-Hochli, D., Oppliger, R., Golay, K.P., Baumann, P., Eap, C.B., Methadone maintenance treatment and St. John's wort – a case report, *Pharmacopsychiatry*, 36 (1), 35-37 (2003).
- Ekstrom, A.R., Tomlinson, D.R., Impaired nerve regeneration in streptozotocin-diabetic rats. Effects of treatment with an aldose reductase inhibitor, *J. Neurol. Sci.*, 93 (2-3), 231-237 (1989).
- Eliot, B.D., Langer, O., Schenker, S., Johnson, R.F., Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta, *Am. J. Obs. Gyn.*, 165 (4), 807-812 (1991).
- El-Sherbiny, D.A., Khalifa, A.E., Attia, A.S., Eldenshary, Eel-D., *Hypericum perforatum* extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnesic dose of scopolamine, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 76 (3), 525-533 (2003).

- Emamghoreishi, M., Khasaki, M., Aazam, M.F. Coriandrum sativum: evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus-maze, *J. Ethnopharmacol.*, 96 (3), 365–370 (2005).
- 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).
- Erickson, K., Drevets, W., Schulkin, J., Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27 (3), 233–246 (2003).
- Ernst, E., Rand, J.I., Barnes, J., Stevinson, C., Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum L.*), *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 54 (8), 589– 594 (1998).
- Eser, D., Schule, C., Romeo, E., Baghai, T.C., Di Michele, F., Pasini, A., Zwanzger, P., Padberg, F., Rupprecht, R., Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids in depression and anxiety disorders, *Psychopharmacology*, 186 (3), 373–387 (2006).
- European Pharmacopoeia, 3rd ed. Suppl. 2001, Council of Europe, 67075, Strasbourg Cedex, France, 972 (2000).
- Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A., Grodsky, G.M., Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?, *Diabetes*, 52 (1), 1–8 (2003).
- Evans, S.B., Wilkinson, C.W., Gronbeck, P., Bennett, J.L., Zavosh, A., Taborsky, G.J. Jr., Figlewicz, D.P., Inactivation of the DMH selectively inhibits the ACTH and corticosterone responses to hypoglycemia, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 286 (1), 123-128 (2004).
- Fabian, T.J., Amico, J.A., Kroboth, P.D., Mulsant, B.H., Reynolds, C.F., Pollock, B.G., Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.*, 16 (3), 160-4 (2003).
- Fabris, P., Floreani, A., De Lazzari F., Beterle C., Greggio, N.A., Naccarato R., Chiaramonte, M., Development of type 1 *diabetes mellitus* during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis, *Lancet*, 340 (8818), 548 (1992).
- Faul, C.M., Charlton, J.A., Butler, T.J., Baylis P.H., The effect of acute pharmacological manipulation of central serotonin neurotransmission on osmoregulated secretion of arginine vasopressin in the rat, *J. Endocrinol.*, 139 (1), 77–87 (1993).
- Fener, E.P., Backer, J.M., King, G.L., Wilden, P.A., Sun, X., Kahn, C.R., White M.F., Insulin stimulates serine and tyrosine phosphorylation in the juxtamembrane region of the insulin receptor., *J. Biol. Chem.*, 268 (15), 11256–11264 (1993).

- Feraille, E., Carranza, M.L., Gonin, S., Beguin, P., Pedemonte, C., Rousselot, M., Caverzasio, J., Geering, K., Martin, P.Y., Favre, H., Insulin-induced stimulation of Na⁺,K⁺-ATPase activity in kidney proximal tubule cells depends on phosphorylation of the α -subunit at tyr-10, *Mol. Biol. Cell.*, 10 (9), 2847–2859 (1999).
- Fernie, W.T., *Herbal Simples Approved for Modern Uses of Cure*, Boericke and Tafel, Philadelphia, 287-296, 1897.
- Fernstrom, J.D., Fernstrom, M.H., Kwok, R.P.S., In vivo somatostatin, vasopressin, and oxytocin synthesis in diabetic rat hypothalamus, *Am. J. Physiol.*, 258, 661-666 (1990).
- Fernyhough, P., Diemel, L.T., Brewster, W.J., Tomlinson, D.R., Deficits in sciatic nerve neuropeptide content coincide with a reduction in target tissue nerve growth factor messenger RNA in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment, *Neuroscience*, 62 (2), 337-344 (1994).
- Fernyhough, P., Diemel, L.T., Hardy, J., Brewster, W.J., Mohiuddin, L., Tomlinson, D.R., Human recombinant nerve growth factor replaces deficient neurotrophic support in the diabetic rat, *Eur. J. Neurosci.*, 7 (5), 1107-1110 (1995).
- Fernyhough, P., Gallagher, A., Averill, S.A., Priestley, J.V., Hounsom, L., Patel, J., Tomlinson, D.R., Aberrant neurofilament phosphorylation in sensory neurons of rats with diabetic neuropathy, *Diabetes*, 48 (4), 881-889 (1999).
- Ferrara, G., Serra, M., Zammaretti, F., Pisu, M.G., Panzica, G.C., Biggio, G., Eva, C., Increased expression of the neuropeptide Y receptor Y(1) gene in the medial amygdala of transgenic mice induced by longterm treatment with progesterone or allopregnanolone, *J. Neurochem.*, 79 (2), 417–425 (2001).
- Fiebich, B.L., Hollig, A., Lieb, K., Inhibition of substance P-induced cytokine synthesis by St. John's wort extracts, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 26-28 (2001).
- Figlewicz, D.P., Bentson, K., Ocrant, I., The effect of insulin on norepinephrine uptake by PC12 cells, *Brain Res. Bull.*, 32 (4), 425-431 (1993a).
- Figlewicz, D.P., Brot, M.D., McCall, A.L., Szot, P., Diabetes causes differential changes in CNS noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat: a molecular study, *Brain Res.*, 736 (1-2), 54-60 (1996).
- Figlewicz, D.P., Szot, P., Chavez, M., Woods, S.C., Veith, R.C., Intraventricular insulin increases dopamine transporter mRNA in rat VTA/substantia nigra, *Brain Res.*, 644 (2), 331-334 (1994).
- Figlewicz, D.P., Szot, P., Israel, P.A., Payne, C., Dorsa, D.M., Insulin reduces norepinephrine transporter mRNA in vivo in rat locus coeruleus, *Brain Res.*, 602 (1), 161-164 (1993b).
- File, S.E., Behavioural detection of anxiolytic action. In: *Experimental Approaches to Anxiety and Depression*, J.M. Elliott, D.J. Heal, C.A. Marsden (Eds.), Wiley, Inc., Chichester, 25-44, 1992.

- Finn, D.A., Rutledge-Gorman, M.T., Crabbe, J.C., Genetic animal models of anxiety, *Neurogenetics*, 4 (3), 109–135 (2003).
- Flausino, O.A. Jr., Zangrossi, H., Salgado, J.V., Viana, M.B., Effects of acute and chronic treatment with *Hypericum perforatum* L. (LI 160) on different anxiety-related responses in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 71 (1-2), 251-257 (2002).
- Flier, J., Maratos-Flier, E., Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways, *Cell*, 92 (4), 437–440 (1998).
- Flier, J.S., Lilly lecture: syndromes of insulin resistance: from patient to gene and back again, *Diabetes*, 41(9), 1207–1219 (1992).
- Flood, J.F., Mooradian, A.D., Morley, J.E., Characteristics of learning and memory in streptozocin-induced diabetic mice, *Diabetes*, 39 (11), 1391–1398 (1990).
- Forman, L.J., Estilow, S., Lewis, M., Vasilenko, P., Streptozocin diabetes alters immunoreactive beta-endorphin levels and pain perception after 8 weeks in female rats, *Diabetes*, 35 (12), 1309–1313 (1986).
- Forrest, J.A., Menser, M.A., Burgess, J.A., High frequency of *diabetes mellitus* in young patients with congenital rubella, *Lancet*, 2 (7720), 332–334 (1971).
- Fox, A., Eastwood, C., Gentry, C., Manning, D., Urban, L., Critical evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat, *Pain*, 81 (3), 307–316 (1999).
- Franklin, M., Reed, A., Murck, H., Sub-chronic treatment with an extract of *Hypericum perforatum* (St John's wort) significantly reduces cortisol and corticosterone in the rat brain, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 14 (1), 7–10 (2004).
- Friedman, J.M., Halaas, J.L., Leptin and the regulation of body weight in mammals, *Nature*, 395 (6704), 763–770 (1998).
- Froestl, B., Steiner, B., Müller, W.E., Enhancement of proteolytic processing of the beta-amyloid precursor protein by hyperforin. *Biochem Pharmacol* 66 (11), 2177–2184 (2003).
- Froguel, P.H., Vaxillaire, M., Sun, F., Velho, G., Zouali, H., Butel, M.O., Lesage S., Vionnet N., Clément K., Fougerousse F., Tanizawa Y., Weissenbach, J., Beckmann J.S., Lathrop G.M., Passa P.H., Permutt M.A., Cohen D., Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes, *Nature*, 356 (6365), 162–164 (1992).
- Frolich, L., Blum-Degen, D., Bernstein, H.G., Engelsberger, S., Humrich, J., Laufer, S., Muschner, D., Thalheimer, A., Turk, A., Hoyer, S., Zochling, R., Boissl, K.W., Jellinger, K., Riederer, P., Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease, *J. Neural. Transm.*, 105 (4-5), 423-438 (1998).
- Frolich, L., Blum-Degen, D., Riederer, P., Hoyer, S., A disturbance in the neuronal insulin receptor signal transduction in sporadic Alzheimer's disease, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 893 (9), 290–293 (1999).

- Frystyk, J., Bek, T., Flyvbjerg, A., Skjaerbaek, C., Orskov, H., The relationship between the circulating IGF system and the presence of retinopathy in type 1 diabetic patients, *Diabet. Med.*, 20 (4), 269–276 (2003).
- Fu, M., Li, X., Zhang, M., Xian, Y., Increased expression of neuropeptide Y and its mRNA in STZ-diabetic rats, *Chin. Med. J. (Engl.)*, 115 (5), 690-695 (2002).
- Fulesdi, B., Limburg, M., Bereczki, D., Kaplar, M., Molnar, C., Kappelmayer, J., Neuwirth, G., Csiba, L., Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II *diabetes mellitus*, *J. Diabetes Complications*, 13 (4), 191-199 (1999).
- Gajwani, P., Forsthoff, A., Muzina, D., Amann, B., Gao, K., Elhaj, O., Calabrese, J.R., Grunze, H., Antiepileptic drugs in mooddisordered patients, *Epilepsia*, 46 (Suppl. 4), 38–44 (2005).
- Gallager, D.W., Benzodiazepines: potentiation of a GABA inhibitory response in the dorsal raphe nucleus, *Eur. J. Pharmacol.*, 49 (2), 133-143 (1978).
- Gallego, M., Setien, R., Izquierdo, M.J., Casis, O., Casis, E., Diabetes-induced biochemical changes in central and peripheral catecholaminergic systems, *Physiol. Res.*, 52 (6), 735-741 (2003).
- Gammeltoft, S., Staun-Olsen, P., Ottesen, B., Fahrenkrug, J., Insulin receptors in rat brain cortex. Kinetic evidence for a receptor subtype in the central nervous system, *Peptides*, 5 (5), 937–944 (1984).
- Garba, B.H., Merino, V.F., Bader, M., Pesquero, J.B., Sirois, P., Absence of diabetic hyperalgesia in bradykinin B1 receptor-knockout mice, *Regul. Pept.*, 127 (1-3), 245-248 (2005).
- Garba, B.H., Sirois, P., Kinin B1 receptor antagonists inhibit diabetesmediated hyperalgesia in mice, *Neuropeptides*, 37 (1), 36–44 (2003).
- Garba, B.H., Sirois, P., Pathways for the bradykinin B1 receptor-mediated diabetic hyperalgesia in mice, *Inflamm. Res.*, 53 (12), 653-657 (2004).
- Garcia-Herrero, C.M., Galan, M., Vincent, O., Flandez, B., Gargallo, M., Delgado-Alvarez, E., Blazquez, E., Navas, M.A., Functional analysis of human glucokinase gene mutations causing MODY2: exploring the regulatory mechanisms of glucokinase activity, 50 (2), 325-333 (2007).
- Gardoni, F., Kamal, A., Bellone, C., Biessels, G.J., Ramakers, G.M., Cattabeni, F., Gispen, W.H., Di Luca, M., Effects of streptozotocin-diabetes on the hippocampal NMDA receptor complex in rats, *J. Neurochem.*, 80 (3), 438-447 (2002).
- Garris, D.R., Diabetes-associated, ventromedial hypothalamic neuronal degeneration in the Chinese hamster, *Neurosci. Lett.*, 44 (3), 287–291 (1984).
- Garthwaite, J., Charles, S.L., Chess-Williams, R., Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain, *Nature*, 336 (6197), 385-388 (1988).
- Gastpar, M., Singer, A., Zeller, K., Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline, *Pharmacopsychiatry*, 38 (2), 78–86 (2005).

- Gavard, J.A., Lustman, P.J., Clouse, R.E., Prevalence of depression in adults with diabetes, *Diabetes Care*, 16 (8), 1167–1178 (1993).
- Gerozissis, K., Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions, *Cell. Mol. Neurobiol.*, 23 (1), 1–25 (2003).
- Gerozissis, K., Rouch, C., Lemierre, S., Nicolaidis, S., Orosco, M., A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding, *Cell. Mol. Neurobiol.*, 21 (4), 389–401 (2001).
- Gervasoni, D., Peyron, C., Rampon, C., Barbagli, B., Chouvet, G., Urbain, N., Fort, P., Luppi, P.H., Role and origin of the GABAergic innervation of dorsal raphe serotonergic neurons, *J. Neurosci.*, 20 (11), 4217–4225 (2000).
- Giese, A.C., Hypericium, *Photochem. Photobiol. Rev.*, 5, 229-255 (1980).
- Gill, D.S., Thompson, C.S., Dandona, P., Increased histamine in plasma and tissues diabetic rats, *Diabetes Res.*, 7 (1), 31–34 (1988).
- Gillery, P., Monboisse, J.C., Maquart, F.X., Borel, J.P., Glycation of proteins as a source of superoxide, *Diabetes*, 14 (1), 1114-1120 (1988).
- Ginsberg, S.D., Hof, P.R., Young, W.G., Morrison, J.H., Noradrenergic innervation of vasopressin- and oxytocin-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of the macaque monkey: quantitative analysis using double-label immunohistochemistry and confocal laser microscopy, *J. Comp. Neurol.*, 341 (4), 476–491 (1994).
- Girard, J, Postic, C, Burcelin, R, Guillet, I, Leturque, A., Glucose transporters. Physiology and physiopathology, *Presse. Med.*, 21 (42), 2053-2059 (1992).
- Girzu, M., Carnat, A., Privat, A.M., Fialip, J., Carnat, A.P., Lamaison, J.L., Sedative activity in mice of a hydroalcohol extract of *Hypericum perforatum L.*, *Phytother. Res.*, 11 (5), 395-397 (1997).
- Gispén, W.H., Biessels, G.J., Cognition and synaptic plasticity in *diabetes mellitus*, *Trends Neurosci.*, 23 (11), 542-549 (2000).
- Glanville, N.T., Anderson, G.H., Hypothalamic catecholamine metabolism in diabetic rats: the effect of insulin deficiency and meal ingestion, *J. Neurochem.*, 46 (3), 753-759 (1986).
- Gleichmann, M., Weller, M., Schulz, J.B., Insulin-like growth factor-1-mediated protection from neuronal apoptosis is linked to phosphorylation of the pro-apoptotic protein BAD but not to inhibition of cytochrome c translocation in rat cerebellar neurons, *Neurosci. Lett.*, 282 (1-2), 69-72 (2000).
- Gliozzo, B., Sung, C.K., Scalia, P., Papa, V., Frasca, F., Sciacca, L., Giorgino, F., Milazzo, G., Goldfine, I.D., Vigneri, R., Pezzino, V., Insulin-stimulated cell growth in insulin receptor substrate-1-deficient ZR-75-1 cells is mediated by a phosphatidylinositol-3-kinase-independent pathway, *J. Cell Biochem.*, 70 (2), 268-280 (1998).
- Gobbi, M., Moia, M., Funicello, M., Riva, A., Morazzoni, P., Mennini, T., In vitro effects of the dicyclohexylammonium salt of hyperforin on interleukin-6 release in different experimental models, *Planta Med.*, 70 (7), 680-682 (2004).

- Gobbi, M., Moia, M., Pirona, L., Morazzoni, P., Mennini, T., In vitro binding studies with two *Hypericum perforatum* extracts: hyperforin, hypericin and biapigenin on 5-HT₆, 5-HT₇, GABA_A/benzodiazepine, sigma, NPY-Y1/Y2 receptors and dopamine transporters, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 45–48 (2001).
- Gobbi, M., Valla, F.D., Ciapparelli, C., Diomede, L., Morazzoni, P., Verotta, L., Caccia, S., Cervo, L., Menini, T., *Hypericum perforatum* L. extract does not inhibit 5-HT transporter in rat brain cortex, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 360 (3), 262–269 (1999).
- Goddard, A.W., Mason, G.F., Appel, M., Rothman, D.L., Gueorguieva, R., Behar, K.L., Krystal, J.H., Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder, *Am. J. Psychiatry*. 161 (12), 2186–2193 (2004).
- Gold, A.E., Deary, I.J., Jones, R.W., O'Hare, J.P., Reckless, J.P., Frier, B.M., Severe deterioration in cognitive function and personality in five patients with long-standing diabetes: a complication of diabetes or a consequence of treatment?, *Diabet. Med.*, 11 (5), 499–505 (1994).
- Goldfine, I.D., The insulin receptor: molecular biology and transmembrane signaling, *Endocr. Rev.*, 8 (3), 235-255 (1987).
- Goldstein, B.J., Dudley, A., Heterogeneity of messenger RNA that encodes the rat insulin receptor is limited to the domain of exon 11: analysis by RNA heteroduplex mapping, amplification of cDNA, and in vitro translation, *Diabetes*, 41 (10), 1293–1300 (1992).
- Gomez, R., Vargas, C.R., Wajner, M., Barros, H.M., Lower in vivo brain extracellular GABA concentration in diabetic rats during forced swimming, *Brain Res.*, 968 (2), 281-284 (2003).
- Gonzalez de la Vega, A., Buno, W., Pons, S., Garcia-Calderat, M.S., Garcia-Galloway, E., Torres-Aleman, I., Insulin-like growth factor I potentiates kainate receptors through a phosphatidylinositol 3-kinase dependent pathway, *Neuroreport*, 12 (6), 1293–1296 (2001).
- Goodner, C.J., Hom, F.G., Berrie, M.A., Investigation of the effect of insulin upon regional brain glucose metabolism in the rat *in vivo*, *Endocrinology*, 107 (6), 1827– 1832 (1980).
- Gordon, J.B., SSRIs and St. John's wort: possible toxicity?, *Am. Fam. Physician*, 57 (5), 950-953 (1998).
- Gorus, F.K., Hooghe-Peters, E.L., Pipeleers, D.G., Glucose metabolism in murine fetal cortical brain cells: lack of insulin effects, *J. Cell. Physiol.*, 121 (1), 45–50 (1984).
- Gotoh, M., Li, C., Yatoh, M., Okabayashi, N., Habu, S., Hirooka, Y., Hypothalamic monoamine metabolism is different between the diabetic GK (Goto-Kakizaki) rats and streptozotocin-induced diabetic rats, *Brain Res.*, 1073-1074, 497-501 (2006).
- Gould, E., Tanapat, P., Hastings, N.B., Shors, T.J., Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning, *Trends Cogn. Sci.*, 3 (5), 186-192 (1999).

Göktürk, R.D., Tip II Diyabetik Hastalarda Pankreatik Beta Hücre Fonksiyonunun Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, IV. Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye (2005).

Gradman, T.J., Laws, A., Thompson, L.W., Reaven, G.M., Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent *diabetes mellitus*, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 41 (12), 1305–1312 (1993).

Gray, A.M., Spencer, P.S., Sewell, R.D., The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds, *Br. J. Pharmacol.*, 124 (4), 669–674 (1998).

Greene, D.A., Lattimer, S.A., Sima, A.A., Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications, *N. Engl. J. Med.*, 316 (10), 599-606 (1987).

Gregoretta, B., Stebelb, M., Candussioa, L., Crivellatoc, E., Bartolia, F., Decorti, G., Toxicity of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 200 (3), 201–205 (2004).

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

Grube, B., Walper, A., Wheatley, D., St. John's wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin, *Adv. Ther.*, 16 (4), 177-186, (1999).

Gruppuso, P.A., Gorden, P., Kahn, C.R., Cornblath, M., Zeller, W.P., Schwartz, R., Familial hyperproinsulinemia due to a proposed defect in conversion of proinsulin to insulin, *N. Engl. J. Med.*, 311 (10), 629–634 (1984).

Guest, P.C., Pipeleers, D., Rossier, J., Rhodes, C.J., Hutton, J.C., Co-secretion of carboxypeptidase H and insulin from isolated rat islets of Langerhans, *Biochem. J.*, 264 (2), 503–508 (1989).

Guilhermano, L.G., Ortiz, L., Ferigolo, M., Barros, H.M., Commercially available *Hypericum perforatum* extracts do not decrease immobility of rats in the forced swimming test, *Prog. Neuropsychopharmacol., Biol. Psychiatry*, 28 (1), 49–55 (2004).

Guilherme, A., Emoto, M., Buxton, J.M., Bose, S., Sabini, R., Theurkauf, W.E., Leszyk, J., Czech, M.P., Perinuclear localization and insulin responsiveness of GLUT4 requires cytoskeletal integrity in 3T3-L1 adipocytes, *J. Biol. Chem.*, 275 (49), 38151–38159 (2000).

Guitart, X., Codony, X., Monroy, X., Sigma receptors: biology and therapeutic potential, *Psychopharmacology (Berl)*, 174 (3), 301-319 (2004).

Gullo, L., Diabetes and the risk of pancreatic cancer, *Ann. Oncol.*, 10 (4), 79-81 (1999).

- Gültekin, H., Şahin, S., Budak N., Feeding Behaviour: Pharmacological Target Molecules, E. U. Journal of Health Sciences, 13 (1), 77-87 (2004).
- Gupta, G., Azam, M., Baquer, N.Z., Modulation of rat brain insulin receptor kinase activity in diabetes, Neurochem. Int., 20 (4), 487– 492 (1992).
- Guyton, A.C., Hall J.E., Endocrinology and Reproduction, Insulin, Glucagon, and *Diabetes mellitus*, In: Textbook of medical physiology, L. Belfus, W. Schmitt, R. Gruliow (Eds.), Elsevier Inc., 361, 961-962, 973, 2006.
- Haider, S., Khaliq, S., Ahmed, S.P., Haleem, D.J., Long term tryptophan administration enhances cognitive performance and increases 5-HT metabolism in the hippocampus of female rats, Amino Acids, 31 (4), 421–425 (2006).
- Haider, S., Saleem, S., Shameem, S., Ahmed, S.P., Perveen, T., Haleem, D.J. Is anorexia in thioacetamide-induced cirrhosis related to an altered brain serotonin concentration, Pol. J. Pharmacol., 56 (1), 73-78 (2004).
- Haider, S., Shameem, S., Ahmed, S.P., Perveen, T., Halem, D.J., Repeated administration of lead decreased brain 5-HT metabolism and produced memory deficits in rats, Cell. Mol. Biol. Lett., 10 (4), 669–676 (2005).
- Hainer, V., Kabrnova, K., Aldhoon, B., Kunesova, M., Wagenknecht, M., Serotonin and norepinephrine reuptake inhibition and eating behavior, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1083, 252-269 (2006).
- Halford, J.C.G., Blundell, J.E., Pharmacology of appetite suppression. Prog. Drug Res., 54, 25-58 (2000).
- 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/Worcester diabetic rat, J. Physiol., 486 (2), 313-322 (1995).
- Haneda, M., Polonsky, K.S., Bergenstal, R.M., Jaspan, J.B., Shoelson, S.E., Blix, P.M., Chan, S.J., Kwok, S.C., Wishner, W.B., Zeidler, A., Olefsky J.M., Freidenberg, G., Tager, H.S., Steiner, D.F., Rubenstei, A.H., Familial hyperinsulinemia due to a structurally abnormal insulin. Definition of an emerging new clinical syndrome, N. Engl. J. Med., 310 (20), 1288–1294 (1984).
- Haris, M.I., Undiagnosed NIDDM; clinical and public health issues, Diabetes Care, 16 (4), 642–652 (1993).
- Harkins, S.W., Gardner, D.F., Anderson, R.A., Auditory and somatosensory far-field evoked potentials in *diabetes mellitus*, Int. J. Neurosci., 28 (1-2), 41–47 (1985).
- Harper, M.E., Ullrich, A., Saunders, G.F., Localization of the human insulin gene to the distal end of the short arm of chromosome 11, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 78 (7), 4458–4460 (1981).

- Harrer, G., Hobner, W.D., Podzuweit, H., Effectiveness and tolerance of the *Hypericum* extract LI160 compared to maprotiline: A multicenter double-blind study, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 7 (1), 24–28 (1994).
- Harrer, G., Schmidt, U., Kuhn, U., Biler, A., Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine, *Arzneimittelforschung*, 49 (4), 289–296 (1999).
- Harrison, P., Herbal medicines takes root in Germany, *CMAJ.*, 158 (5), 637–639 (1998).
- Hattersley, A.T., Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity, *Diabet Med.*, 15 (1), 15-24 (1998).
- Havel, P.J., Mechanisms regulating leptin production and action: implications for control of energy balance, *Am. J. Clin. Nutr.*, 70, 305–306 (1999).
- Havel, P.J., Hahn, T.M., Sindelar, D.K., Baskin, D.G., Dalman, M.F., Weigle, D.S., Schwartz, M.W., Effects of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on the hypothalamic melanocortin system and muscle uncoupling protein 3 expression in rats, *Diabetes*, 49 (2), 244-252 (2000).
- Havel, P.J., Uriu-Hare, J.Y., Liu, T., Stanhope, K.L., Stern, J.S., Keen, C.L., Ahren, B., Rapid and marked decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin, *Am. J. Physiol.*, 274, 1482-1491 (1998).
- Havrankova, J., Brownstein, M., Roth, J., Insulin and insulin-receptors in rodent brain, *Diabetologia*, 20 (Suppl.1), 268–273 (1981).
- Havrankova, J., Roth, J. and Brownstein, M., Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat, *Nature*, 272 (5656), 827-829 (1978b).
- Havrankova, J., Roth, J., Brownstein, M.J., Concentrations of insulin and of insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels, *J. Clin. Invest.*, 64 (2), 636–642 (1979).
- Havrankova, J., Schmechel, D., Roth, J., Brownstein, M. Identification of insulin in rat brain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 75 (11), 5737-5741 (1978a).
- Hawkins, B.T., Lundeen, T.F., Norwood, K.M., Brooks, H.L., Egleton, R.D., Increased blood-brain barrier permeability and altered tight junctions in experimental diabetes in the rat: contribution of hyperglycaemia and matrix metalloproteinases, *Diabetologia*, 50 (1), 202-211 (2007).
- Heading, C., Siramesine H Lundbeck, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2 (2), 266–270 (2001).
- Hebert, M.F., Park, J.M., Chen, Y.L, Akhtar, S., Larson, A.M., Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, 44 (1), 89-94 (2004).
- Heidenreich, K.A., Toledo, S.P., Insulin receptors mediate growth effects in cultured fetal neurons: activation of a protein kinase that phosphorylates ribosomal protein S6, *Endocrinology*, 125 (3), 1458-1463 (1989).

- Heidenreich, K.A., Zahniser, N.R., Berhanu, P., Brandenburg, D., Olefsky, J.M., Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues, *J. Biol. Chem.*, 258 (14), 8527– 8530 (1983).
- Heilig, M., Murison, R., Intracerebroventricular neuropeptide Y suppresses open field and home cage activity in the rat, *Regul. Pept.*, 19 (3-4), 221-231 (1987).
- Heilmann, J., Winkelmann, K., Sticker, O., Studies on the antioxidative activity of phloroglucinol derivatives isolated from *Hypericum* species, *Planta Med.*, 69 (3), 202-206 (2003).
- Henderson, L., Yue, Q.Y., Bergquist, C., Gerden, B., Arlett, P., St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 54 (4), 349-356 (2002).
- Hennessy, M., Kelleher, D., Spiers, J.P., Barry, M., Kavanagh, P., Back, D., Mulcahy, F., Feely, J., St John's wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions, *Br J Clin Pharmacol.*, 53 (1), 75-82 (2002).
- Herekman-Demir, T., Öztürk N., Öztürk Y., Hepatoprotective effect of St.-John's Wort, *Fund. Clin. Pharmacol.*, V. 15 (suppl.1), III. Meeting of the Federation of the European Pharmacological Societies (EPHAR), Lyon, 6-9 July, P-104 (2001).
- Herman, J.P., Renda, A., Bodie, B., Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of reboxetine on GABAergic neurons, *Biol. Psychiatry*, 53 (2), 166-174 (2003).
- Hershey, T., Craft, S., Bhargava, N., White, N.H., Memory and insulin dependent *diabetes mellitus* (IDDM): effects of childhood onset and severe hypoglycemia, *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 3 (6), 509-520 (1997).
- Hertz, M.M., Paulson, O.B., Barry, D.I., Christiansen, J.S., Svendsen, P.A., Insulin increases glucose transfer across the blood– brain barrier in man, *J. Clin. Invest.*, 67, 597–604 (1981).
- Hewitt, K.N., Lee, M.D., Dourish, C.T., Clifton, P.G., Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 71 (4), 691-700 (2002).
- Hilakivi-Clarke, L.A., Effects of tryptophan on depression and aggression in STZ-D mice, *Diabetes*, 40 (12), 1598-1602 (1991).
- Hilakivi-Clarke, L.A., Wozniak, K.M., Durcan, M.J., Linnoila, M., Behavior of streptozotocin-diabetic mice in tests of exploration, locomotion, anxiety, depression and aggression, *Physiol. Behav.*, 48 (3), 429–433 (1990).
- Hill, J.M., Lesniak, M.A., Pert, C.B., Roth, J., Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas, *Neuroscience*, 17 (4), 1127-1138 (1998).
- Hirano, K., Kato, Y., Uchida, S., Sugimoto, Y., Yamada, J., Umegaki, K., Yamada, S., Effects of oral administration of extracts of *Hypericum perforatum* (St John's wort) on brain serotonin transporter, serotonin uptake and behaviour in mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, 56 (12), 1589-1595 (2004).

- Hirano, S., Miyata, S., Kamei, J., Antidepressant-like effect of leptin in streptozotocin-induced diabetic mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 86 (1), 27-31 (2007).
- Hirano, S., Miyata, S., Onodera, K., Kamei, J., Effects of histamine H (1) receptor antagonists on depressive-like behavior in diabetic mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 83 (2), 214-220 (2006).
- Hirata, Y., Ishizu, H., Ouchi, N., Motomura S., Abe, M., Hara, Y., Wagasuki, H., Takahashi, I., Sakano, H., Tanako, M., Kawao, H., Kanasaki, T., Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia, *Jpn. J. Diabetes*, 13, 312-319 (1970).
- Hirsch, I.B., Type 1 *diabetes mellitus* and the use of flexible insulin regimens, *Am. Fam. Physician.*, 60 (8), 2343-2352 (1999).
- Hirschfeld, R.M., History and evolution of the monoamine hypothesis of depression, *J. Clin. Psychiatry*, 61 (Suppl 6), 4-6 (2000).
- Hnatyszyn, O., Mino, J., Ferraro, G., Acevedo, C., The hypoglycemic effect of *Phyllanthus sellowianus* fractions in streptozotocin-induced diabetic mice, *Phytomedicine*, 9 (6), 556-559 (2002).
- Hohenegger, M., Rudas, B., Kidney function in experimental diabetic ketosis, *Diabetologia*, 7 (5), 334-338 (1971).
- Hollenberg, M.D., Examples of homospecific and heterospecific receptor regulation, *Trends Pharmacol. Sci.*, 6, 242-245 (1985).
- Holsboer-Trachsler, E., Phytotherapeutic drugs and sleep, *Schweiz Rundsch. Med. Prax.*, 89 (51-52), 2178-2182 (2000).
- Holzl, J., Demisch, L., Gollnik, B., Investigations about antidepressive and mood changing effects of *Hypericum perforatum*, *Planta Med.*, 55, 643 (1989).
- Holzl, J., Ostrowski, E., Analysis of essential compounds of *Hypericum perforatum*, *Planta Med.*, 52 (6), 531 (1986).
- 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).
- Horvath, T.L., Bechmann, I., Naftolin, F., Karla, S.P., Leranath, C., Heterogeneity in the neuropeptide Y containing neurons of the rat arcuate nucleus: GABAergic and non-GABAergic subpopulations, *Brain Res.*, 756 (1-2), 283-286 (1997).
- Hosseinzadeh, H., Karimi G.R., Rakhshanizadeh, M., Anticonvulsant effect of *Hypericum perforatum*: role of nitric oxide, *J. Ethnopharmacol.*, 98 (1-2), 207-208 (2005).
- Hother-Nielsen, O., Faber. O., Sorensen, N.S., Beck-Nielsen. H., Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables, *Diabetes Care*, 11 (7), 531-537 (1988).

- Howarth, F.C., Jacobson, M., Shafiullah, M., Adeghate, E., Effects of insulin treatment on heart rhythm, body temperature and physical activity in streptozotocin-induced diabetic rat, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 33 (4), 327-331 (2006).
- Hoyer, S., Memory function and brain glucose metabolism, *Pharmacopsychiatry*, 36 (Suppl. 1), 62–67 (2003).
- Huang, C.C., Lee, C.C., Hsu, K.S., An investigation into signal transduction mechanisms involved in insulin-induced long-term depression in the CA1 region of the hippocampus, *J. Neurochem.*, 89 (1), 217–231 (2004).
- Huang, T.J., Price, S.A., Chilton, L., Calcutt, N.A., Tomlinson, D.R., Verkhatsky, A., Fernyhough, P., Insulin prevents depolarization of the mitochondrial inner membrane in sensory neurons of type 1 diabetic rats in the presence of sustained hyperglycemia, *Diabetes*, 52 (8), 2129–2136 (2003).
- Huang, Y.Y., Kandel, E.R., 5-Hydroxytryptamine induces a protein kinase A/mitogen-activated protein kinase-mediated and macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation in the amygdala, *J. Neurosci.*, 27 (12), 3111-3119 (2007).
- Hubbard, S.R., Structural analysis of receptor tyrosine kinases, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 71 (3-4), 343-358 (1999).
- Huber, J.D., Van Gilder, R.L., Houser, K.A., Streptozotocin-induced diabetes progressively increases blood-brain barrier permeability in specific brain regions in rats, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 291 (6), 2595-2596 (2006).
- Huber, J.D., Vangilder, R.L., Houser, K.A., Streptozotocin-induced diabetes progressively increases blood-brain barrier permeability in specific brain regions in rats, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 291 (6), 2660-2668 (2006).
- Hughes, J.H., Gallagher, P., Young, A.H., Effects of acute tryptophan depletion on cognitive function in euthymic bipolar patients, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 12 (2), 123–128 (2002).
- Humphrey, A.R.G., McCarty, D.J., Mackay, I.R., Rowley, M.J., Dwyer, T., Zimmet, P., Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult-onset *diabetes mellitus*, *Diabetic Med.*, 15 (2), 113–119 (1998).
- Hunt, E.J., Lester, C.E., Lester, E.A., Tackett, R.L., Effect of St. John's wort on free radical production, *Life Sci.*, 69 (2), 181-90 (2001).
- Ibironke, G.F., Saba, O.J., Olopade, F.O., Glycemic control and pain threshold in alloxan diabetic rats, *Afr. J. Biomed. Res.*, 7 (3), 149-151 (2004).
- Ilany, J., Bilan, P.J., Kapur, S., Caldwell, J.S., Patti, M.E., Marette, A., Kahn, C.R., Overexpression of Rad in muscle worsens diet-induced insulin resistance and glucose intolerance and lowers plasma triglyceride level, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 103 (12), 4481-4486 (2006).
- Inkster, M.E., Cotter, M.A., Cameron, N.E., Treatment with the xanthine oxidase inhibitor, allopurinol, improves nerve and vascular function in diabetic rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 561 (1-3), 63-71 (2007).

International Diabetes Federation, The Global Burden of Diabetes, In: Diabetes Atlas Executive Summary, D Gan (Ed.) International Diabetes Federation, Brussels, 7, 2003.

Ishii, D.N., Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 20 (1), 47–67 (1995).

Ishii, S., Kamegai, J., Tamura, H., Shimizu, T., Sugihara, H., Oikawa, S., Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia, *Endocrinology*, 143 (12), 4934-4937 (2002).

İşıldak, M., Güven, G.S., Gürlek, A., Metabolik sendrom ve insülin direnci, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35 (2), 96-99 (2004).

Ivetic, V., Popovic, M., Mimica-Dukic, N., Barak, O., Pilija, V., St. John's wort (*Hypericum perforatum L.*) and kindling epilepsy in rabbit, *Phytomedicine*, 9 (6), 496-499 (2002).

Ivorra, M.D., Paya, M., Villar, A., A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs, *J. Ethnopharmacol.*, 27 (3), 243-275 (1989).

Izquierdo, I., Medina, J.H. GABA-A receptor modulation of memory: The role of endogenous benzodiazepines, *Trends Pharmacol. Sci.*, 12 (7), 260-265 (1991).

Izquierdo, I., Medina, J.H., Role of amygdala, hippocampus, and entorhinal cortex in memory consolidation and expression, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 26 (6), 573-589 (1993).

Izzo, A.A., Drug interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a review of the clinical evidence., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 42 (3), 139-148 (2004).

İçen, M., Kadın Doğum Polikliniğine Sık Vajinal Akıntı Şikayeti İle Başvuran Hastalarda Glukoz Toleransının Değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, T. C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, İstanbul, Türkiye (2004).

Jakobsen, J., Brimijoin, S., Skau, K., Sidenius, P., Wells, D., Retrograde axonal transport of transmitter enzymes, fucose-labeled protein, and nerve growth factor in streptozotocin-diabetic rats, *Diabetes*, 30 (10), 797-803 (1981).

Jakobsen, J., Sidenius, P., Gundersen, H.J., Osterby, R., Quantitative changes of cerebral neocortical structure in insulin-treated long-term streptozotocin-induced diabetes in rats, *Diabetes*, 36 (5), 597– 601 (1987).

Jakovljevic, V., Popovic, M., Mimica-Dukic, N., Sabo, A., Gvozdencovic, L., Pharmacodynamic study of *Hypericum perforatum L.*, *Phytomedicine*, 7 (6), 449-453 (2000).

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).

Jensen, A.G., Hansen, S.H., Nielsen, E.O., Adhyperforin as a contributor to the effect of *Hypericum perforatum L.* in biochemical models of antidepressant activity, *Life Sci*, 68 (14), 1593-1605 (2001).

- Jialal, I., King, G. L., Buchwald, S., Kahn, C. R., Crettaz, M., Processing of insulin by bovine endothelial cells in culture. Internalization without degradation, *Diabetes*, 33 (8), 794-800 (1984).
- Jiang, L., Liu, C., Wang, W.Q., Ye, L., Zhu, N., Zhou, W.W., Su, T.W., Li, X.Y., Ning, G., Leprechaunism: an inherited insulin resistance syndrome caused by the defect of insulin receptor, *Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi.*, 45 (9), 730-733 (2006).
- Jinno, S., Kosaka, T., Patterns of expression of neuropeptides in GABAergic nonprincipal neurons in the mouse hippocampus: quantitative analysis with optical disector, *J. Comp. Neurol.*, 461 (3), 333-349 (2003).
- Jodo, E., Chiang, C., Aston-Jones, G., Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons, *Neuroscience*, 83 (1), 63-79 (1998).
- Johne, A., Brockmoller, J., Bauer, S., Maurer, A., Langheinrich, M., Roots, I., Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*), *Clin. Pharmacol. Ther.*, 66 (4), 338-345 (1999).
- Johns, D.R., Mitochondrial DNA and disease, *N. Engl. J. Med.*, 333 (10), 638-644 (1995).
- Johnson, J.H., Ogawa, A., Chen, L., Orci, L., Newgard, C.B., Alam, T., Unger, R.H., Underexpression of beta cell high Km glucose transporters in noninsulin-dependent diabetes, *Science*, 250 (4980), 546-549 (1990).
- Johnson, P.C., Brenedel, K., Meezan, E., Thickened cerebral cortical capillary basement membranes in diabetics, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 106 (5), 214-217 (1982).
- Jones, P.M., Persaud, S.J., Arachidonic acid as a second messenger in glucose-induced insulin secretion from rat pancreatic beta cells, *J. Endocrinology*, 137 (1), 7-14 (1993).
- Joo, K.W., Jeon, U.S., Kim, G.H., Park, J., Oh, Y.K., Kim, Y.S., Ahn, C., Kim, S., Kim, S.Y., Lee, J.S., Han, J.S., Antidiuretic action of oxytocin is associated with increased urinary excretion of aquaporin-2, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 19 (10), 2480-2486 (2004).
- Jorgensen, H., Knigge, U., Kjaer, A., Moller, M., Warberg, J., Serotonergic stimulation of corticotropin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression, *J. Neuroendocrinol.*, 14 (10), 788-795 (2002).
- Judge, S.J., Ingram, C.D., Gartside, S.E., GABA receptor modulation of 5-HT neuronal firing: characterization and effect of moderate in vivo variations in glucocorticoid levels, *Neurochem. Int.*, 45 (7), 1057-1065 (2004a).
- Junien, J.L., Roman, F.J., Brunelle, G., Pascaud, X., JO-1784, a novel α ligand, potentiates [3H]acetylcholine release from rat hippocampal slices, *Eur. J. Pharmacol.*, 200 (2-3), 343-345 (1991).
- Kabuto, H., Yokoi, I., Mori, A., Monoamine metabolites, iron induced seizures, and the anticonvulsant effect of tannins, *Neurochem. Res.*, 17 (6), 585-590 (1992).

- Kaehler, S.T., Sinner, C., Chatterjee, S.S., Philippu, A., Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin, and glutamate in rat locus coeruleus, *Neurosci. Lett.*, 262 (3), 199–202 (1999).
- Kahn, C.R., Flier J.S., Bar, R.S., Archer, J.A., Gorden, P., Martin, M.M., Roth J., The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans, *N. Engl. J. Med.*, 294 (14), 739–745 (1976).
- Kahn, C.R., Roth, J., Berson, Yalow, and the JCI: the agony and the ecstasy, *J. Clin. Invest.*, 114 (8), 1051-1054 (2004).
- Kahn, R.S., Van Praag, H.M., Wetzur, S., Asnis, G.M., Barr, G., Serotonin and anxiety revisited, *Biol. Psychiatry*, 23 (2), 189-208 (1988).
- Kalueff, A., Nutt, D.J., Role of GABA in anxiety and depression, *Depress. Anxiety*, Baskida, (2006).
- Kalueff, A., Nutt, D.J., Role of GABA in memory and anxiety, *Depress. Anxiety*, 4 (3), 100-110 (1996-1997).
- Kamal, A., Biessels, G.J., Duis, S.E., Gispen, W.H., Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing, *Diabetologia*, 43 (4), 500– 506 (2000).
- Kamal, A., Biessels, G.J., Urban I.J., Gispen, W.H., Hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: impairment of long-term potentiation and facilitation of long-term depression, *Neuroscience*, 90 (3), 737-745 (1999).
- Kamalakkannan, N., Prince, P.S., Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 98 (1), 97-103 (2006).
- Kamegai, J., Tamura, H., Shimizu, T., Ishii, S., Sugihara, H., Wakabayashi, I., Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression, *Endocrinology*, 141 (12), 4797-4800 (2000).
- Kamegai, J., Tamura, H., Shimizu, T., Ishii, S., Sugihara, H., Wakabayashi, I., Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats, *Diabetes*, 50 (11), 2438-2443 (2001).
- 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 (1994b).
- Kamei, J., Miyata, S., Morita, K., Saitoh, A., Takeda, H., Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on immobility time in the tail suspension test in streptozotocin-induced diabetic mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 75 (2), 247–254 (2003).
- Kamei, J., Ohhashi, Y., Aoki, T., Kasuya, Y., Streptozotocin-induced diabetes in mice reduces the nociceptive threshold, as recognized after application of noxious mechanical stimuli but not of thermal stimuli, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 39 (2), 541-544 (1991).

- Kamei, J., Ohsawa, M., Tsuji, M., Takeda, H., Matsumiya, T., Modification of the effects of benzodiazepines on the exploratory behaviors of mice on a hole-board by diabetes, *Jpn. J. Pharmacol.*, 86 (1), 47-54 (2001).
- Kamei, J., Saitoh, A., Evidence for the modulation of spontaneous locomotor activity by higher serum glucose levels and/or spleen-derived factor(s) in diabetic mice, *Life Sci.*, 60 (19), 1699-1708 (1997).
- Kamei, J., Saitoh, A., Iwamoto, Y., Funada, M., Suzuki, T., Misawa, M., Nagase, H., Kasuya, Y., Effects of diabetes on spontaneous locomotor activity in mice, *Neurosci. Lett.*, 178 (1), 69-72 (1994a).
- Kamei, J., Taki, K., Ohsawa, M., Hitosugi, H., Modulation of the formalin-induced nociceptive response by diabetes: possible involvement of intracellular calcium, *Brain Res.*, 862 (1-2), 257-261 (2000).
- Kamei, J., Zushida, K., The role of spinal cholecystokinin B receptors in thermal allodynia and hyperalgesia in diabetic mice, *Brain Res.*, 892 (2), 370-375 (2001).
- Kaminski, K.A., Bonda, T.A., Korecki, J., Musial, W.J., Oxidative stress and neutrophil activation the two keystones of ischemia/reperfusion injury, *Int. J. Cardiol.*, 86 (1), 41-59 (2002).
- Kanter, M., Altan, M.F., Donmez, S., Ocakci, A., Kartal, M.E., The effects of quercetin on bone minerals, biomechanical behavior, and structure in streptozotocin-induced diabetic rats, *Cell Biochem. Funct.*, Baskıda, (2007).
- Kappy, M., Sellinger, S., Raizada, M., Insulin binding in four regions of the developing rat brain, *J. Neurochem.*, 42 (11), 198-203 (1984).
- Kapur, D., Neuropathic pain and diabetes, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 19 (Suppl. 1), 9-15 (2003).
- Karjalainen, J., Knip, M., Hyoty, H., Linikki, P., Ilonen, J., Kaar, M.L., Akerblom H.K., Relationship between serum insulin antibodies, islet cell antibodies and Coxsackie-B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of type 1 (insulin-dependent) diabetes, *Diabetologia*, 31 (3), 146-152 (1988).
- Karunanayake, E.H., Hearse, D.J., Mellows, G., The synthesis of [14C] streptozotocin and its distribution and excretion in the rat, *Biochem. J.*, 142 (3), 673-683 (1974).
- Kask, A., Rago, L., Harro, J., Anxiogenic-like effect of the neuropeptide Y Y1 receptor antagonist BIBP3226: antagonism with diazepam, *Eur. J. Pharmacol.*, 317 (2-3), 3-4 (1996).
- Kasper, S., Treatment of seasonal affective disorder (SAD) with *Hypericum* extract, *Pharmacopsychiatry*, 30 (Suppl. 2), 89-93 (1997).
- Kaufmann, K.R., Adjunctive tiagabine treatment of psychiatric disorders: three cases, *Ann. Clin. Psychiatry*, 10 (4), 181-184 (1998).
- Kayaalp, O.S., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-TAŞ Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 829, 1177-1220, 2002.

- Keller, J.H., Karas, M., Müller, W.E., Volmer, D.A., Eckert, G.P., Tawab, M.A., Blume, H.H., Dingermann, T., Schubert-Zsilavec, M., Determination of hyperforin in mouse brain by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *Anal. Chem.*, 75 (22), 6084-6088 (2003).
- Keymeulen, B., Jacobs, A., De Metz, K., De Sadeleer, C., Bossuyt, A., Somers, G., Regional cerebral hypoperfusion in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: relation to hypoglycaemic events, *Nucl. Med. Commun.*, 16 (1), 10-16 (1995).
- Khalifa, A.E., *Hypericum perforatum* as a nootropic drug: enhancement of retrieval memory of a passive avoidance conditioning paradigm in mice, *J. Ethnopharmacol.*, 76 (1), 49 - 57 (2001).
- 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).
- Kiguchi, S., Imamura, T., Ichikawa, K., Kojima, M., Oxcarbazepine antinociception in animals with inflammatory pain or painful diabetic neuropathy, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 31 (1-2), 57-64 (2004).
- Kim, C., Newton, K.M., Knopp, R.H., Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review, *Diabetes Care*, 25 (10), 1862-1868 (2002).
- Kim, D., Sands, J. M., Klein J.D., Role of vasopressin in *diabetes mellitus*-induced changes in medullary transport proteins involved in urine concentration in Brattleboro rats, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 286 (4), 760-766 (2004).
- Kim, D., Sands, J.M., Klein, J.D., Changes in renal medullary transport proteins during uncontrolled *diabetes mellitus* in rats, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 285 (2), 303-309 (2003).
- Kim, E.M., Grace, M.K., Welch, C.C., Billington, C.J., Levine, A.S. STZ-induced diabetes decreases and insulin normalizes POMC mRNA in arcuate nucleus and pituitary in rats, *Am. J. Physiol.*, 276, 1320-1326 (1999).
- Kim, J.A., Yeh, D.C., Ver, M., Yunhua, L., Carranza, A., Conrads, T.P., Veenstra, T.D., Harrington, M.A., Quon, M.J., Phosphorylation of ser [2] [4] in the pleckstrin homology domain of insulin receptor substrate-1 by mouse pelle-like kinase/ interleukin-1 receptor-associated kinase : cross-talk between inflammatory signaling and insulin signaling that may contribute to insulin resistance, *J. Biol. Chem.*, 280 (24), 23173-23183 (2005).
- Kim, J.S., Kwon, C.S., Son, K.H., Inhibition of alpha-glucosidase and amylase by luteolin, a flavonoid, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 64 (11), 2458-2461 (2000).
- Kim, K.S., Pancreatic islet cell replacement successes and opportunities, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 961(1), 41-43 (2002).
- King, G.L., Johnson, S.M., Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells, *Science*, 277 (4694), 1583-1586 (1985).
- 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).

- King, K.M., Rubin, G., A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin, *Br. J. Nurs.*, 12 (18), 1091-1095 (2003).
- King, M.L., Bidwell, D., Shaikh, A., Voller, A., Banatvala, J.E., Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type 1) *diabetes mellitus*, *Lancet*, 1 (8339), 1397-1399 (1983).
- Kino, M., Yamato, T., Aomine, M., Simultaneous measurement of nitric oxide, blood glucose, and monoamines in the hippocampus of diabetic rat: an in vivo microdialysis study, *Neurochem. Int.*, 44 (2), 65-73 (2004).
- Kissebah, A.H., Vydellingum, N., Murray, R., Evans, D.F., Hartz, A.J., Kalkhoff, R.K., Adams P.W., Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54 (2), 254-260 (1982).
- Kitchener, S.J., Dourish, C.T., An examination of the behavioural specificity of hypophagia induced by 5-HT1B, 5-HT1C and 5-HT2 receptor agonists using the postprandial satiety sequence in rats, *Psychopharmacology*, 113 (3-4), 369-377 (1994).
- Klein, R., Zinman, B., Gardiner, R., Suissa, S., Donnelly, S.M., Sinaiko, A.R., Kramer, M.S., Goodyer, P., Moss, S.E., Strand, T., Mauer, M., The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients, *Diabetes*, 54 (2), 527-533 (2005).
- Klusa, V., Germane, S., Nöldner, M., Chatterjee, S.S., *Hypericum* extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 61-69 (2001).
- Kneussel, M., Dynamic regulation of GABA (A) receptors at synaptic sites, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 39 (1), 74-83 (2002).
- Knowler, W.C., Nelson, R.G., Saad, M., Bennett, P.H., Pettitt, D.J., Determinants of *diabetes mellitus* in the Pima Indians, *Diabetes Care*, 16 (1), 216-227 (1993).
- Knudsen, G.M., Jakobsen, J., Barry, D.I., Compton, A.M., Tomlinson, D.R., Myo-inositol normalizes decreased sodium permeability of the blood-brain barrier in streptozotocin diabetes, *Neuroscience*, 29 (3), 773-777 (1989).
- Knutson, V.P., Cellular trafficking and processing of the insulin receptor, *FASEB J.*, 5 (8), 2130-2138 (1991).
- Kobak, K.A., Taylor, L., Futterer, R., Warner, G., St. John's wort in generalized anxiety disorder: three more case reports, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23 (5), 531-532 (2003).
- Kobak, K.A., Taylor, L.V., Bystritsky, A., Kohlenberg, C.J., Greist, J.H., Tucker, P., Warner, G., Futterer, R., Vapnik, T., St John's wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: results from a double-blind study, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 20 (6), 299-304 (2005a).
- Kobak, K.A., Taylor, L.V., Warner, G., Futterer, R., St. John's wort versus placebo in social phobia: results from a placebo-controlled pilot study, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 25 (1), 51-58 (2005b).

- Komulainen, P., Lakka, T.A., Kivipelto, M., Hassinen, M., Helkala, E.L., Haapala, I., Nissinen, A., Rauramaa, R., Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 23 (1), 29-34 (2007).
- Koroglu, S., Ascioğlu, M., Kucuk, A., The effect of experimental diabetes on the ability of learning in rats, *E. U. Journal of Health Sciences*, 13 (3), 52-58 (2004).
- 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).
- Kraly, F.S., Keefe, M.E., Tribuzio, R.A., Kim, Y.M., Finkell, J., Braun, C.J., H1, H2, and H3 receptors contribute to drinking elicited by exogenous histamine and eating in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 53 (2), 347-54 (1996).
- Kraly, F.S., Tribuzio, R.A., Kim, Y.M., Keefe, M.E., Finkell, J., Histamine H3 receptors contribute to drinking elicited by eating in rats, *Physiol. Behav.*, 58 (6), 1091-1097 (1995).
- Krugers, H., Douma, B., Andringa, G., Bohus, B., Korf, J., Luiten, P., Exposure to chronic psychosocial stress and corticosterone in the rat: effects on spatial discrimination learning and hippocampal protein kinase Cgamma immunoreactivity, *Hippocampus*, 7 (4), 427–436 (1997).
- Kruglikov, I., Gryshchenko, O., Shutov, L., Kostyuk, E., Kostyuk, P., Voitenko, N., Diabetes-induced abnormalities in ER calcium mobilization in primary and secondary nociceptive neurons, *Pflugers Arch.*, 448 (4), 395-401 (2004).
- Krystal, J.H., Bennett, A., Abi-Saab, D., Belger, A., Karper, L.P., D'Souza, D.C., Lipschitz, D., Abi-Dargham, A., Charney, D.S., Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions, *Biol. Psychiatry*, 47 (2), 137–143 (2000).
- Krystal, J.H., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D.S., Marek, G., Epperson, C.N., Goddard, A., Mason, G.F., Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and moodstabilizing treatments, *Mol. Psychiatry.*, 7 (Suppl. 1), 71–80 (2002).
- Ku, D.D., Sellers, B.M., Meezan, E., Development of renal hypertrophy and increased renal Na,KATPase in streptozotocin diabetic rats, *Endocrinology*, 119 (2), 672-679 (1986).
- Kudo, M., Akimoto, M., Kanno, K., Tsujino, M., Nishida, K., Momotsu, T., Tamura, N., Fukunishi, I., Depression in type II *diabetes mellitus*, *J. Psychosom. Res.*, 55 (2), 172 (2003).
- Kulikov, A.V., Arkhipova, L.V., Tretyak, T.M., Bragin, A.G., Serotonin and norepinephrine content in brain structures of rats with experimental and transplantation-compensated diabetes, *J. Hirnforsch.*, 27 (5), 495–499 (1986).

Kumar, J.S., Menon, V.P., Effect of diabetes on levels of lipid peroxides and glycolipids in rat brain, *Metabolism*, 42 (11), 1435-1439 (1993).

Kumar, V., Jaiswal, A.K., Singh, P.N., Bhattacharya, S.K., Anxiolytic activity of Indian *Hypericum perforatum* Linn: an experimental study, *Indian J. Exp. Biol.*, 38 (1), 36-41 (2000b).

Kumar, V., Singh, P.N., Bhattacharya, S.K., Anti-inflammatory and analgesic activity of Indian *Hypericum perforatum* L., *Indian J. Exp. Biol.*, 39 (4), 339-343 (2001).

Kumar, V., Singh, P.N., Muruganandam, A.V., Bhattacharya, S.K., Effect of Indian *Hypericum perforatum* Linn on animal models of cognitive dysfunction, *J. Ethnopharmacol.*, 72 (1-2), 119-128 (2000c).

Kumar, V., Singh, P.N., Muruganandam, A.V., Bhattacharya, S.K., *Hypericum perforatum*: nature's mood stabilizer, *Indian J. Exp. Biol.*, 38 (11), 1077-1085 (2000a).

Kumaresan, P., Turner, C.W., Effect of alloxan on feed consumption and on replacement therapy with graded levels of insulin in rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 122 (2), 526-527 (1966).

Kuo, D.Y., Co-administration of dopamine D1 and D2 agonists additively decreases daily food intake, body weight and hypothalamic neuropeptide Y level in rats, *J. Biomed. Sci.*, 9 (2), 126-132 (2002).

Kurita, A., Mochio, S., Isogai, Y., Changes in auditory P300 event related potentials and brainstem evoked potentials in *diabetes mellitus*, *Acta Neurol. Scand.*, 92 (4), 319-323 (1995).

Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., Nanjo, K., Sasaki, A., Seino, Y., Ito, C., Shima, K., Nonaka, K., Kadowaki, T., Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of *diabetes mellitus*, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 55 (1), 65-85 (2002).

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).

Kwok, R.P., Juorio, A.V., Effects of insulin on rat brain noradrenaline, *Neurochem. Res.*, 13 (9), 887-892 (1988).

Kwok, R.P., Juorio, A.V., Facilitating effect of insulin on brain 5-hydroxytryptamine metabolism, *Neuroendocrinology*, 45 (4), 267-273 (1987).

Kyriakis, J.M., Avruch, J., Sounding the alarm: protein kinase cascades activated by stress and inflammation, *J. Biol. Chem.*, 271 (40), 24313-24316 (1996).

L'Age, M., Langholz, J., Fechner, W., Salzmann, H., Disturbances of the hypothalamo-hypophysial-adrenocortical system in the alloxan diabetic rat, *Endocrinology*, 95 (3), 760-765 (1974).

Laakmann, G., Schule, C., Baghai, T., Kieser, M., St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy, *Pharmacopsychiatry*, 31 (Suppl. 1), 54-59 (1998).

- Laakso, M., Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia, *Curr. Opin. Lipidol.*, 15 (2), 115–120 (2004).
- Lackovic, Z., Salkovic, M., Kuci, Z., Relja, M., Effect of long lasting *diabetes mellitus* on rat and human brain monoamines, *J. Neurochem.*, 54 (1), 143-147 (1990).
- Laercio, O.S., Cristiane, K., Maura, S., Flavio, B., Flavia, B., Serotonin reuptake inhibitors in auditory processing disorders in elderly patients, *Laryngoscope*, 114 (9), 656–659 (2004).
- Lafçı-Erol, D., Altan, V.M., Öztürk, Y., Increased alpha1-adrenergic responsiveness of alloxan diabetic rat atria: Effects of insulin therapy and thyroidectomy, *Gen. Pharmacol.*, 25(3), 559-564, 1994
- Lakhman, S.S., Kaur, G., Effect of alloxan-induced diabetes on acetylcholinesterase activity from discrete areas of rat brain, *Neurochem. Int.*, 24 (2), 159-163 (1994).
- Lakhman, S.S., Kaur, G., Effect of experimental diabetes on monoamine oxidase activity from discrete areas of rat brain: relationship with diabetes associated reproductive failure, *Mol. Cell. Biochem.*, 177 (1-2), 15-20 (1997).
- Lang, A.P., De Angelis, L., Experimental anxiety and antiepileptics: the effects of valproate and vigabatrin in the mirrored chamber test, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 25 (4), 265–271 (2003).
- Lantz, M.S., Buchalter, E., Giambanco, V., St John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 12 (1), 7–10 (1999).
- Lapke, C., Nundel, M., Wendel, G., Schilcher, H., Riedel, E., Concentrations of free amino acids in herbal drugs, *Planta Med.*, 59 (7), 627 (1993).
- Lappalainen, J., Sanacora, G., Kranzler, H.R., Malison, R., Hibbard, E.S., Price, L.H., Krystal, J., Gelernter, J., Mutation screen of the glutamate decarboxylase-67 gene and haplotype association to unipolar depression, *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 124 (1), 81–86 (2004).
- Larsen, P.J., Hay-Schmidt, A., Vrang, N., Mikkelsen, J.D., Origin of projections from the midbrain raphe nuclei to the hypothalamic paraventricular nucleus in the rat: a combined retrograde and anterograde tracing study, *Neuroscience.*, 70 (4), 963–988 (1996).
- Larsen, S., Hilsted, J., Tronier, B., Worning, H., Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent *diabetes mellitus* secondary to chronic pancreatitis, *Metabolism*, 36 (10), 964–967 (1987).
- Lebovitz, H. E., Banerji M.A., Treatment of insulin resistance in *diabetes mellitus*, *Eur. J. Pharmacol.*, 490 (1-3), 135–146 (2004).
- Lee, A., Minhas, R., Matsuda, N., Lam, M., Ito, S., The safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding, *J. Clin. Psychiatry*, 64 (8), 966-968 (2003).

- Lee, H., Wang, G., Englander, E.W., Kojima, M., Greeley, G.H., Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: Enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations, *Endocrinology*, 143 (1), 185-190 (2002).
- Lee, I., Kesner, R.P., Time-dependent relationship between the dorsal hippocampus and the prefrontal cortex in spatial memory, *J. Neurosci.*, 23 (4), 1517–1523 (2003).
- Lee, J., O'Hare, T., Pilch, P.F., Shoelson, S.E., Insulin receptor autophosphorylation occurs asymmetrically, *J. Biol. Chem.*, 268 (6), 4092-4098 (1993).
- Lee, J.H., McCarty, R., Pain threshold in diabetic rats: effects of good versus poor diabetic control, *Pain*, 50 (2), 231–236 (1992).
- Leedom, L.J., Meehan, W.P., Zeidler, A., Avoidance responding in mice with *diabetes mellitus*, *Physiol. Behav.*, 40 (4), 447-451 (1987).
- Lee-Kwon, W., Park, D., Baskar, P.V., Kole, S., Bernier, M., Antiapoptotic signaling by the insulin receptor in Chinese hamster ovary cells, *Biochemistry*, 37 (45), 15747–15757 (1998).
- Leibiger, B., Leibiger, I.B., Moede, T., Kemper, S., Kulkarni, R.N., Kahn, C.R., de Vargas, L.M., Berggren, P.O., Selective insulin signaling through A and B insulin receptors regulates transcription of insulin and glucokinase genes in pancreatic beta cells, *Mol. Cell.*, 7 (3), 559-570 (2001).
- Leibowitz, S.F., Eidelman, D., Suh, J.S., Diaz, S., Sladek, C.D., Mapping study of noradrenergic stimulation of vasopressin release, *Exp. Neurol.*, 110 (3) 298-305 (1990).
- Leibowitz, S.F., Jhanwar-Uniyal, M., Dvorkin, B., Makman, M.H., Distribution of α -adrenergic and dopaminergic receptors in discrete hypothalamic areas of rat, *Brain Res.*, 233 (1), 97-114 (1982).
- LeMay, D.R., Gehua, L., Zelenock, G.B., D'Alecy, L.G., Insulin administration protects neurologic function in cerebral ischemia in rats, *Stroke*, 19 (11), 1411–1419 (1988).
- Lemoine, P., Boulenger, J.P., Caillard, V., Tanne, N., Bonnet, D., Compared efficacy of prazepam and clomipramine in major depression with anxiety: a multicenter controlled study, *Pharmacopsychiatry*, 24 (5), 175–179 (1991).
- Leslie, R.D., Atkinson, M.A., Notkins, A.L., Autoantigens IA-2 and GAD in type I (insulin-dependent) diabetes, *Diabetologia*, 42 (1), 3–14 (1999).
- Leung, J.C., Chan, L.Y., Tsang, A.W., Tang, S.C., Lai, K.N., Differential expression of aquaporins in the kidneys of streptozotocin-induced diabetic mice, *Nephrology (Carlton)*, 10 (1), 63-72 (2005).
- Leung, J.W., Xue, H., GABAergic functions and depression: from classical therapies to herbal medicine, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, 2 (6), 363-374 (2003).

- Levine, E.S., Jacobs, B.L., Neurochemical afferents controlling the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus: microiontophoretic studies in the awake cat, *J. Neurosci.*, 12 (10), 4037-4044 (1992).
- Li, F., Drel, V.R., Szabo, C., Stevens, M.J., Obrosova, I.G., Low-dose poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor-containing combination therapies reverse early peripheral diabetic neuropathy, *Diabetes*, 54 (5), 1514-1522 (2005a).
- Li, F., Obrosova, I.G., Abatan, O., Tian, D., Larkin, D., Stuenkel, E.L., Stevens, M.J., Taurine replacement attenuates hyperalgesia and abnormal calcium signaling in sensory neurons of STZ-D rats, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 288 (1), 29-36 (2005b).
- Li, Z.G., Sima, A.A., C-peptide and central nervous system complications in diabetes, *Exp. Diabetes Res.*, 5 (1), 79-90 (2004).
- Li, Z.G., Zhang, W., Grunberger, G., Sima, A.A.F., Hippocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes, *Brain Res.*, 946 (2), 221– 231 (2002a).
- Li, Z.G., Zhang, W., Sima, A.A.F., C-peptide enhances insulin-mediated cell growth and protection against high glucose-induced apoptosis in SH-SY5Y cells, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 19 (5), 375–385 (2003).
- Li, Z.G., Zhang, W., Sima, A.A.F., C-peptide prevents hippocampal apoptosis in type 1 diabetes, *Int. J. Exp. Diabetes Res.*, 3 (4), 241–245 (2002b).
- Lieben, C.K., Van Oorsouw, D.N., Blokland, A., Acute tryptophan depletion induced by a gelatin based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in rats, *Behav. Brain Res.*, 151 (1-2), 53-64 (2004).
- Lillioja, S., Mott, D.M., Spraul, M., Ferraro, R., Foley, J.E., Ravussin, E., Knowler, W.C., Bennett P.H., Bogardus C., Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes. Prospective Study of Pima Indians, *N. Engl. J. Med.*, 329 (27), 1988–1992 (1993).
- Lin, C.H., Yeh, S.H., Lin, C.H., Lu, K.T., Leu, T.H., Chang, W.C., Gean, P.W., A role for the PI-3 kinase signaling pathway in fear conditioning and synaptic plasticity in the amygdala, *Neuron*, 31 (5), 841-851 (2001).
- Lincoln, N.B., Faleiro, R.M., Kelly, C., Kirk, B.A., Jeffcoate, W.J., Effect of long-term glycemic control on cognitive function, *Diabetes Care*, 19 (6), 656-658 (1996).
- Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C.D., Pauls, A., Weidenhammer, W., Melchart, D., St. John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials, *Br. Med. J.*, 313 (7052), 253–258 (1996).
- Lipinski, B., Pathophysiology of oxidative stress in *diabetes mellitus*, *J. Diabetes Complicat.*, 15 (4), 203-210 (2001).
- Lister, R.G., Ethologically-based animal models of anxiety disorders, *Pharmacol. Ther.*, 46 (3), 321–340 (1990).
- Lister, R.G., The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse, *Psychopharmacology*, 92 (2), 180-185 (1987).

- Liu, E., Eisenbarth, G.S., Type 1 A *diabetes mellitus*-associated autoimmunity, *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 31 (2), 391–410 (2002).
- Liu, L., Brown, J.C. 3rd, Webster, W.W., Morrisett, R.A., Monaghan, D.T., Insulin potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity in *Xenopus* oocytes and rat hippocampus, *Neurosci. Lett.*, 192 (1), 5–8 (1995).
- Liy-Salmeron, G., Meneses, A., Role of 5-HT(1-7) receptors in short- and long-term memory for an autoshaping task: Intrahippocampal manipulations, *Brain Res.*, 1147, 140-147 (2007).
- Lloyd, K.G., Morselli, P.L., Deportere, H., Fourmer, V., Zivkovic, B., Scatton, B., Broekkamp, C., Worms, P., Bartholini, G., The potential use of GABA agonists in psychiatric disorders: evidence from studies with progabide in animal models and clinical trials, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 18 (6), 957-966 (1983).
- Lofberg, C., Agren, H., Harro, J., Oreland, L., Cholecystokinin in CSF from depressed patients: possible relations to severity of depression and suicidal behavior, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 8 (2), 153–157 (1998).
- Lopez, J.F., Akil, H., Watson, S.J., Neural circuits mediating stress, *Biol. Psychiatry*, 46 (11), 1461-1471 (1999).
- Love, S., Oxidative stress in brain ischemia, *Brain Pathol.*, 9 (1), 119–131 (1999).
- Lozovsky, D., Saller, C.F., Kopin, I.J., Dopamine receptor binding is increased in diabetic rats, *Science*, 214 (4524), 1031-1033 (1981).
- Lu, Y.H., Tan, R.X., Sun, Q., Luo, L., Mao, Y., Inhibitory effects of flavonoids from *Hypericum perforatum* on nitric oxide synthase, *J. Ethnopharmacol.*, 93 (2-3), 221-225 (2004).
- Lucki, I., The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs, *Behav. Pharmacol.*, 8 (6-7), 523-532 (1997).
- Luesse, H.G., Schiefer, J., Spruenken, A., Puls, C., Block, F., Kosinski, C.M., Evaluation of R6/2 HD transgenic mice for therapeutic studies in Huntington's disease: behavioral testing and impact of *diabetes mellitus*, *Behav. Brain Res.*, 126 (1-2), 185–195 (2001).
- Luksiene, Z., De Witte, P., Hypericin-based Photodynamic Therapy: I. Comparative Antitumor Activity and uptake studies in Ehrliche ascite tumor, *Acta Med. Lituanica*, 9 (3), 195-199 (2002).
- Lundorf, M.D., Buttenschon, H.N., Foldagen, L., Blackwood, D.H., Muir, W.L., Murray, V., Pelose, A.J., Kruse, T.A., Ewald, H., Mors, O., Mutational screening and association study of glutamate decarboxylase 1 as a candidate susceptibility gene for bipolar disorders and schizophrenia, *Am. J. Med. Genet.*, 135 (1), 94-101 (2005).
- Lunetta, M., Damanti, A.R., Fabbri, G., Lombardo, M., Di Mauro, M., Mughini, L., Evidence by magnetic resonance imaging of cerebral alterations of atrophy type in young insulin-dependent diabetic patients, *J. Endocrinol. Invest.*, 17 (4), 241–245 (1994).

- Lupien, S.J., Gaudreau, S., Tchiteya, B.M., Maheu, F., Sharma, S., Nair, N.P., Hauger, R.L., McEwen, B.S., Meaney, M.J., Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82 (7), 2070-2075 (1997).
- Luse, S.A., The ultrastructure of the brain in the diabetic Chinese hamster with special reference to synaptic abnormalities, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 29 (4), 410 (1970).
- Lustman, P.J., Griffith, L.S., Clouse, R.E., Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study, *Diabetes Care*, 11 (8), 605-612 (1988).
- Lustman, P.J., Penckofer, S.M., Clouse, R.E., Recent advances in understanding depression in adults with diabetes, *Curr. Diab. Rep.*, 7 (2), 114-122 (2007).
- Lydiard, R.B., The role of GABA in anxiety disorders, *J. Clin. Psychiatry.*, 64 (Suppl. 3), 21-27 (2003).
- Ma, X.H., Zhong, P., Gu, Z., Feng, J., Yan, Z., Muscarinic potentiation of GABA(A) receptor currents is gated by insulin signaling in the prefrontal cortex, *J. Neurosci.*, 23 (4), 1159-1168 (2003).
- MacFarlane, I.A., Endocrine diseases and *diabetes mellitus*. In: Textbook of Diabetes. J.C. Pickup, G. Williams (Eds.), Blackwell, Inc., Oxford, 1-20 (1997).
- MacKenzie, R.G., Trulsson, M.E., Effects of insulin and streptozotocin-induced diabetes on brain tryptophan and serotonin metabolism in rats, *J. Neurochem.*, 30 (1), 205-211 (1978).
- MacLeod, K.M., Hepburn, D.A., Deary, I.J., Goodwin, G.M., Dougall, N., Ebmeier, K.P., Frier, B.M., Regional cerebral blood flow in IDDM patients: effects of diabetes and of recurrent severe hypoglycaemia, *Diabetologia*, 37 (3), 257-263 (1994).
- Madsen, O., Stem cells and diabetes treatment, *APMIS*, 113 (11-12), 858-875 (2005).
- Maegawa, H., McClain, D.A., Freidneberg, G., Olefsky, J.M., Napier, M., Lipari, T., Dull, T.J., Lee, J., Ullrich, A., Properties of a human insulin receptor with a COOH-terminal truncation II. Truncated receptors have normal kinase activity but are defective in signaling metabolic effects, *J. Biol. Chem.*, 263 (18), 8912-8917 (1988).
- Makar, T.K., Rimpel-Lamhaouar, K., Abraham, D.G., Gokhale, V.S., Cooper, A.J.L., Antioxidant defense systems in the brains of type II diabetic mice, *J. Neurochem.*, 65 (1), 287-291 (1995).
- Makine, D.M., Taranukhin, A.G., Chernigovskaya, E.V., Kuzik, V.V., Effect of *Hypericum* extract on the hypothalamic-pituitary-adrenal system in rats, *Bull. Exp. Biol. Med.*, 132 (6), 1180-1181 (2001).
- Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F., Sener, A., The glycolytic cascade in pancreatic islets, *Diabetologia*, 23 (1), 1-5 (1981).

- Malan, T.P., Mata, H.P., Porreca, F., Spinal GABA(A) and GABA(B) receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain, *Anesthesiology*, 96 (5), 1161-1167 (2002).
- Malcangio, M., Tomlinson, D.R., A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats, *Pain*, 76 (1-2), 151-157 (1998).
- Malecki, M.T., Jhala, U.S., Antonellis, A., Fields, L., Doria, A., Orban T., Saad, M., Warram, J.H., Montminy, M., Krolewski, A.S., Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 *diabetes mellitus*, *Nat. Genet.*, 23 (3), 323–328 (1999).
- Malmberg, A.B., Yaksh, T.L., Calcutt, N.A., Anti-nociceptive effects of the GM1 ganglioside derivative AGF 44 on the formalin test in normal and streptozotocin-diabetic rats, *Neurosci. Lett.*, 161 (1) 45–48 (1993).
- Man, H.Y., Lin, J.W., Ju, W.H., Ahmadian, G., Liu, L., Becker, L.E., Sheng, M., Wang, Y.T., Regulation of AMPA receptor-mediated synaptic transmission by clathrin-dependent receptor internalization, *Neuron*, 25 (3), 649–662 (2000).
- Maneuf, Y.P., Blake, R., Andrews, N.A., McKnight, A.T., Reduction by gabapentin of K⁺-evoked release of [3H]-glutamate from the caudal trigeminal nucleus of the streptozotocin-treated rat, *Br. J. Pharmacol.*, 141 (4), 574–579 (2004).
- Manschot, S.M., Biessels, G.J., Cameron, N.E., Cotter, M.A., Kamal A., Kappelle L.J., Gispen W.H., Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin-diabetic rats, *Brain Res.*, 966 (2), 274-282 (2003).
- Marchand, F., Ardid, D., Chapuy, E., Alloui, A., Jourdan, D., Eschalier, A., Evidence for an involvement of supraspinal delta and spinal mu opioid receptors in the antihyperalgesic effect of chronically administered clomipramine in mononeuropathic rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 307 (1), 268–274 (2003).
- Marchettini, P., Teloni, L., Formaglio, F., Lacerenza, M., Pain in diabetic neuropathy case study: whole patient management, *Eur. J. Neurol.*, 11 (Suppl.1), 12-21 (2004).
- Mardon, K., Kassiou, M., Donald, A., Effects of streptozotocin induced diabetes on neuronal sigma receptors in the rat brain, *Life Sci.*, 65 (23), 281-286 (1999).
- Margolis, R.U., Altszuler, N., Insulin in the cerebrospinal fluid, *Nature*, 215 (5108), 1375–1376 (1967).
- Markou, A., Kosten, T.R., Koob, G.F., Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis, *Neuropsychopharmacology*, 18 (3), 135-174 (1998).
- Markowitz, J.S., Donovan, J.L., DeVane, C.L., Taylor, R.M., Ruan, Y., Wang, J.S., Chavin, K.D., Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme, *JAMA*, 290 (11), 1500–1504 (2003).
- Marks, J.L., Porte, D.Jr., Stahl, W.L., Baskin, D.G. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridisation, *Endocrinology*, 127 (6), 3234-3236 (1990).

- Marks, J.L., Waite, K., Li, M., Effects of streptozotocin induced *diabetes mellitus* and insulin treatment on neuropeptide Y mRNA in the rat hypothalamus, *Diabetologia*, 36 (6), 497-502 (1993).
- Marshall, J.F., Friedmana, M.I., Heffnerb, T.G., Reduced anorexic and locomotor-stimulant action of D-amphetamine in alloxan-diabetic rats, *Brain Res.*, 111 (2), 428-432 (1976).
- Martarellia, D., Martarelli, B., Pediconia, D., Nabissic, M.I., Perfumia, M., Pompei, P., *Hypericum perforatum* methanolic extract inhibits growth of human prostatic carcinoma cell line orthotopically implanted in nude mice, *Cancer Letters*, 210 (1), 27–33 (2004)
- Martinez-Tellez, R., Gomez-Villalobos Mde, J., Flores, G., Alteration in dendritic morphology of cortical neurons in rats with *diabetes mellitus* induced by streptozotocin, *Brain Res.*, 1048 (1-2), 108-115 (2005).
- Mathijssen, R.H., Verweij, J., De Bruijn, P., Loos, W.J., Sparreboom A., Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism, *J. Natl. Cancer Inst.*, 94 (16), 1247-1249 (2002).
- Matsuda, H., Morikawa, T., Yoshikawa, M., Antidiabetogenic constituents from several natural medicines, *Pure Appl. Chem.*, 74 (7), 1301-1308 (2002).
- Matsuno, K., Kobayashi, T., Tanaka, M.K., Mita, S., Sigma 1 receptor subtype is involved in the relief of behavioral despair in the mouse forced swimming test, *Eur. J. Pharmacol.*, 312 (3), 267-271 (1996).
- Matsuno, K., Matsunaga, K., Senda, T., Mita, S., Increase in extracellular acetylcholine level by sigma ligands in rat frontal cortex, *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 265 (2), 851-859 (1993).
- Matsuno, K., Senda, T., Kobayashi, T., Mita, S., Involvement of sigma 1 receptor in (+)-N-allylnormetazocine-stimulated hippocampal cholinergic functions in rats, *Brain Res.*, 690 (2), 200-206 (1995).
- Matsuno, K., Senda, T., Kobayashi, T., Okamoto, K., Nakata, K., Mita, S., SA4503, a novel cognitive enhancer, with sigma 1 receptor agonistic properties, *Behav. Brain Res.*, 83 (1-2), 221–224 (1997).
- Mattia, C., Paoletti, F., Coluzzi, F., Boanelli, A., New antidepressants in the treatment of neuropathic pain, *Minerva. Anesthesiol.*, 68 (3), 105-114 (2002).
- Maurice, T., Hiramatsu, M., Itoh, J., Kameyama, T., Hasegawa, T., Nabeshima, T., Behavioral evidence for a modulating role of sigma ligands in memory processes. I. Attenuation of dizocilpine (MK-801)-induced amnesia. *Brain Res.*, 647 (1), 44–56 (1994).
- Max, M.B., Lynch, S.A., Muir, J., Shoaf, S.E., Smoller, B., Dubner, R., Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy, *N. Engl. J. Med.*, 326 (19), 1250–1256 (1992).
- McCaleb, M.L., Myers, R.D., Singer, G., Willis, G., Hypothalamic norepinephrine in the rat during feeding and push-pull perfusion with glucose, 2-DG, or insulin, *Am. J. Physiol.*, 236 (5), 312-321 (1979).

- McCarthy, A.M., Lindgren, S., Mengeling, M.A., Tsalikian, E., Engvall, J.C., Effects of diabetes on learning in children, *Pediatrics*, 109 (1), 9 (2002).
- McClain, D.A., Different ligand affinities of the two human insulin receptor splice variants are reflected in parallel changes in sensitivity for insulin action, *Mol. Endocrinol.*, 5 (5), 734-739 (1991).
- McClain, D.A., Maegawa, H., Levy, J., Huecksteadt, T., Dull, T.J., Lee, J., Ullrich, A., Olefsky, J.M., Properties of a human insulin receptor with a COOH-terminal truncation. I. Insulin binding, autophosphorylation, and endocytosis, *J. Biol. Chem.*, 263 (18), 8904–8911 (1988).
- McGarry, J.D., Banting Lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes, *Diabetes*, 51 (1), 7–18 (2002).
- McHardy, K.C., Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to flvoxamine therapy, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 47 (2), 62-63 (1993).
- McKibbin, P.E., McCarthy, H.D., Shaw, P., Williams, G., Insulin deficiency is a specific stimulus to hypothalamic neuropeptide Y: a comparison of the effects of insulin replacement and food restriction in streptozotocin-diabetic rats, *Peptides*, 13 (4), 721–727 (1992).
- McLarty, D.G., Athaide, I., Bottazzo, G.F., Swai, A.B.M., Alberti, K.G.M.M., Islet cell antibodies are not specifically associated with insulin-dependent diabetes in rural Tanzanian Africans, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 9 (3), 219–224 (1990).
- Meneses, A., 5-HT system and cognition, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 23 (8), 1111–1125 (1999).
- Mennini, T., Gobbi, M., The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*, *Life Sci.*, 75 (9), 1021-1027 (2004).
- Merali, Z., Ahmad, Q., Veitch, J. Behavioural and neurochemical profile of the spontaneously diabetic Wistar BB rat, *Behav. Brain Res.*, 29 (1-2), 51-60 (1988).
- Mercuri, F., Quagliario, L., Ceriello, A., Oxidative stress evaluation in diabetes, *Diabetes Technol. Ther.*, 2 (4), 589–600 (2000).
- Metz, S.A., Exogenous arachidonic acid promotes insulin release from intact permeabilized rat islets by dual mechanisms: Putative activation of Ca²⁺ mobilization and protein kinase C, *Diabetes*, 37 (11), 1453–1459 (1988).
- Metz, S.A., Membrane phospholipid turnover as an intermediary step in insulin secretion, *Am. J. Med.*, 85 (5A), 9–21 (1989).
- Metzger, B.E., Coustan, D.R., Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational *Diabetes Mellitus*, *Diabetes Care*, 21 (suppl. 2), 1-167 (1998).
- Michael, M.D., Kulkarni, R.N., Postic, C., Previs, S.F., Shulman, G.I., Magnuson, M.A., Kahn, C.R., Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction, *Mol. Cell.*, 6 (1), 87–97 (2000).
- Mico, J.A., Ardid, D., Berrocoso, E., Eschalier, A., Antidepressants and pain, *Trends. Pharmacol. Sci.*, 27 (7), 348-354 (2006).

- Miklos, I.H., Kovacs, K.J., GABAergic innervation of corticotropin-releasing hormone (CRH)-secreting parvocellular neurons and its plasticity as demonstrated by quantitative immunoelectron microscopy, *Neuroscience*, 113 (3), 581-592 (2002).
- Miles, W.R., Root, H.F., Psychologic tests applied to diabetic patients, *Arch. Int. Med.*, 30, 767-777 (1922).
- Mill, J.F., Chao, M.V., Ishii, D.N., Insulin, insulin-like growth factor II, and nerve growth factor effects on tubulin mRNA levels and neurite formation, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 82 (20), 7126-7130 (1985).
- Millan, M.J., Descending control of pain, *Prog. Neurobiol.*, 66 (6), 355-474 (2002).
- Miller, D.W., Keller, B.T., Borchardt, R.T., Identification and distribution of insulin receptors on cultured bovine brain microvessel endothelial cells: possible function in insulin processing in the blood-brain barrier, *J. Cell Biol.*, 161 (2), 333-341 (1994).
- Mino, J., Muschietti, L., Ferraro, G., Martino, V., Acevedo, C., Neuropharmacological activity of *Eupatorium buniifolium* aqueous extract in mice, *Phytother. Res.*, 21 (4), 362-265 (2007).
- Misane, I., Orgen, S.O., Effects of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) on passive avoidance in the rat: evaluation of potential neurochemical mechanisms underlying its antidepressant activity, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 89-97 (2001).
- Miyata, S., Hirano, S., Kamei, J., Abnormal benzodiazepine receptor function in the depressive-like behavior of diabetic mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 82 (4), 615-620 (2005).
- Miyata, S., Hirano, S., Kamei, J., Involvement of diazepam-insensitive benzodiazepine receptors in the suppression of DOI-induced head-twitch responses in diabetic mice, *Psychopharmacology*, 186 (1), 1-6 (2006).
- Mizisin, A.P., Shelton, G.D., Wagner, S., Rusbridge, C., Powell, H.C., Myelin splitting, Schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 95 (2), 171-174 (1998).
- Mizuno, T.M., Kleopoulos, S.P., Bergen, H.T., Roberts, J.L., Priest, C.A., Mobbs, C.V., Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin, *Diabetes*, 47 (2), 294-297 (1998).
- Mochizuki, Y., Oishi, M., Hayakawa, Y., Matsuzaki, M., Takasu, T., Improvement of P300 latency by treatment in non-insulin-dependent *diabetes mellitus*, *Clin. Electroencephalogr.*, 29 (4), 194-196 (1998).
- Molbak, A.G., Christau, B., Marner, B., Borch-Johnsen, K., Nerup, J., Incidence of insulin-dependent *diabetes mellitus* in age groups over 30 years in Denmark, *Diabet. Med.*, 11 (7), 650-655 (1994).

- Monnet, F.P., Debonnel, G., De Montigny, C., In vivo electrophysiological evidence for a selective modulation of N-methyl-D-aspartate-induced neuronal activation in rat CA3 dorsal hippocampus by sigma ligands, *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 261 (1), 123-130 (1992).
- Monnet, F.P., Debonnel, G., Junien, J.L., De Montigny, C., N-methyl-D-aspartate-induced neuronal activation is selectively modulated by sigma receptors, *Eur. J. Pharmacol.*, 179 (3), 441-445 (1990).
- Montagnani, M., Ravichandran, L.V., Chen, H., Esposito, D.L., Quon, M.J., Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells, *Mol. Endocrinol.*, 16 (8), 1931-1942 (2002).
- Mooradian, A.D., Diabetic complications of the central nervous system, *Endocrinol. Rev.*, 9 (3), 346-356 (1988).
- Mooradian, A.D., Blood-brain barrier choline transport is reduced in diabetic rats, *Diabetes*, 36 (10), 1094-1097 (1987).
- Mooradian, A.D., Central nervous system complications of *diabetes mellitus*—a perspective from the blood–brain barrier, *Brain Res. Rev.*, 23 (3), 210–218 (1997).
- Mooradian, A.D., The antioxidative potential of cerebral microvessels in experimental *diabetes mellitus*, *Brain Res.*, 671 (1), 164-169 (1995).
- Moore, L.B., Goodwin, B., Jones, S.A., Wisely, G.B., Serabjit-Singh, C.J., Willson, T.M., Collins, J.L., Klierer, S.A., St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 97 (13), 7500-7502 (2000).
- Moore, R.Y., Card, J.P. Noradrenaline-containing neuron systems, In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. 2: Classical Transmitters in the CNS, Part II* Björklund A, Hökfelt T, (Eds.) Elsevier, Amsterdam, 1-124, 1984.
- Moosavi, M., Naghdi, N., Choopani, S., Intra CA1 insulin microinjection improves memory consolidation and retrieval, *Peptides*, 28 (5), 1029-1034 (2007).
- Mooy, J.M., Grootenhuis, P.A., De Vries, H., Valkenburg, H.A., Bouter, L.M., Kostense, P.J., Heine, R.J., Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch population. The Hoorn Study, *Diabetes Care*, 18 (9), 1270–1273 (1995).
- Mora, S., Diaz-Veliz, G., Lungenstrass, H., Garcia-Gonzalez, M., Coto-Morales, T., Poletti, C., De Lima, T.C.M., Herrera-Ruiz, M., Tortoriello, J., Central nervous system activity of the hydroalcoholic extract of *Casimiroa edulis* in rats and mice, *J. Ethnopharmacol.*, 97 (2), 191-197 (2005).
- Moran, A., Pyzdrowski, K.L., Weinreb, J., Kahn, B.B., Smith, S.A., Adams, K.S., Seaquist, E.R., Insulin sensitivity in cystic fibrosis, *Diabetes*, 43 (8), 1020–1026 (1994).
- Morgan, G.N., Montague, W., Phospholipids and insulin secretion. In: *Nutrient Regulation of Insulin Secretion*, P.R. Flatt (Ed.), Portland Press, London, 125-155, 1992.

- Morishima, T., Pye, S., Bradshaw, C., Radziuk, J., Posthepatic rate of appearance of insulin: measurement and validation in the nonsteady state, *Am. J. Physiol.*, 263 (4), 772–779 (1992).
- Morley, J.E., Flood, J.F., Competitive antagonism of nitric oxide synthase causes weight loss in mice, *Life Sci.*, 51 (16), 1285-1289 (2005).
- Morteza-Semnani, K., Mahmoudi, M., Saeedi, M., Javanmardi, A., Analgesic activity of Iranian *Hypericum perforatum*, *Toxicol. Lett.*, 144 (Suppl. 1), 88 (2003).
- Mukai, N., Hori, S., Pomeroy, M., Cerebral lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes, *Acta Neuropathol.*, 51 (1), 79–84 (1980).
- Murck, H., Spitznagel, H., Ploch, M., Seibel, K., Schaffler, K., *Hypericum* extract reverses S-ketamine-induced changes in auditory evoked potentials in humans-possible implications for the treatment of schizophrenia, *Biol. Psychiatry*, 59 (5), 440-445 (2006).
- Murphy, P.A., Kernb, S.E., Stan,zykc, F.Z., Westhoff, C.L., Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding, *Contraception*, 71 (6), 402– 408 (2005).
- Murzi, E., Rada, P., Puig de Parada, M., Parada, M.A., Valecillos, B., Tilac, C.A., Hernandez, L., Atropine decreases drinking but not feeding and induces less hypothalamic acetylcholine release in diabetic rats, *Brain Res.*, 752 (1-2), 184-188 (1997).
- Müller, W.E., Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy, *Pharmacol. Res.*, 47 (2), 101-109 (2003).
- Müller, W.E., Rolli, M., Schafer, C., Hafner, U., Effects of *Hypericum* extract (Li 160) in biochemical models of antidepressant activity, *Pharmacopsychiatry*, 30 (Suppl. 2), 102-107 (1997).
- Müller, W.E., Singer, A., Wonnemann, M., Hafner, U., Rolli, M., Schäfer, C., Hyperforin represents the neurotransmitter re-uptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract, *Pharmacopsychiatry*, 31 (Suppl. 1), 16-21 (1998).
- Müller, W.E., Singer, A., Wonnemann, M., Hyperforin: antidepressant activity by a novel mechanism of action, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 98-102 (2001).
- Myers, M.G.Jr., Backer, J.M., Sun, X.J., Shoelson, S., Hu, P., Schlessinger, J., Yoakim, M., Schaffhausen, B., White, M.F., IRS-1 activates phosphatidylinositol 3'-kinase by associating with src homology 2 domains of p85, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 89 (21), 10350-10354 (1992).
- Myers, M.G.Jr., Wang, L.M., Sun, X., Zhang, Y.T., Yenush, L., Schlessinger, J., Pierce, J.H., White, M.F., The role of IRS-1/GRB2 complexes in insulin signaling, *Mol. Cell. Biol.*, 14 (6), 3577–3587 (1994).
- Nadel, L., Moscovitch, M., The hippocampal complex and long-term memory revisited, *Trends Cogn. Sci.*, 5 (6), 228-230 (2001).

- Nagy, O., Kelemen, O., Benedek, G., Myers, C.E., Shohamy, D., Gluck, M.A., Keri, S., Dopaminergic contribution to cognitive sequence learning, *J. Neural. Transm.*, 114 (5), 607-612 (2007).
- Nakamura, T., Saito, T., Kusaka, I. ve ark. Decrease in urinary excretion of aquaporin-2 associated with impaired urinary concentrating ability in diabetic nephropathy, *Nephron*, 92 (2), 445-448 (2002).
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., Matsukura, S., A role for ghrelin in the central regulation of feeding, *Nature*, 409 (6817), 194-198 (2001).
- Namkoong, C., Kim, M.S., Jang, P.G., Han, S.M., Park, H.S., Koh, E.H., Lee, W.J., Kim, J.Y., Park, I.S., Park, J.Y., Lee, K.U., Enhanced hypothalamic AMP-activated protein kinase activity contributes to hyperphagia in diabetic rats, *Diabetes*, 54 (1), 63-68 (2005).
- Nathan, P.J., *Hypericum perforatum* (St John's Wort): a nonselective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology, *J. Psychopharmacol.*, 15 (1), 47-54 (2001).
- Naveilhan, P., Canals, J.M., Valjakka, A., Vartiainen, J., Arenas, E., Ernfors, P., Neuropeptide Y alters sedation through a hypothalamic Y1-mediated mechanism, *Eur. J. Neurosci.*, 13 (12), 2241-2246 (2001).
- Nejsum, L.N., Kwon, T.H., Marples, D., Flyvbjerg, A., Knepper, M.A., Frokiaer, J., Nielsen, S., Compensatory increase in AQP2, p-AQP2, and AQP3 expression in rats with *diabetes mellitus*, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 280 (4), 715-726 (2001).
- Nelson, D.L., Gehlert, D.R., Central nervous system biogenic amine targets for control of appetite and energy expenditure, *Endocrine*, 29 (1), 49-60 (2006).
- Nemeroff, C.B., The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders, *Psychopharmacol. Bull.*, 37 (4), 133-146 (2003).
- Nielsen, M., Froekjaer, S., Braestrup, C., High affinity of the naturally-occurring biflavonoid, amentoflavone, to brain benzodiazepine receptors *in vitro*, *Biochem. Pharmacol.*, 37 (17), 3285-3287 (1988).
- Nierenberg, A.A., Burt, T., Matthews, J., Weiss, A.P., Mania associated with St. John's wort, *Biol. Psychiatry*, 46 (12), 1707-1708 (1999).
- Nishibori, M., Oishi, R., Itoh, Y., Saeki, K., Changes in histamine metabolism in the brains of mice with streptozotocin-induced diabetes, *J. Neurochem.*, 52 (2), 1375-1381 (1989).
- Nishimura, H., Kuzuya, H., Okamoto, M., Yamada, K., Kosaki, A., Kakehi, T., Inoue, G., Kono, S., Imura, H., Postreceptor defect in insulin action in streptozotocin induced diabetic rats, *Am. J. Physiol.*, 256, 624-630 (1989).
- Niswender, K.D., Schwartz, M.W., Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities, *Front. Neuroendocrinol.*, 24 (1), 1-10 (2003).

- Noda, Y., Kamei, H., Nabeshima, T., Sigma-receptor ligands and anti-stress actions, *Nippon Yakurigaku Zasshi.*, 114 (1), 43-49 (1999).
- Noldner, M., Schotz, K., Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test, *Planta Med.*, 68 (7), 577-580 (2002).
- Nonogaki, K., Nozue, K., Kuboki, T., Oka, Y., Milnacipran, a serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor, induces appetite suppressing effects without inducing hypothalamic stress responses in mice, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 292 (5), 1775-1781 (2007).
- Nonogaki, K., Nozue, K., Takahashi, Y., Yamashita, N., Hiraoka, S., Kumano, H., Kuboki, T., Oka, Y., Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, and 5-HT_{2C} receptor inactivation induce appetite-suppressing effects in mice via 5-HT_{1B} receptors, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, Baskida, (2006a).
- Nonogaki, K., Ohashi-Nozue, K., Oka, Y., A negative feedback system between brain serotonin systems and plasma active ghrelin levels in mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 341 (3), 703-707 (2006b).
- Nozaki, C., Saitoh, A., Kamei, J., Characterization of the antinociceptive effects of oxycodone in diabetic mice, *Eur. J. Pharmacol.*, 535 (1-3), 145-151 (2006).
- Nozaki, C., Saitoh, A., Tamura, N., Kamei, J., Antinociceptive effect of oxycodone in diabetic mice, *Eur. J. Pharmacol.*, 524 (1-3), 75-79 (2005).
- Nutt, D.J., Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder, *J. Clin. Psychiatry.*, 62 (Suppl. 11), 22-27 (2001).
- Nutt, D.J., Malizia, A.L., New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder, *Br. J. Psychiatry.*, 179, 390-396 (2001).
- Nyberg, L., Marklund, P., Persson, J., Cabeza, R., Forkstam, C., Peterss, K.M., Ingvar, M., Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory, *Neuropsychology*, 41 (3), 371-377 (2003).
- Oberto, A., Panzica, G.C., Altruda, F., Eva, C., GABAergic and NPY-Y(1) network in the medial amygdala: a neuroanatomical basis for their functional interaction, *Neuropharmacology*, 41(5), 639-642 (2001).
- Obici, S., Zhang, B.B., Karkanias, G., Rossetti, L., Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production, *Nat. Med.*, 8 (12), 1376-1382 (2002).
- Ochodnicka, E., Ochodnický, M., Belej, K., Fusekova, E., Boselova, L., Quantitative analysis of myelinated nerve fibers of peripheral nerve in streptozotocin-induced *diabetes mellitus*, *Mol. Chem. Neuropathol.*, 25 (2-3), 225-233 (1995).
- O'Dell, T.J., Huang, P.L., Dawson, T.M., Dinerman, J.L., Snyder, S.H., Kandel, E.R., Fishman, M.C., Endothelial NOS and the blockade of LTP by NOS inhibitors in mice lacking neuronal NOS, *Science*, 265 (5171), 542-546 (1994).

- Ohisalo, J.J., Vikman, H.L., Ranta, S., Untreated type 1 diabetes does not impair adenosine-mediated inhibition of lipolysis in human adipocytes, *Biochem. J.*, 278 (1), 309-311 (1991).
- Ohno, M., Watanabe, S., Intrahippocampal administration of (+)-SKF 10047, a sigma ligand, reverses MK-801-induced impairment of working memory in rats, *Brain Res.*, 684 (2), 237-242 (1995).
- 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 (1999).
- Ohsawa, M., Kamei, J., Role of intracellular calcium in thermal allodynia and hyperalgesia in diabetic mice, *Brain Res.*, 833 (2), 278-281 (1999).
- Ohtani, N., Ohta, M., Sugano, T., Microdialysis study of modification of hypothalamic neurotransmitters in streptozotocin-diabetic rats, *J. Neurochem.*, 69 (4), 1622-1628 (1997).
- Olefsky, J.M., Lilly lecture 1980. Insulin resistance and insulin action. An *in vitro* and *in vivo* perspective, *Diabetes*, 30 (2), 148-162 (1981).
- Oliveira Margatho, L., Pereira Barbosa, S., Antonio De Luca, L., Vanderlei Menani, J., Central serotonergic and adrenergic/imidazoline inhibitory mechanisms on sodium and water intake, *Brain Res.*, 956 (1), 103-109 (2002).
- Olson, L.K., Sharma, A., Peshavaria, M., Wright, C.V., Towle, H.C., Rodertson, R.P., Stein, R., Reduction of insulin gene transcription in HIT-T15 beta-cells chronically exposed to a supraphysiologic glucose concentration is associated with loss of STF-1 transcription factor expression, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 92 (20), 9127-9131 (1995).
- Opara, E.C., Oxidative stress, micronutrients, *diabetes mellitus* and its complications, *J. R. Soc. Health*, 122 (1), 28-34 (2002).
- Orci, L., Ravazzola, M., Storch, M.J., Anderson, R.G.W., Vassalli, J.D., Perrelet, A., Proteolytic maturation of insulin is a post-Golgi event which occurs in acidifying clathrin-coated secretory vesicles, *Cell*, 49 (6), 865-868 (1987).
- Ossipov, M.H., Bian, D., Malan, T.P. Jr., Lai, J., Porreca, F., Lack of involvement of capsaicin-sensitive primary afferents in nerve-ligation injury induced tactile allodynia in rats, *Pain*, 79 (2-3), 127-133 (1999).
- Otobone, F.J., Sanches, A.C., Nagae, R., Martins, J.V., Sela, V.R., Mello, J.C., Audi E.A., Effect of lyophilized extracts from guarana seeds [*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Ducke] on behavioral profiles in rats, *Phytother Res.*, 21 (6), 531-535 (2007).
- Ott, A., Stolk, R.P., van Harskamp, F., Pols, H.A.P., Hofman, A., Breteler, M.M.B., *Diabetes mellitus* and the risk of dementia: The Rotterdam Study, *Neurology*, 53 (9), 1937-1942 (1999).
- Overstreet, D.H., Keung, W.M., Rezvani, A.H., Massi, M., Lee, D.Y.W., Herbal remedies for alcoholism: promises and pitfalls, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 27 (2), 177-185 (2003).

Owens, M.J., Nemeroff, C.B., Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter, *Clin. Chem.*, 40 (2), 288-295 (1994).

Önder, S., *Hypericum perforatum L.* Bitkisinin Analjezik Etkisinin Mekanizması, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (1995).

Özcelikay, A.T., Pekiner, C., Arı, N., Öztürk, Y., Özüarı, A., Altan, V.M., The effect of vanadyl treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats, *Diabetologia*, 37(6), 572-578 (1994).

Öztürk, N., Korkmaz, S., Öztürk, Y., Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum L.*) on chicken embryonic fibroblasts, *J. Ethnopharmacol.*, 111 (1), 33-39 (2006).

Öztürk, Y., Altan, V.M., Yıldızoğlu-Arı, N., Duration-dependent changes in calcium responsiveness in the alloxan-diabetic rat intestine, *J. Diabet. Compl.*, 10 (5), 288-293 (1996b).

Öztürk, Y., Aydın, S., Başer, K.H.C., Kırimer, N., Kurtar-Öztürk, N., Hepatoprotective activity of *Hypericum perforatum L.* alcoholic extract in rodent, *Phytother. Res.*, 6 (1), 44-46 (1992).

Öztürk, Y., Aydın, S., Beis, R., Başer, K.H.C., Berberoğlu, H., Effects of *Hypericum perforatum L.* and *Hypericum calycinum L.* extracts on the central nervous system in mice, *Phytomedicine*, 3 (2), 139-146 (1996a).

Öztürk, Y., Aydın, S., Beis, R., Başer, K.H.C., Berberoğlu, H., Effects of *Hypericum calycinum L.* extract on the central nervous system in mice, *Phytother. Res.*, 10 (8), 700-702 (1996c).

Öztürk, Y., Aydın, S., Effects of streptozotocin-induced diabetes and insulin on calcium responsiveness of the rat vas deferens, *Life Sci.*, 78 (10), 1084-1090 (2006).

Öztürk, Y., Aydın, S., Özçelikay, A.T., Altan, V.M., Yıldızoğlu-Arı, N., Calmodulin content and *in vitro* contractility of duodenum from streptozotocin-induced diabetic rats: effects of insulin therapy and calmodulin antagonism, *Eur. J. Pharmacol.*, 321 (1), 59-65 (1997b).

Öztürk, Y., Öztürk, N., Possible mechanism of the analgesic effect of St.-John's Wort, *Fund. Clin. Pharmacol.* V. 15 (Suppl.1), III. Meeting of the European Pharmacological Societies (EPHAR 2001) 6-9 July, Lyon, 138 (2001).

Öztürk, Y., Testing antidepressant effects of *Hypericum* species on animal models, *Pharmacopsychiatry*, 30 (Suppl. 2), 125-128 (1997a).

Öztürk Y, Yıldızoğlu-Arı N, Altan VM. Altered alpha-adrenergic responses of Vas deferens to noradrenaline and tyramine from short- and long-term alloxan diabetic rats, *Gen. Pharmacol.*, 25 (7), 1519-1524 (1994a).

Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Pekiner, C., Özçelikay, A.T., Altan, V.M., Vanadate treatment reverses gastrointestinal complications in the streptozotocin-diabetic rats, *Gen Pharmacol.*, 25 (6), 1109-1114 (1994b).

- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Altan, V.M., Özçelikay, A.T., Effect of insulin on the decreased beta-adrenergic responses of duodenum and atrium isolated from streptozotocin diabetic rats, *Gen. Pharmacol.*, 24 (1) 217-223 (1993).
- Palenicek, T., Votava, M., Bubenikova, V., Horacek, J., Increased sensitivity to the acute effects of MDMA ("ecstasy") in female rats, *Physiol. Behav.*, 86 (4), 546-553 (2005).
- Palmert, M.R., Gordon, C.M., Kartashov, A.I., Legro, R.S., Emans, S.J., Dunaif, A., Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87 (3), 1017-1023 (2002).
- Pandit, M.K., Burke, J., Gustafson, A.B., Minocha, A., Peiris, A.N., Drug-induced disorders of glucose tolerance, *Ann. Intern. Med.*, 118 (7), 529-539 (1993).
- Panocka, I., Perfumi, M., Angeletti, S., Ciccocioppo, R., Massi, M., Effects of *Hypericum perforatum* extract on ethanol intake, and on behavioral despair: a search for the neurochemical systems involved, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 66 (1), 105-111 (2000).
- Papovic, M., Biessels, G.J., Isacson, R.L., Gispen, W.H., Learning and memory in streptozotocin induced diabetic rats in a novel spatial object discrimination task, *Behav. Brain Res.*, 122 (2), 201-207 (2001).
- Park, K.S., Ciaraldi, T.P., Carter, L., Mudaliar, S., Nikoulina, S.E., Webster, N.J., Henry, R.R., Induction of insulin resistance in human skeletal muscle cells by downregulation of glycogen synthase protein expression, *Metabolism*, 49 (8), 962-968 (2000).
- Parrizas, M., Saltiel, A.R., LeRoith, D., Insulin-like growth factor 1 inhibits apoptosis using the phosphatidylinositol 3'-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways, *J. Biol. Chem.*, 272 (1), 154-161 (1997).
- Pasquier, F., Boulogne, A., Leys, D., Fontaine, P., *Diabetes mellitus* and dementia, *Diabetes Metab.*, 32 (5), 403-414 (2006).
- Paul, S.M., Marangos, P.J., Skolnick, P.L., The benzodiazepine GABA-chloride ionophore receptor complex: common site for minor tranquilizer action, *Biol. Psychiatry*, 16 (3), 213-229 (1981).
- Paulke, A., Schubert-Zsilavec, M., Wurglics, M., Determination of St. John's wort flavonoid-metabolites in rat brain through high performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection, *J. Chromatogr. B*, 832 (1), 109-113 (2006).
- Paulsen, O., Moser, E.I., A model of hippocampal memory encoding and retrieval: GABAergic control of synaptic plasticity, *Trends Neurosci.*, 21 (7), 273-278 (1998).
- 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).

- Pek, S., Tai, T.Y., Fajans, S.S., Elster, A., Stimulation by prostaglandin E2 of glucagon and insulin release from isolated rat pancreas, *Prostaglandins*, 10 (3), 493–502 (1975).
- Pelicci, G.L., Lanfrancone, L., Grignani, F., McGlade, J., Cavallo, F., Forni, G., Nicoletti, I., Grignani, F., Pawson, T., Pelicci, P.G., A novel transforming protein (SHC) with an SH2 domain is implicated in mitogenic signal transduction, *Cell*, 70 (1), 93–104 (1992).
- Pellati, F., Benvenuti, S., Melegari, M., Chromatographic performance of a new polar poly(ethylene glycol) bonded phase for the phytochemical analysis of *Hypericum perforatum* L., *J. Chromatogr. A*, 1088 (1-2), 205-217 (2005).
- Pellow, S., Chopin, P., File, S.E., Briley, M., Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat, *J. Neurosci. Methods*, 14 (3), 149-167 (1985).
- Perfumi, M., Mattioli, L., Forti, L., Massi, M., Ciccocioppo, R., Effect of *Hypericum perforatum* CO₂ extract on the motivational properties of ethanol in alcohol-preferring rats, *Alcohol Alcohol*, 40 (4), 291–296 (2005).
- Perlmutter, L.C., Hakami, M.K., Hodgson-Harrington, C., Ginsberg, J., Katz, J., Singer, D.E., Nathan, D.M., Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients, *Am. J. Med.*, 77 (6), 1043–1048 (1984).
- Perros, P., Deary, I.J., Sellar, R.J., Best, J.J., Frier, B.M., Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia, *Diabetes Care*, 20 (6), 1013–1018 (1997).
- 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).
- Pessin, J.E., Saltiel, A.R., Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance, *J. Clin. Invest.*, 106 (2), 165–169 (2000).
- Pessin, J.E., Thurmond, D.C., Elmendorf, J.S., Coker, K.J., Okada, S., Molecular basis of insulin-stimulated GLUT4 vesicle trafficking. Location! Location! Location!, *J. Biol. Chem.*, 274 (5), 2593–2596 (1999).
- 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).
- Petty, F., GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis, *J. Affect. Disord.*, 34 (4), 275–281 (1995).
- Petty, F., Trivedi, M.H., Fulton, M., Rush, A.J., Benzodiazepines as antidepressants: does GABA play a role in depression?, *Biol. Psychiatry*, 38 (9), 578-591 (1995).
- Peyrot, M., Rubin, RR., Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults, *Diabetes Care*, 20 (4), 585– 590 (1997).

- Pfeifer, M.A., Halter, J.B., Porte, D.Jr., Insulin secretion in *diabetes mellitus*, *Am. J. Med.*, 70 (3), 579–588 (1981).
- Philpott, K.L., McCarthy, M.J., Klippel, A., Rubin, L.L., Activated phosphatidylinositol 3-kinase and Akt kinase promote survival of superior cervical neurons, *J. Cell. Biol.*, 139 (3), 809–815 (1997).
- Pietravalle, P., Morano, S., Cristina, G., Mancuso, M., Valle, E., Annulli, M.A., Tomaselli, M., Pozzessere, G., Di Mario, U., Early complications in type 1 diabetes: central nervous system alterations preceded kidney abnormalities, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 21 (2-3), 143–154 (1993).
- Pihoker, C., Nemeroff, C., The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of anxiety disorders, In: *Biology of Anxiety Disorders*, Sarie, R.H., Meleod, D.R. (Eds.), American Psychiatric Press, Inc., Arlington, 13-19, 1993.
- Pineyro, G., Blier, P., Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action, *Pharmacol. Rev.*, 51 (3), 533-591 (1999).
- Pirola, L., Johnston, A.M., Van Obberghen, E., Modulators of insulin action and their role in insulin resistance, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 27 (Suppl.3), 61-64 (2003).
- 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).
- Piscitelli, S.C., Burstein, A.H., Chaitt, D., Alfaro, R.M., Falloon, J., Indinavir concentrations and St. John's wort, *Lancet*, 355 (9203), 547-548 (2000).
- Plitzko, D., Rumpel, S., Gotmann, K., Insulin promotes functional induction of silent synapses in differentiating rat neocortical neurons, *Eur. J. Pharmacol.*, 14 (8), 1412-1415 (2001).
- Plum, L., Schubert, M., Bruning, J.C., The role of insulin receptor signaling in the brain, *Trends Endocrinol. Metab.*, 16 (2), 59–65 (2005).
- Poitout, V., Robertson, R.P., An integrated view of beta cell dysfunction in type-II diabetes, *Annu. Rev. Med.*, 47, 69–83 (1996)
- Polonsky, K.S., Sturis, J., Bell, G.I., Non-insulin-dependent *diabetes mellitus*: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance, *N. Engl. J. Med.*, 334 (12), 777–784 (1996).
- Popkin, M.K., Callies, A.L., Lentz, R.D., Colon, E.A., Sutherland, D.E., Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with long-standing type I *diabetes mellitus*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 (1), 64–68 (1988).
- Porsolt, R.D., Bertin, A., Jalfre, M., Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 229 (2), 327–336 (1977).
- Post, R.M., Differing psychotropic profiles of anticonvulsants in bipolar and other psychiatric disorders, *Clin. Neurosci. Res.*, 4, 9-30 (2004).

- Prado, B., Rabanal, R.M., Sanchez-Mateo, C.C., Evaluation of the central properties of several *Hypericum* species from the Canary Islands, *Phytother. Res.*, 16 (8), 740–744 (2002).
- Price, S.R., Bailey, J.L., Wang, X., Jurkovitz, C., England, B.K., Ding, X., Phillips, L.S., Mitch, W.E., Muscle wasting in insulinopenic rats results from activation of the ATP-dependent, ubiquitin-proteasome proteolytic pathway by a mechanism including gene transcription, *J. Clin. Invest.*, 98 (8), 1703-1708 (1996).
- Prut, L., Belzung, C., The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review, *Euro. J. Pharmacol.*, 463 (1-3), 3-33 (2003).
- Pu, S., Jain, M.R., Horvath, T.L., Diano, S., Kalra, P.S., Kalra, S.P., Interactions between neuropeptide Y and gamma-aminobutyric acid in stimulation of feeding: a morphological and pharmacological analysis, *Endocrinology*, 140 (2), 933-940 (1999).
- Qiang, X., Satoh, J., Sagara, M., Fukuzawa, M., Masuda, T., Sakata, Y., Muto, G., Muto, Y., Takahashi, K., Toyota, T., Inhibitory effect of troglitazone on diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats, *Diabetologia*, 41 (11), 1321-1326 (1998).
- Qu, S.Y., Yang, Y.K., Li, J.Y., Zeng, Q., Gantz, I., Agouti-related protein is a mediator of diabetic hyperphagia, *Regul. Pept.*, 98 (1-2), 69-75 (2001).
- Quon, M., Butte, A., Taylor, S., Insulin signal transduction pathways, *Trends Endocrinol. Metab.*, 5 (9), 369–376 (1994).
- Raffa, R.B., Screen of receptor and uptake-site activity of hypericin component of St. John's wort reveals sigma receptor binding, *Life Sci.*, 62 (16), 265-270 (1998).
- Raghavendra, V., Kaur, G., Kulkarni, S.K., Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 10 (6), 473-481 (2000).
- Raizada, M.K., Shemer, J., Judkins, J.H., Clarke, D.W., Masters, B.A., LeRoith, D., Insulin receptors in the brain: structural and physiological characterization, *Neurochem. Res.*, 13 (4), 297-303 (1988).
- Rajkowski, J., Majczynski, H., Clayton, E., Aston-Jones, G., Activation of monkey locus coeruleus neurons varies with difficulty and performance in a target detection task, *J. Neurophysiol.*, 92 (1), 361-371 (2004).
- Rakieten, N., Rakieten, L., Nadkarni, M.V., Studies on the diabetogenic action of streptozotocin, *Cancer Chemother. Rep.*, 29, 91-98, 1963.
- Ramanathan, M., Jaiswal, A.K., Bhattacharya S.K., Differential effects of diazepam on anxiety in streptozotocin induced diabetic and non-diabetic rats, *Psychopharmacology*, 135 (4), 361-367 (1998).
- Ramanathan, M., Jaiswal, A.K., Bhattacharya, S.K., Brain monoamines and metabolites during early streptozotocin induced diabetes in rats, *Biog. Amines*, 13 (1), 55-65 (1997).

- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritterb, J.M., Pharmacology, Churchill Livingstone, London, 492–499, 2003.
- Ranganath, C., Jonson, M.K., D’Espisoto, M., Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory, *Neuropsychologia*, 41 (3), 378–389 (2003).
- Raso, G.M., Pacilio, M., Di Carlo, G., Esposito, E., Pinto, L., Meli, R., In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 54 (10), 1379–1383 (2002).
- Raught, B., Gingras, A.C., Sonenberg, N., The target of rapamycin (TOR) proteins, *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*, 98 (13), 7037–7044 (2001).
- Raz, I., Hasdai, D., Seltzer, Z., Melmed, R.N., Effect of hyperglycemia on pain perception and on efficacy of morphine analgesia in rats, *Diabetes*, 37 (9), 1253–1259 (1988).
- Re, L., Corneli, C., Sturani, E., Paolucci, G., Rossini, F., Leon, O.S., Martinez, G., Bordicchia, M., Tomassetti, Q., Effects of *Hypericum* extract on the acetylcholine release: a loose patch clamp approach, *Pharmacol. Res.*, 48 (1), 55–60 (2003).
- Reagan, L.P., Magarinos, A.M., McEwen, B.S., Neurological changes induced by stress in streptozotocin diabetic rats, *Ann. N.Y.Acad. Sci.*, 893, 126–137 (1999).
- Reagen, L.P., McEwan, B.S., Diabetes, but not stress, reduces neuronal nitric oxide synthase expression in rat hippocampus: implications for hippocampal synaptic plasticity, *Neuroreport*, 13 (14), 18801–18804 (2002).
- Reaven, GM., Insulin Resistance And Its Consequences: Type 2 *Diabetes mellitus* and Coronary Heart Disease. In; *Diabetes mellitus: A Fundamental and Clinical Text*, D LeRoith , S.I. Taylor, J.M. Olefsky (Eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia, 604–615, 2000.
- Reeds, D.N., Stuart, C.A., Perez, O., Klein, S., Adipose tissue, hepatic, and skeletal muscle insulin sensitivity in extremely obese subjects with acanthosis nigricans, *Metabolism*, 55 (12), 1658–1663 (2006).
- Reiser, M., Lenz, E., Berstein, H.G., Dorn, A., Insulin-like immunoactivity in human cerebrospinal-fluid is independent of insulin blood levels, *Hum. Neurobiol.*, 4 (1), 53– 55 (1985).
- Reske-Nielsen, E., Lundbaek, K., Rafeisen, Q.J., Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics I. Diabetic encephalopathy, *Diabetologia*, 1 (3-4), 233– 241 (1965).
- Rezvani, A.H., Overstreet, D.H., Yang, Y., Clark E.Jr., Attenuation of alcohol intake by the extract of *Hypericum perforatum* (St John’s Wort) in two different strains of alcohol preferring rats, *Alcohol Alcohol*, 34 (5), 699–705 (1999).
- Rezvania, A.H, Overstreetb, D.H., Perfumic, M., Massi, M., Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 75 (3), 593–606 (2003).

- Rhoads, D.E., Di Rocco, R.J., Osburn, L.D., Peterson, N.A., Raghupathy, E., Stimulation of synaptosomal uptake of neurotransmitter amino acids by insulin: possible role of insulin as a neuromodulator, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 119 (3), 1198-1204 (1984).
- Richter-Levin, G., Segal, M., Serotonin, aging and cognitive functions of the hippocampus, *Rev. Neurosci.*, 7 (2), 103-113 (1996).
- Rickard, N.S., Gibbs, M.E., Ng, K.T., Inhibition of the endothelial isoform of nitric oxide synthase impairs long-term memory formation in the chick, *Learn. Mem.*, 6 (5), 458-466 (1999).
- Rittenhouse, P.A., Marchand, J.E., Chen, J., Kream, R.M., Leeman, S.E., Streptozotocin-induced diabetes is associated with altered expression of peptide-encoding mRNAs in rat sensory neurons, *Peptides*, 17 (6), 1017-1022 (1996).
- Rizza, R.A., Mandarino, L.J., Gerich, J.E., Mechanism and significance of insulin resistance in non-insulin dependent *diabetes mellitus*, *Diabetes*, 30 (12), 990-995 (1981).
- Robbins, D.C., Shoelson, S.E., Rubenstein, A.H., Tager, H.S., Familial hyperproinsulinemia: two cohorts secreting indistinguishable type II intermediates of proinsulin conversion, *J. Clin. Invest.*, 73 (3), 714-719 (1984).
- Robertson, K.E., Glazer, N.B., Campbell, R.K., The latest developments in insulin injection devices, *Diabetes Educ.*, 26 (1), 135-138, 141-146, 149-152 (2000).
- Robertson, R.P., Olson, L.K., Zhang, H.J., Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: a new message from the insulin gene, *Diabetes*, 43 (9), 1085-1089 (1994).
- Robertson, R.P., Porte, D. Jr., The glucose receptor: a defective mechanism in *diabetes mellitus* distinct from the β -adrenergic receptor, *J. Clin. Invest.*, 52 (4), 870-876 (1973).
- Rodgers, E.E., Theibert, A.B., Functions of PI 3-kinase in development of the nervous system, *Int. J. Dev. Neurosci.*, 20 (3-5), 187-197 (2002).
- Rogawski, M.A., Loscher, W., The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions, *Nat. Med.*, 10 (7), 685-692 (2004).
- Romanovsky, D., Cruz, N.F., Diemel, 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).
- Rommelspacher, H., Siemanowitz, B., Mannel, M., Acute and chronic actions of a dry methanolic extract of *Hypericum perforatum* and a hyperforin-rich extract on dopaminergic and serotonergic neurones in rat nucleus accumbens, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 119-126 (2001).

- Rosat, R., Da Silva, R.C., Zanatta, M.S., Memory consolidation of a habituation task: Role of N-methyl-D-aspartate, cholinergic muscarinic and GABA-A receptors in different brain regions, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 25 (3), 267-273 (1992).
- Rosenbloom, A.L, Silverstein, J.H., Diabetes in the child and adolescent. In: *Pediatric Endocrinology*, F. Liftshitz (Ed.), Marcel-Dekker, Inc., Newyork, 611-651, 2004.
- Rosenfeld, L., Insulin: discovery and controversy, *Clin. Chem.*, 48 (12), 2270-2288 (2002).
- Rottmann, C.N., SSRIs and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, *Am. J. Nurs.*, 107 (1), 51-58 (2007).
- Rowland, N.E., Bellush, L.L., *Diabetes mellitus*: stress, neurochemistry and behavior, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 13 (4), 199-206 (1989).
- Rowland, N.E., Farnbauch, L.J., Robertson, K.L., Brain muscarinic receptor subtypes mediating water intake and Fos following cerebroventricular administration of bethanecol in rats, *Psychopharmacology (Berl.)*, 167 (2), 174-179 (2003).
- Rowland, N.E., Joyce, J.N., Bellush, L.L., Reduced behavioral effects of amphetamine and apomorphine and reduced in vivo brain binding of [3H] spiroperidol stereotyped behavior and *diabetes mellitus* in rats, *Behav. Neurosci.*, 99 (5), 831-841 (1985).
- Roy, C.C., Shapcott. D.J., O'Brien. D., The case for an “abnormal” insulin in *diabetes mellitus*, *Diabetologia*, 4 (3), 111-117 (1968).
- Roz, N., Mazur, Y., Hirshfeld, A., Rehavi, M., Inhibition of vesicular uptake of monoamines by hyperforin, *Life Sci.*, 71 (19), 2227-2237 (2002).
- Roz, N., Rehavi, M., Hyperforin inhibits vesicular uptake of monoamines by dissipating pH gradient across synaptic vesicle membrane, *Life Sci.*, 73 (4), 461-470 (2003).
- Rubini, R., Biasiolo, F., Fogarolo, F., Magnavita, V., Martini, A., Fiori, M.G., Brainstem auditory evoked potentials in rats with streptozotocin-induced diabetes, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 16 (1), 19–25 (1992).
- Russell, J.W., Sullivan, K.A., Windebank, A.J., Herrmann, D.N., Feldman, E.L., Neurons undergo apoptosis in animal and cell culture models of diabetes, *Neurobiol. Dis.*, 6 (5), 347-363 (1999).
- Ryan, C.M., Geckle, M.O., Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults?, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 16 (5), 308–315 (2000).
- Ryan, C.M., Williams, T.M., Finegold, D.N., Orchard, T.J., Cognitive dysfunction in adults with type 1 insulin-dependent *diabetes mellitus* of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications, *Diabetologia*, 36 (4), 329–334 (1993).

- Ryle, C., Leow, C., Donaghy, M., Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental *diabetes mellitus*, *Muscle Nerve*, 20 (5), 577-584 (1997).
- Sahu, A., Sninsky, C.A., Kalra, P.S., Kalra, S.P., Neuropeptide Y concentration in microdissected hypothalamic regions and in vitro release from the medial basal hypothalamus-preoptic area of streptozotocin-diabetic rats with and without insulin substitution therapy, *Endocrinology*, 126 (1), 192-198 (1990).
- Sahu, A., Sninsky, C.A., Phelps, C.P., Dube, M.G., Kalra, P.S., Kalra, S.P., Neuropeptide Y release from the paraventricular nucleus increases in association with hyperphagia in streptozotocin-induced diabetic rats, *Endocrinology*, 131 (6), 2979-2985 (1992).
- Saitoh, A., Morita, K., Sodeyama, M., Kamei, J., Effects of the experimental diabetes on dopamine D1 receptor-mediated locomotor-enhancing activity in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 60 (1), 161-166 (1998).
- Saitoh, A., Onodera, K., Morita, K., Sodeyama, M., Kamei, J., Prazosin inhibits spontaneous locomotor activity in diabetic mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 72 (1-2), 365-369 (2002).
- Saller, C.F., Chiodo, L.A., Glucose suppresses basal firing and haloperidol-induced increases in the firing rate of central dopaminergic neurons, *Science*, 210 (4475), 1269-1271 (1980).
- Saltiel, A.R., Kahn, C.R., Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism, *Nature*, 414 (6865), 799-806 (2001).
- Sanchez, C., Arnt, J., Costall, B., Kelly, M.E., Meier, E., Naylor, R.J., Perregaard, J. The selective sigma2-ligand Lu 28-179 has potent anxiolytic-like effects in rodents, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283 (3), 1323-1332 (1997).
- Sanchez, C., Papp, M., The selective sigma2 ligand Lu 28-179 has an antidepressant-like profile in the rat chronic mild stress model of depression, *Behav. Pharmacol.*, 11 (2), 117-124 (2000).
- Sanchez, D.J., Colomina, M.T., Domingo, J.L., Effects of vanadium on activity and learning in rats, *Physiol. Behav.*, 63 (3), 345-350 (1998).
- Sanchez-Mateo, C.C., Bonkanka, C.X., Hernandez-Perez, M., Rabanal, R.M., Evaluation of the analgesic and topical anti-inflammatory effects of *Hypericum reflexum L. fil.*, *J. Ethnopharmacol.*, 107 (1), 1-6 (2006).
- Sanchez-Mateo, C.C., Prado, B., Rabanal, R.M., Antidepressant effects of the methanol extract of several *Hypericum* species from the Canary Islands, *J. Ethnopharmacol.*, 79 (1), 119-127 (2002).
- Sandrini, M., Vitale, G., Vergoni, A.V., Ottani, A., Bertolini, A., Streptozotocin-induced diabetes provokes changes in serotonin concentration and on 5-HT1A and 5-HT2 receptors in the rat brain, *Life Sciences*, 60 (16), 1393-1397 (1997).
- Sanger, D.J., Joly, D., Deporter, H., Zivkovic, B., Lloyd, K.G., Behavioral profile of progabide in test for anxiolytic and anti-depressant drugs, In: *GABA and Mood Disorders*, Bartholini, G., Lloyd, K.G., Morselli, P.L. (Eds.), Raven Press, New York, 77-84 (1996).

- Sanger, F., Sequences, sequences, and sequences, *Ann. Rev. Biochem.*, 57, 1–29 (1988).
- Santos, M.S., Pereira, E.M., Carvalho, A.P., Stimulation of immunoreactive insulin release by glucose in rat brain synaptosomes, *Neurochem. Res.*, 24 (1), 33–36 (1999).
- Sanz, N., Karam, J.H., Horita, S., Bell, G.I., Prevalence of insulin–gene mutations in non–insulin–dependent *diabetes mellitus*, *N. Engl. J. Med.*, 314 (20), 1322–1323 (1986).
- Sarnyai, Z., Sibille, E.L., Pavlides, C., Fenster, R.J., McEwen, B.S., Toth, M., Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin (1A) receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97 (26), 14731–14736 (2000).
- Sasase, T., Yamada, H., Sakoda, K., Imagawa, N., Abe, T., Ito, M., Sagawa, S., Tanaka, M., Matsushita, M., Novel protein kinase C-beta isoform selective inhibitor JTT-010 ameliorates both hyper- and hypoalgesia in streptozotocin-induced diabetic rats, *Diabetes Obes. Metab.*, 7 (5), 586–594 (2005).
- Sastre, J., Pallardo, F.V., Vina, J., Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis, *IUBMB Life*, 49 (5), 427–435 (2000).
- Sauter, A., Goldstein, M., Engel, J., and Ueta, K. Effect of insulin on central catecholamines, *Brain Res.*, 260 (2), 330–333 (1983).
- Savola, K., Bonifacio, E., Sabbah, E., Kulmala, P., Vahasalo, P., Karjalainen, J., Tuomilehto-Wolf, E., Merilainen, J., Akerblom, H.K., Knip, M., IA-2 antibodies a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence, Childhood Diabetes in Finland Study Group, *Diabetologia*, 41 (4), 424–429 (1998).
- Sawaguchi, T., Goldman-Rakic, P.S., D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory, *Science*, 251 (4996), 947–950 (1991).
- Sawchenko, P.E., Swanson, L.W., The organization of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat, *Brain Res. Rev.*, 257 (3), 275–325 (1982).
- Sawchenko, P.E., Swanson, L.W., Steinbusch, H.W.M., Verhofstad, A.A.J., The distribution and cells of origin of the serotonergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat, *Brain Res.*, 277 (2), 355–360 (1983).
- Sawynok, J., Topical and peripherally acting analgesics, *Pharmacol. Rev.*, 55 (1), 1–20 (2003).
- Saydoff, J.A., Rittenhouse, P.A., Carnes, M., Armstrong, J., Van de Kar, L.D., Brownfield, S., Neuroendocrine and cardiovascular effects of serotonin: selective role of brain angiotensin on vasopressin, *Am. J. Physiol.*, 270 (3), 13–21 (1996).
- Schaffer, L.C., Schaffer, C.B., Howe, J., An open case series on the utility of tiagabine as an augmentation in refractory bipolar outpatients, *J. Affect. Disord.*, 71 (1–3), 259–263 (2002).

- Schaller, J.L., Thomas, J., Rawlings, D., Low-dose tiagabine effectiveness in anxiety disorders, *Med. Gen. Med.*, 6 (3), 8 (2004).
- Schechter, R., Yanovitch, T., Abboud, M., Johnson, G., Gaskins, J., Effects of brain endogenous insulin on neurofilament and MAPK in fetal rat neuron cell cultures, *Brain Res.*, 808 (2), 270-278 (1998).
- Schein, P.S., 1-methyl-1-nitrosourea depression of brain nicotinamide adenine dinucleotide in the production of neurologic toxicity, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131 (2), 517-520 (1969).
- Schempp, C.M., Winghofer, B., Müller, K., Schulte-Monting, J., Mannel, M., Schopf, E., Simon, J.C., Effect of oral administration of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA, visible light and solar stimulated radiation, *Phytother. Res.*, 17 (2), 141-146 (2003).
- Schiavone, A., Prudentino, A., Giachetti, A., Central muscarinic activation elicits compulsive drinking behaviour in the rat, *J. Pharm. Pharmacol.*, 39 (4), 304-306 (1987).
- Schildkraut, J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence, *Am. J. Psychiatry*, 122 (5), 509-522 (1965).
- Schinazi, R.F., Chu, C.K., Babu, J.R., Oswald, B.J., Saalman, V., Cannon, D.L., Eriksson, B.F., Nasr, M., Anthraquinones as a new class of antiviral agents against human immunodeficiency virus, *Antiviral Res.*, 13 (5), 265-272 (1990).
- Schmidt, R., Launer, L.J., Nilsson, L.G., Pajak, A., Sans, S., Berger, K., Breteler, M.M., De Ridder, M., Dufouil, C., Fuhrer, R., Giampaoli, S., Hofman, A., Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes. the cardiovascular determinants of dementia (cascade) study, *Diabetes*, 53 (3), 687-692 (2004).
- Schmidt, R.E., Dorsey, D.A., Beaudet, L.N., Parvin, C.A., Zhang, W., Sima, A.A.F., Experimental rat models of types 1 and 2 diabetes differ in sympathetic neuroaxonal dystrophy, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 63 (5), 450-460 (2004).
- Schmitt, J.A., Jorissen, B.L., Sobczak, S., Boxtel, M.P., Hogervorst, P., Deutz, N.E., Riedel, W.J., Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focused attention in healthy young volunteers, *J. Psychopharmacol.*, 14 (1), 21-29 (2000).
- Schmitt, U., Hiemke, C., Effects of GABA-transporter (GAT) inhibitors on rat behavior in open field and elevated plus maze, *Behav. Pharmacol.*, 10 (2), 131-137 (1999).
- Schmitt, U., Luddens, H., Hiemke, C., Anxiolytic-like effects of acute and chronic GABA transporter inhibition in rats, *J. Neural. Transm.*, 109 (5-6), 871-880 (2002).
- Schrader, E., Equivalence of St. John's Wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 15 (2), 61-68 (2000).

- Schrader, E., Meier, B., Brattstrom, A.,. *Hypericum* treatment of mild–moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study, *Hum. Psychopharmacol.*, 13 (3), 163–169 (1998).
- Schreiber, S., Backer, M.M., Pick, C.G., The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms, *Neurosci. Lett.*, 273 (2), 85-88 (1999).
- Schulte-Lobbert, S., Holoubek, G., Müller, W.E., Schubert-Zsilavec, M., Wurglics, M., Comparison of the synaptosomal uptake inhibition of serotonin by St John's wort products, *J. Pharm. Pharmacol.*, 56 (6), 813-818 (2004).
- Schultz, W., The phasic reward signal of primate dopamine neurons, *Adv. Pharmacol.*, 42, 686-690 (1998).
- Schwartz, M.W., Seeley, R.J., Campfield, L.A., Burn, P., Baskin, D.G., Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus, *J. Clin. Invest.*, 98 (5), 1101-1106 (1996).
- Schwartz, M.W., Seeley, R.J., Woods, S.C., Weigle, D.S., Campfield, L.A., Burn, P., Baskin, D.G., Leptin increases hypothalamic proopiomelanocortin (POMC) mRNA expression in the rostral arcuate nucleus, *Diabetes*, 46 (1), 2119-2123 (1997).
- Schwartz, M.W., Sipols, A.J., Marks, J.L., Sanacora, G., White, J.D., Scheurink, A., Kahn, S.E., Baskin, D.G., Woods, S.C., Figlewicz, D.P., Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin, *Endocrinology*, 130 (6), 3608–3616 (1992).
- Schwartz, T.L., The use of tiagabine augmentation for treatment-resistant anxiety disorders: a case series, *Psychopharmacol Bull.*, 36 (2), 53-57 (2002).
- Scott, J.N., Clark, A.W., Zochodne, D.W., Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes: failure of synthesis and export by sensory neurons, *Brain*, 122 (11), 2109 –2118 (1999).
- Scribner, K.A., Walker, C.D., Cascio, C.S., Dallman, M.F. Chronic streptozotocin diabetes in rats facilitates the acute stress response without altering pituitary or adrenal responsiveness to secretagogues, *Endocrinology*, 129 (1), 99-108 (1991).
- Serino, R., Ueta, Y., Tokunaga, M., Hara, Y., Nomura, M., Kabashima, N., Shibuya, I., Hattori, Y., Yamashita, H., Upregulation of hypothalamic nitric oxide synthase gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats, *Diabetologia*, 41 (6), 640-648 (1998).
- Serri, O., Renier, G., Somma, M., Effects of alloxan-induced diabetes on dopaminergic receptors in rat striatum and anterior pituitary, *Horm. Res.*, 21 (2), 95-101 (1985).
- Shah, B., Hausman, R.E., Effect of insulin on GABAergic development in the embryonic chick retina, *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 72 (2), 151-158, 1993.

- Shama, A., Olson, L.K., Robertson, R.P., Stein, R., The reduction of insulin gene transcription in HIT-T15 beta cells chronically exposed to high glucose concentration is associated with the loss of RIPE3b1 and STF-1 transcription factor expression, *Mol. Endocr.*, 9 (9), 1127-1134 (1995).
- Shapiro, A.M., Lakey, J.R., Ryan, E.A., Korbitt, G.S., Toth, E., Warnock, G.L., Kneteman, N.M., Rajotte, R.V., Islet transplantation in seven patients with type 1 *diabetes mellitus* using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen, *N. Engl. J. Med.*, 343 (4), 230-238 (2000).
- Shastri, R.M., Bhatia, V., Cerebral edema in diabetic ketoacidosis, *Indian Pediatr.*, 43 (8), 701-708 (2006).
- Sherif, F., Orelan, L., Effect of the GABA-transaminase inhibitor vigabatrin on exploratory behavior in socially isolated rats, *Behav. Brain Res.*, 72 (1-2), 135-140 (1995).
- Shi, L.B., Brown, D., Verkman, A.S., Water, proton, and urea transport in toad bladder endosomes that contain the vasopressin-sensitive water channel, *J. Gen. Physiol.*, 95 (5), 941-960 (1990).
- Shiah, I.S., Yatham, L.N., GABA function in mood disorders: an update and critical review, *Life Sci.*, 63 (15), 1289-1303 (1998).
- Shimizu, H., Alteration in hypothalamic monoamine metabolism of freely moving diabetic rat, *Neurosci. Lett.*, 131 (2), 225-227 (1991).
- 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).
- Shoelson, S., Chatterjee, S., Chaudhuri, M., White, M., YMXM motifs of IRS-1 define the substrate specificity of the insulin receptor kinase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 89 (6), 2027-2031 (1992).
- Shohamy, D., Myers, C.E., Grossman, S., Sage, J., Gluck, M.A., The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's disease, *Behav. Brain Res.*, 156 (2), 191-199 (2005).
- Shors, T.J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T., Gould, E., Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories, *Nature*, 410 (6826), 372-376 (2001).
- Shuaib, A., Ijaz, M.S., Waqar, T., Voll, C., Kanthan, R., Miyashita, H., Liu, L., Insulin elevates hippocampal GABA levels during ischaemia. This is independent of its hypoglycemic effect, *Neuroscience*, 67 (4), 809-814 (1995).
- Shulman, G.I., Cellular mechanisms of insulin resistance, *J. Clin. Invest.*, 106 (2), 171-176 (2000).

- Shutter, J., Graham, M., Kinsey, A., Scully, S., Luthy, R., Stark, K., Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice, *Genes Dev.*, 11 (5), 593-602 (1997).
- Sima, A.A.F., New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy, *Cell. Mol. Life Sci.*, 60 (11), 2445– 2464 (2003a).
- Sima, A.A.F., C-peptide and diabetic neuropathy, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 12 (9), 1471– 1488 (2003b).
- Sima, A.A.F., Kamiya, H., Li, Z.G., Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes, *Eur. J. Pharmacol.*, 490 (1-3), 187-197 (2004).
- Simmen, U., Burkard, W., Berger, K., Schaffner, W., Lundstrom, K., Extracts and constituents of *Hypericum perforatum* inhibit the binding of various ligands to recombinant receptors expressed with the Semliki Forest virus system, *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, 19 (1-4), 59-74 (1999).
- Simmen, U., Higelin, J., Berger-Buter, K., Schaffner, W., Lundstrom, K., Neurochemical studies with St. John's wort in vitro, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 137-142 (2001).
- Simon, G.S., Dewey, W.L., Narcotics and diabetes. I. The effects of streptozotocin-induced diabetes on the antinociceptive potency of morphine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218 (2), 318-323 (1981).
- Simon, P., Dupuis, R., Costentin, J., Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions, *Behav. Brain Res.*, 61 (1), 59-64 (1994).
- Simonson, D.C., Ferrannini, E., Bevilacqua, S., Smith, D., Barrett, E., Carlson, R., DeFronzo, R.A., Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy, *Diabetes*, 33 (9), 838–845 (1984).
- Sinclair, A.J., Girling, A.J., Bayer, A.J., Cognitive dysfunction in older subjects with *diabetes mellitus*: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly AWARE Study, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 50 (3), 203–212 (2000).
- Sindelar, D.K., Havel, P.J., Seeley, R.J., Wilkinson, C.W., Woods, S.C., Schwartz, M.W., Low plasma leptin levels contribute to diabetic hyperphagia in rats, *Diabetes*, 48 (6), 1275-1280 (1999).
- Sindelar, D.K., Mystkowski, P., Marsh, D.J., Palmiter, R.D., Schwartz, M.W., Attenuation of diabetic hyperphagia in neuropeptide Y-deficient mice, *Diabetes*, 51 (3), 778-783 (2002).
- Singer, A., Wonnemann, M., Müller, W.E., Hyperforin, a major antidepressant constituent of St. John's wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na⁺, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 290 (3), 1363–1368 (1999).
- Singh, A., Naidu, P.S., Kulkarni, S.K., Quercetin potentiates L-Dopa reversal of drug-induced catalepsy in rats: possible COMT/MAO inhibition, *Pharmacology*, 68 (2), 81-88 (2003).

- Singleton, J.R., Smith, A.G., Bromberg, M.B., Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance, *Muscle Nerve*, 24 (9), 1225-1228 (2001).
- Sipols, A.J., Baskin, D.G., Schwartz, M.W., Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression, *Diabetes*, 44 (2), 147-151 (1995).
- Sivitz, W.I., Walsh, S., Morgan, D., Donohue, P., Haynes, W., Leibel, R.L., Plasma leptin in diabetic and insulin-treated diabetic and normal rats, *Metabolism*, 47 (5), 584-591 (1998).
- Skalisz, L.L., Bejjamini, V., Andreatini, R., Effect of *Hypericum perforatum* on marble-burying by mice, *Phytother. Res.*, 18 (5), 399-402 (2004).
- Skeberdis, V.A., Lan, J., Zheng, X., Zukin, R.S., Bennett, M.V., Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D-aspartate receptors to the cell surface by exocytosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98 (6), 3561-3566 (2001).
- Skenazy, J.A., Bigler, E.D., Neuropsychological findings in *diabetes mellitus*, *J. Clin. Psychol.*, 40 (1), 246-258 (1984).
- Slattery, D.A., Hudson, A.L., Nutt, D.J., Invited review: The evolution of antidepressant mechanisms, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 18 (1), 1-21 (2004).
- Slingerland, A.S., Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient, *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 7 (3), 171-185 (2006).
- Smeekens, S.P., Montag, A.G., Thomas, G., Albiges-Rizo, C., Carroll, R., Benig, M., Phillips, L.A., Martin, S., Ohagi, S., Gardner, P., Swift, H.H., Steiner, D.F., Proinsulin processing by the subtilisin-related proprotein convertases furin, PC2, and PC3, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 89 (12), 8822-8826 (1992).
- Smoller, J.W., Rosenbaum, J.F., Biederman, J., Susswein, L.S., Kennedy, J., Kagan, J., Snidman, N., Laird, N., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., Schwarz, A., Slaugenhaupt, S.A., Genetic association analysis of behavioral inhibition using candidate loci from mouse models, *Am. J. Med. Genet.*, 105 (3), 226-235 (2001).
- Smythe, G.A., Bradshaw, J.E., Nicholson, M.V., Grunstein, H.S., Storlien, L.H., Rapid bidirectional effects of insulin on hypothalamic noradrenergic and serotonergic neuronal activity in the rat: role in glucose homeostasis, *Endocrinology*, 117 (4), 1590-1597 (1985).
- Snyder, J.S., Kee, N., Wojtowicz, J.M., Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus, *J. Neurophysiol.*, 85 (6), 2423-2431 (2001).
- Soderpalm, B., Engel, J.E., Serotonergic involvement in conflict behaviour, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1 (1), 7-13 (1990).
- Solimena, M., DeCamili, P., Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in Stiff-Man syndrome and insulin-dependent *diabetes mellitus*, *Trends Neurosci.*, 14 (10), 452-457 (1991).
- Sperling, M.A., *Diabetes Mellitus*, In: *Pediatric Endocrinology*, M.A. Sperling (Ed.), WB Saunders, Inc., Philadelphia, 324-366 (2002).

- Sperling, MA., Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependent *diabetes mellitus* in childhood, *Pediatr. Clin. North Am.*, 44 (2), 269-284 (1997).
- Sprouse, J.S., Aghajanian, G.K., Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT1A and 5-HT1B agonists, *Synapse*, 1 (1), 3-9 (1987).
- Squadrito, F., Calapai, G., Altavilla, D., Cucinotta, D., Zingarelli, B., Campo, G.M., Arcoraci, V., Sautebin, L., Mazzaglia, G., Caputi, A.P., Food deprivation increases brain nitric oxide synthase and depresses brain serotonin levels in rats, *Neuropharmacology*, 33 (1), 83-86 (1994).
- Sredy, J., Sawicki, D.R., Notvest, R.R., Polyol pathway activity in nervous tissues of diabetic and galactose-fed rats: effect of dietary galactose withdrawal or tolrestat intervention therapy, *J. Diabet. Complications*, 5 (1), 42-47 (1991).
- Stanley Mainzen Prince, P, Kamalakkannan, N., Rutin improves glucose homeostasis in streptozotocin diabetic tissues by altering glycolytic and gluconeogenic enzymes, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 20 (2), 96-102 (2006).
- Starr, J.M., Wardlaw, J., Ferguson, K., MacLulich, A., Deary, I.J., Marshall, I., Increased blood brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74 (1), 70-76 (2003).
- Stavropoulos, N.E., Kim, A., Nseyo, U.U., Tsimaris, I., Chung, T.D., Miller, T.A., Redlak, M., Nseyo, U.O., Skalkos D., *Hypericum perforatum L.* extract – Novel photosensitizer against human bladder cancer cells, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 84 (1), 64-69 (2006).
- Steen, E., Terry, B.M., Rivera, EJ, Cannon, J.L., Neely, T.R., Tavares, R., Xu, X.J., Wands, J.R., De La Monte, S.M., Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes?, *J. Alzheimers. Dis.*, 7 (1), 63-80 (2005).
- Stefanovic, V., Antic, S., Plasma cell membrane glycoprotein 1 (PC-1): a marker of insulin resistance in obesity, uremia and *diabetes mellitus*, *Clin Lab.*, 50 (5-6), 271-278 (2004).
- Steger, R.W., Kienast, S.G., Effect of continuous versus delayed insulin replacement on sex behavior and neuroendocrine function in diabetic male rats, *Diabetes*, 39 (8), 942-948 (1990).
- Steiner, D.F., Tager, H.S., Chan, S.J., Nanjo, K., Sanke, T., Rubenstein, A.H., Lessons learned from molecular biology of insulin-gene mutations, *Diabetes Care*, 13 (6), 600-609 (1990).
- Stevinson, C., Ernst, E., Can St. John's wort trigger psychoses?, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 42 (9), 473-480 (2004).
- Stevinson, C., Ernst, E., *Hypericum* for depression. An update of the clinical evidence, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 9 (6), 501-505 (1999).
- Stoffers, D.A., Ferrer, J., Clarke, W.L., Habener, J.F., Early-onset type-II *diabetes mellitus* (MODY4) linked to IPF1, *Nat. Genet.*, 17 (2), 138-139 (1997).

- Strachan, M.W., Deary, I.J., Ewing, F.M., Frier, B.M., Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies, *Diabetes Care*, 20 (3), 438–445 (1997).
- Suda, T., Tozawa, F., Yamada, M., Ushiyama, T., Tomori, N., Sumitomo, T., Nakagami, Y., Demura, H., Shizume, K., Insulin-induced hypoglycemia increases corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid levels in rat hypothalamus, *Endocrinology*, 123 (3), 1371-1375 (1988).
- Sugimoto, K., Murakawa, Y., Sima, A.A.F., Diabetic neuropathy - A continuing enigma, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 16 (6), 408-433 (2000).
- Sugimoto, K., Murakawa, Y., Zhang, W., Xu, G., Sima, A.A.F., Insulin receptor in rat peripheral nerve: its localization and alternatively spliced isoforms, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 16 (5), 354-363 (2000b).
- Sugimoto, K., Ohmori, M., Tsuruoka, S., Nishiki, K., Kawaguchi, A., Harada, K., Arakawa, M., Sakamoto, K., Masada, M., Miyamori, I., Fujimura, A., Differential effects of St. John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 70 (6), 518-524 (2001).
- Sullivan, J.M., Alousi, S.S., Hikade, K.R., Bahu, N.J., Rafols, J.A., Krause, G.S., White, B.C., Insulin induces dephosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 alpha and restores protein synthesis in vulnerable hippocampal neurons after transient brain ischemia, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 19 (9), 1010–1019 (1999).
- Sumiyoshi, T., Ichikawa, J., Meltzer, H.Y., The effect of streptozotocin-induced diabetes on dopamine[2], serotonin[1A] and serotonin[2A] receptors in the rat brain, *Neuropsychopharmacology*, 16 (3), 183-190 (1997).
- Sun, X.J., Rothenberg, P., Kahn, C., Backer, J., Araki, E., Wilden, P., Cahill, D., Goldstein, B., White, M., Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein, *Nature*, 352 (6330), 73–77 (1991).
- Susswein, A.J., Katzoff, A., Miller, N., Hurwitz, I., Nitric oxide and memory, *Neuroscientist.*, 10 (2), 153-162 (2004).
- Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S., Wagner, H., Inhibition of monoamine oxidase by hypericin, *Planta Med.*, 50 (3), 272-274 (1984).
- 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).
- Şimşek, E., Karabay, M., Kocabay, K., Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocukluklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri, *Türk Ped. Arş.*, 38 (4), 216-222 (2003).
- Tager, H.S., Lilly lecture 1983. Abnormal products of the human insulin gene, *Diabetes*, 33 (7), 693-699 (1984).

- Tanaka, M., Sawada, M., Yoshida, S., Hanaoka, F., Marunouchi, T., Insulin prevents apoptosis of external granular layer neurons in rat cerebellar slice cultures, *Neurosci. Lett.*, 199 (1), 37–40 (1995).
- Tang, F., Yan, C., Li, F., Wu, S., Yu, Y., Gao, Y., Jin, X., Tian, Y., Shen, X., Protective effects of insulin on polychlorinated biphenyls-induced disruption of actin cytoskeleton in hippocampal neurons, *Environ. Toxicol.*, 22 (2), 152-158 (2007).
- Tannergren, C., Engman, H., Knutson, L., Hedeland, M., Bondesson, U., Lennernas, H., St. John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75 (4), 298-309 (2004).
- Tao, R., Ma, Z., Auerbach, S.B., Differential regulation of 5-hydroxytryptamine release by GABAA and GABAB receptors in midbrain raphe nuclei and forebrain of rats, *Br. J. Pharmacol.*, 119 (7), 1375-1384 (1996).
- Tarui, S., Yamada, K., Hanafusa, T., Animal models utilized in the research of *diabetes mellitus* - with special reference to insulinitis - associated diabetes, *Prog. Clin. Biol. Res.*, 229, 211-223 (1987).
- Taylor, L.H., Kobak, K.A., An open-label trial of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 61 (8), 575–578 (2000).
- Taylor, S.I., Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene, *Diabetes*, 41 (11), 1473–1490 (1992).
- Tchen, P.H., Fu, C.C., Chiu, H.C., Motor-evoked potentials in *diabetes mellitus*, *J. Formos. Med. Assoc.*, 91 (1), 20-23 (1992).
- Thiede, H.M., Walper, A., Inhibition of MAO and COMT by *hypericum* extracts and hypericin, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 7 (Suppl. 1), 54–56 (1994).
- Thorens, B., Sarkar, H.K., Kaback, H.R., Lodish, H.F., Cloning and functional expression in bacteria of a novel glucose transporter present in liver, intestine, kidney, and beta-pancreatic islet cells, *Cell*, 55 (2), 281–290 (1988).
- Thorre, K., Chaouloff, F., Sarre, S., Meeusen, R., Ebinger, G., Michotte, Y., Differential effects of restraint stress on hippocampal 5-HT metabolism and extracellular levels of 5-HT in streptozotocin-diabetic rats, *Brain Res.*, 772 (1-2), 209-216 (1997).
- Thye-Ronn, P., Sindrup, S.H., Arendt-Nielsen, L., Brennum, J., Hother-Nielsen, O., Beck-Nielsen, H., Effect of short-term hyperglycemia per se on nociceptive and non-nociceptive thresholds, *Pain*, 56 (1), 43-49 (1994).
- Tomlinson, D.R., Fernyhough, P., Diemel, L.T., Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factors, *Diabetes*, 46 (Suppl. 2), 43-49 (1997).
- Tomlinson, K.C., Gardiner, S.M., Hebden, R.A., Bennett, J., Functional consequences of streptozotocin induced *diabetes mellitus*, with particular reference to the cardiovascular system, *Pharmacol. Rev.*, 44 (1), 103–150 (1992).

- Tork, I., Raphe nuclei and serotonin containing systems, In: The Rat Nervous System, Paxinos, G. (Ed.), Academic Press, Sydney, 43-78 (1985).
- Traynor, N.J., Beattie, P.E., Ibbotson, S.H., Moseley, H., Ferguson, J., Woods, J.A., Photogenotoxicity of hypericin in HaCaT keratinocytes: implications for St. John's Wort supplements and high dose UVA-1 therapy, *Toxicol. Lett.*, 158 (3), 220-224 (2005).
- Trimarchi, G.R., Squadrito, F., Magri, V., Tentile, R., Costa, G., Caputi, A.P., Cerebral GABAergic control of arterial blood pressure and heart rate in diabetic rats, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 58 (3), 307-321 (1987).
- Tripathi, B.K., Srivastava, A.K., *Diabetes mellitus: Complications and therapeutics*, *Med. Sci. Monit.*, 12 (7), 130-147 (2006).
- Trofimiuk, E., Walesiuk, A., Braszko, J.J., St John's wort (*Hypericum perforatum*) diminishes cognitive impairment caused by the chronic restraint stress in rats, *Pharmacol. Res.*, 51 (3), 239-246 (2005).
- Trofimiuk, E., Walesiuk, A., Braszko, J.J., St John's wort (*Hypericum perforatum*) counteracts deleterious effects of the chronic restraint stress on recall in rats, *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)*, 66 (2), 129-138 (2006).
- Troger, J., Humpel, C., Kremser, B., Kralinger, M., Teuchner, B., Kunze, C., Philipp, W., Kieselbach, G., The effect of streptozotocin-induced *diabetes mellitus* on substance P and calcitonin gene-related peptide expression in the rat trigeminal ganglion, *Brain Res.*, 842 (1), 84-91 (1999).
- Trovato, A., Raneri, E., Kouladis, M., Tzakou, O., Taviano, M.F., Galati, E.M., Anti-inflammatory and analgesic activity of *Hypericum empetrifolium Willd. (Guttiferae)*, *Farmaco*, 56 (5-7), 455-457 (2001).
- 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).
- Trulson, M.E., Himmel, C.D., Effects of insulin and streptozotocin-induced diabetes on brain norepinephrine metabolism in rats, *J. Neurochem.*, 44 (6), 1873-1876 (1985).
- Trulson, M.E., Jacoby, J.H., MacKenzie, R.G., Streptozotocin-induced diabetes reduces brain serotonin synthesis in rats, *J. Neurochem.*, 46 (4), 1068-1072 (1986).
- Tsakiridis, T., McDowell, H.E., Walker, T., Downes, C.P., Hundal, H.S., Vraucic, M., Klip, A., Multiple roles of phosphatidylinositol 3-kinase in regulation of glucose transport, amino acid transport, and glucose transporters in L-6 skeletal muscle cells, *Endocrinology*, 136 (10), 4315-4322 (1995).
- Tschop, M., Smiley, D.L., Heiman, M.L., Ghrelin induces adiposity in rodents, *Nature*, 407 (6806), 908-913 (2000).
- Tsokos, G.C., Gorden, P., Antonovych, T., Wilson, C.B., Balow, J.E., Lupus nephritis and other autoimmune features in patients with *diabetes mellitus* due to autoantibody to insulin receptors, *Ann. Intern. Med.*, 102 (2), 176-181 (1985).

- Turner, R.C., McCarthy, S.T., Holman, R.R., Harris, E., Beta-cell function improved by supplementing basal insulin secretion in mild diabetes, *Br. Med. J.*, 1 (6022), 1252–1254 (1976).
- Uberall, M.A., Renner, C., Edl, S., Parzinger, E., Wenzel, D., VEP and ERP abnormalities in children and adolescents with prepubertal onset of insulin-dependent *diabetes mellitus*, *Neuropediatrics*, 27 (2), 88–93 (1996).
- Uebelhack, R., Blohmer, J.U., Graubaum, H.J., Busch, R., Gruenwald, J., Wernecke, K.D., Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial, *Obstet. Gynecol.*, 107 (2), 247-255 (2006).
- Uehara, K., Yamagishi, S., Otsuki, S., Chin, S., Yagihashi, S., Effects of polyol pathway hyperactivity on protein kinase C activity, nociceptive peptide expression, and neuronal structure in dorsal root ganglia in diabetic mice, *Diabetes*, 53 (12), 3239-3247 (2004).
- Ueno, Y., Koike, H., Nakamura, Y., Ochi, Y., Annoh, S., Nishio, S., Effects of beraprost sodium, a prostacyclin analogue, on diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats, *Jpn. J. Pharmacol.*, 70 (2), 177–182 (1996).
- Ukai, M., Maeda, H., Nanya, Y., Kameyama, T., Matsuno, K., Beneficial effects of acute and repeated administrations of sigma receptor agonists on behavioral despair in mice exposed to tail suspension, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 61 (3), 247-252 (1998).
- Ullrich, A., Bell, J.R., Chen, E.Y., Herrera, R., Petruzzelli, L.M., Dull, T.J., Gray, A., Coussens, L., Liao, Y.C., Tsubokawa, M., Mason, A., Seeburg, P.H., Grunfeld, C., Rosen, O.M., Ramachandran, J., Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes, *Nature*, 313 (6005), 756-761 (1985).
- Ullrich, A., Schlessinger, J., Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity, *Cell*, 61 (2), 203-212 (1990).
- Umpierrez, G.E., Casals, M.M.C., Gebhardt, S.S.P., Mixon, P.S., Clark, W.S., Phillips, L.S., Diabetic ketoacidosis in obese African–Americans, *Diabetes*, 44 (7), 790–795 (1995).
- Unger, J., McNeill, T. H., Moxley, R. T., White, M., Moss, A., Livingston, J. N. Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain, *Neuroscience*, 31 (1), 143-157 (1989).
- Unger, J.W., Betz, M., Insulin receptors and signal transduction proteins in the hypothalamo-hypophyseal system: a review on morphological findings and functional implications, *Histol. Histopathol.*, 13 (4), 1215–1224 (1998).
- Unger, J.W., Klitzsch, T., Pera, S., Reiter, R., Nerve growth factor (NGF) and diabetic neuropathy in the rat: morphological investigations of the sural nerve, dorsal root ganglion, and spinal cord, *Exp. Neurol.*, 153 (1), 23-34 (1998).
- United States Pharmacopoeia, St. John's Wort and Powdered St. John's Wort. United States Pharmacopoeia 24-National Formulary 19. Rockville, MD: United States Pharmacopoeia Convention, 1999.

- Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Hotamisligil, G.S., Functional analysis of TNF receptors in TNF- α mediated insulin resistance in genetic obese, *Endocrinology*, 139 (12), 4832-4837 (1998).
- Uzbay, I.T., Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi, *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 7 (4), 3-11 (2004).
- Uzbay, I.T., Coşkun, I., Kayır, H., Öztürk, N., Öztürk, Y., Extract of *Hypericum perforatum* blocks caffeine-induced locomotor activity in mice: a possible role of nitric oxide, *Phytother. Res.*, 21 (5), 415-419 (2007).
- Uzbay, I.T., Coşkun, I., Öztürk, N., Öztürk, Y., Effects of St John's Wort on ethanol withdrawal syndrome in rats, *The World Journal of Biological Psychiatry*, V.6 (suppl. 1), World Federation of Societies of Biological Psychiatry 8th World Congress of Biological Psychiatry, 28 June-3 July, Vienna, 311 (2005a).
- Uzbay, I.T., Kayır, H., Coşkun, I., Öztürk, N., Öztürk, Y., St John's Wort blocks nicotine-induced locomotor activity in mice, *The World Journal of Biological Psychiatry*, V.6 (suppl. 1), World Federation of Societies of Biological Psychiatry 8th World Congress of Biological Psychiatry, 28 June-3 July, Vienna, Austria, 310 (2005b).
- Vacher, C.M., Hardin-Pouzet, H., Steinbusch, H.W., Calas, A., De Vente, J., The effects of nitric oxide on magnocellular neurons could involve multiple indirect cyclic GMP-dependent pathways, *Eur. J. Neurosci.*, 17 (3), 455-466 (2003).
- Vacher, C.M., Philippe, F., Christophe, C., Andre, C., Helene, H.P., Activation by serotonin and noradrenaline of vasopressin and oxytocin expression in the mouse paraventricular and supraoptic nuclei, *J. Neurosci.*, 22 (5), 1513-1522 (2002).
- Vale, T., Tuomilehto, J., Eriksson, J., Epidemiology of NIDDM in Europeans, In: *International Textbook of Diabetes mellitus*, K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. De Fronzo (Eds.), John Wiley, Inc., Chichester, 125-142 (1997).
- Valverde, O., Mico, J.A., Maldonado, R., Mellado, M., Gibert-Rahola, J., Participation of opioid and monoaminergic mechanisms on the antinociceptive effect induced by tricyclic antidepressants in two behavioural pain tests in mice, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 18 (6), 1073-1092 (1994).
- Van Dam, P.S., Bravenboer, B., Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetic neuropathy, *Neurosci. Res. Commun.*, 21, 41-48 (1997).
- Van Den Ouweland, J.M., Lemkes, H.H., Trembath, R.C., Ross, R., Velho, G., Cohen, D., Froguel, P., Maassen, J.A. Maternally inherited diabetes and deafness is a distinct subtype of diabetes and associates with a single point mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene, *Diabetes*, 43 (6), 746-751 (1994).
- Van Der Heide, L.P., Kamal, A., Artola, A., Gispen, W.H., Ramakers, G.M., Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-D-aspartate receptor and phosphatidylinositol-3-kinase dependent manner, *J. Neurochem.*, 94 (4), 1158-1166 (2005).
- Van Der Heide, L.P., Ramakers, G.M., Smidt, M.P., Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive, *Prog. Neurobiol.*, 79 (4), 205-221 (2006).

- Van Der Vorm, E.R., Kuipers, A., Kielkopf-Renner, S., Krans, H.M., Moller, W., Maassen, J.A., A mutation in the insulin receptor that impairs proreceptor processing but not insulin binding, *J. Biol. Chem.*, 269 (19), 14297-14302 (1994).
- Van Houten, M., Posner, B.I., Circumventricular organs: receptors and mediators of direct peptide hormone action on brain, *Adv. Metab. Disorders*, 10, 269-289 (1983).
- Van Houten, M., Posner, B.I., Kopriwa, B.M., Brawer, J.H., Insulin binding sites in the rat brain: in vivo localization to the circumventricular organs by quantitative autoradiography, *Endocrinology*, 105 (3), 666-673 (1979).
- 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 Praag, H., Schinder, A.F., Christie, B.R., Toni, N., Palmer, T.D., Gage, F.H., Functional neurogenesis in the adult hippocampus, *Nature*, 415 (6875), 1030-1034 (2002).
- Vandenbogaerde, A., Zanolli, P., Puia, G., Truzzi, C., Kamuhabwa, A., De Witte P, Merlevede, W., Baraldi, M., Evidence that total extract of *Hypericum perforatum* affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 65 (4), 627– 633 (2000).
- Vandenbogaerde, A.L., Kamuhabwa, A., Delaey, E., Himpens, B.E., Merlevede, W.J., De Witte, P.A., Photocytotoxic effect of pseudohypericin versus hypericin, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 45 (2-3), 87-94 (1998).
- Vandermaelen, C.P., Aghajanian, G.K., Electrophysiological and pharmacological characterization of serotonergic dorsal raphe neurons recorded extracellularly and intracellularly in rat brain slices, *Brain Res.*, 289 (1-2), 109-119 (1983).
- Vanhems, E., Delbos, M., Girardie, J., Insulin and neuroparsin promote neurite outgrowth in cultured locust CNS, *Eur. J. Neurosci.*, 2 (9), 776-782 (1990).
- Vannucci, R.C., Vannucci, S.J., Hypoglycemic brain injury, *Semin. Neonatol.*, 6 (2), 147–155 (2001).
- Varma, S.D., Mizuno, A., Kinoshita, J.H., Diabetic cataracts and flavonoids, *Science*, 195 (4274), 205-206 (1977).
- Varsik, P., Kucera, P., Buranova, D., Balaz, M., Is the spinal cord lesion rare in *diabetes mellitus*? Somatosensory evoked potentials and central conduction time in *diabetes mellitus*, *Med. Sci. Monit.*, 7 (4), 712–715 (2001).
- Venault, P., Chapouthier, G., Prado de Carvalho, L., Rossier, J., Effects of convulsant ligands of the GABA-benzodiazepine receptor complex in conflict and learning tasks in mice, *Encephale.*, 18 (6), 655-660 (1992).
- Venkatraman, R., Singhi, S.C., Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome, *Indian J. Pediatr.*, 73 (1), 55-60 (2006).

- Verge, C.F., Stenger, D., Bonifacio, E., Colman, P.G., Pilcher, C., Bingley, P.J., Eisenbarth, G.S., Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop, *Diabetes*, 47 (12), 1857–1866 (1998).
- Verrotti, A., Lobefalo, L., Trotta, D., Della Loggia, G., Chiarelli, F., Luigi, C., Morgese, G., Gallenga, P., Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up, *Dev. Med. Child Neurol.*, 42 (4), 240–244 (2000).
- Viana, A.F., Do Rego, J.C., Munari, L., Dourmap, N., Heckler, A.P., Costa, T.D., Von Poser, G.L., Costentin, J., Rates, S.M., *Hypericum caprifoliatum* (Guttiferae) : a species native to South Brazil with antidepressant-like activity, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 20 (6), 507-514 (2006).
- Vilchis, C., Salceda, R., Effect of diabetes on levels and uptake of putative amino acid neurotransmitters in rat retina and retinal pigment epithelium, *Neurochem. Res.*, 21 (10), 1167-1171 (1996).
- Villafuerte, S., Burmeister, M., Untangling genetic networks of panic, phobia, fear and anxiety, *Genome Biol.*, 4 (8), 224 (2003).
- Vinik, A.I., Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy, *Am. J. Med.*, 107 (2), 17–26 (1999).
- Vinik, A.I., Holland, M.T., Le Beau, J.M., Liuzzi, F.J., Stansberry, K.B., Colen, L.B., Diabetic neuropathies, *Diabetes Care*, 15 (12), 1926–1975 (1992).
- Vionnet, N., Stoffel, M., Takeda, J., Yasuda, K., Bell, G.I., Zouali, H., Lesage, S., Velho, G., Iris, F., Passa P.H., Froguel, P.H., Cohen, D., Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes, *Nature*, 356 (6371), 721–722 (1992).
- Vitiello, B., *Hypericum perforatum* extracts as potential antidepressants, *J. Pharm. Pharmacol.*, 51 (5), 513–517 (1999).
- Vlassara, H., Brownlee, M., Cerami, A., Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats, *Diabetes*, 32 (7), 670-674 (1983).
- Vohora, S.B., Dandiya, P.C., Herbal analgesic drugs, *Fitoterapia*, 63 (3), 195-207 (1992).
- 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).

- Voll, C.L., Auer, R.N., Insulin attenuates ischemic brain damage independent of its hypoglycemic effect, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 11 (6), 1006–1014 (1991).
- Volz, H.P., Murck, H., Kasper, S., Moller, H.J., St. John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial, *Psychopharmacology*, 164 (3), 294-300 (2002).
- Vorbach, E.U., Arnoldt, K.H., Hubner, W.D., Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10, *Pharmacopsychiatry*, 30 (Suppl. 2), 81–85 (1997).
- Wagoner, P.K., Chen, C., Workley, J.F., Dukes, I.D., Oxford G.S., Amylin modulates β -cell glucose sensing via effects on stimulus-secretion coupling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 90 (19), 9145–9149 (1993).
- Waldbiling, R.J., LeRoith, D., Insulin receptor in the peripheral nervous system: a structural and functional analysis, *Brain Res.*, 409 (2), 215-220 (1987).
- Walker, L., Sirvent, T., Gibson, D., Vance, N., Regional differences in hypericin and pseudohypericin concentrations and five morphological traits among *Hypericum perforatum* plants in the northwestern United States, *Can. J. Bot.*, 79 (10), 1248-1255 (2001).
- Walker, M., Turnbull, D.M., Mitochondrial related diabetes: a clinical perspective, *Diabet Med.*, 14 (12), 1007–1009 (1997).
- Wall, P.M., Messier, C., Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 25 (3), 275-286 (2001).
- Wan, Q., Xiong, Z.G., Man, H.Y., Ackerley, C.A., Braunton, J., Lu, W.Y., Becker, L.E., MacDonald, J.F., Wang, Y.T., Recruitment of functional GABA(A) receptors to postsynaptic domains by insulin, *Nature*, 388 (6643), 686-690 (1997).
- Wang, C., Li, Y., Wible, B., Angelides, K.J., Ishii, D.N., Effects of insulin and insulin-like growth factors on neurofilament mRNA and tubulin mRNA content in human neuroblastoma SH-SY5Y cells, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 13 (4), 289-300 (1992).
- Wang, L.S., Zhou, G., Zhu, B., Wu, J., Wang, J.G., Abd El-Aty, A.M., Li, T., Liu, J., Yang, T.L., Wang, D., Zhong, X.Y., Zhou, H.H., St. John's wort induces both cytochrome P 450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75 (3), 191-197 (2004).
- Wang, P.W., Ketter, T.A., Clinical use of carbamazepine for bipolar disorders, *Expert Opin. Pharmacother.*, 6 (16), 2887-2902 (2005).
- Wang, X.L., Zhang, H.M., Chen, S.R., Pan, H.L., Altered synaptic input and GABA B receptor function in spinal superficial dorsal horn neurons in rats with diabetic neuropathy, *J. Physiol.*, 579 (3), 849-861 (2007).
- Wasada, T., Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), *Nippon Rinsho.*, 62 (6), 1175-1180 (2004).
- Watkins, P.J., ABC of Diabetes, B.M.J. Publishing Group, London, 1-3, 2003.

- Watson, G.S., Bernhardt, T., Reger, M.A., Cholerton, B.A., Baker, L.D., Peskind, E.R., Asthana, S., Plymate, S.R., Frolich, L., Craft, S., Insulin effects on CSF norepinephrine and cognition in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, 27 (1), 38-41 (2006).
- Watson, G.S., Craft, S., Insulin resistance, inflammation, and cognition in Alzheimer's Disease: lessons for multiple sclerosis, *J. Neurol. Sci.*, 245 (1-2), 21-33 (2006).
- Weber-Hamann, B., Gilles, M., Lederbogen, F., Heuser, I., Deuschle, M., Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine, *J. Clin. Psychiatry.*, 67 (12), 1856-1861 (2006).
- Weinzimer, S.A., Swan, K.L., Sikes, K.A., Ahern, J.H., Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes, *Pediatr. Diabetes*, 7 (Suppl. 4), 15-19 (2006).
- Weis, J., Dimpfel, W., Schroder, J.M., Nerve conduction changes and fine structural alterations of extra- and intrafusal muscle and nerve fibers in streptozotocin diabetic rats, *Muscle Nerve*, 18 (2), 175-184 (1995).
- Weiss, E., Brunner, H., Clerc, G., Guibert, M., Orofianna, B., Pagot, R., Robert, G., Thillez, D., Musch, B., Multicenter double-blind study of progabide in depressed patients, In: *GABA and Mood Disorders*, Bartholini, G., Lloyd, K.G. (Eds.), Raven Press, New York, 182-188, 1986.
- Wellman, P.J., Norepinephrine and the control of food intake, *Nutrition*, 16 (10), 837-842 (2000).
- Werther, G.A., Hogg, A., Oldfield, B.J., McKinley, M.J., Figdor, R., Allen, A.M., Mendelsohn, F.A., Localization and characterisation of insulin receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry, *Endocrinology*, 121 (4), 1562-1570 (1987).
- Wheatley, D., *Hypericum* in seasonal affective disorder (SAD), *Curr. Med. Res. Opin.*, 15 (1), 33-37 (1999).
- Wheatley, D., LI 160, an extract of St. John's wort versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients, a controlled 6 week clinical trial, *Pharmacopsychiatry*, 30 (Suppl. 2), 77-80 (1997).
- White, J.D., Olchovsky, D., Kershaw, M., Berelowitz, M., Increased hypothalamic content of preproneuropeptide-Y messenger ribonucleic acid in streptozotocin diabetic rats, *Endocrinology*, 126 (2), 765-772 (1990).
- White, M.F., Insulin signaling in health and disease, *Science*, 302 (5651), 1710-1711 (2003).
- White, M.F., The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action, *Mol. Cell. Biochem.*, 182 (1-2), 3-11 (1998).
- White, M.F., Kahn, C.R., The insulin signaling system, *J. Biol. Chem.*, 269 (1), 1-5 (1994).

- Whiteside, G.T., Harrison, J.E., Pearson, M.S., Chen, Z., Rotstheyn, Y., Turchin P.I., Pomonis, J.D., Mark, L., Walker, K., Brogle, K.C., DiPOA ([8-(3,3-Diphenyl-propyl)-4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-3-yl]-acetic Acid), a novel, systemically available, and peripherally restricted mu opioid agonist with antihyperalgesic activity: II. *In vivo* pharmacological characterization in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 310 (2), 793-799 (2004).
- Widy-Tyszkiewicz, E., Piechal, A., Joniec, I., Blecharz-Klin, K., Long term administration of *Hypericum perforatum* improves spatial learning and memory in the water maze, *Biol. Pharm. Bull.*, 25 (10), 1289-1294 (2002).
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care*, 27 (5), 1047-1053 (2004).
- Wilden, P.A., Kaha, C.R., Siddle, K., While, M.F., Insulin receptor kinase domain autophosphorylation regulates receptor enzymatic function, *J. Biol. Chem.*, 267 (23), 16660–16668 (1992).
- Wilhelm, K.P., Biel, S., Siegers, C.P., Role of flavonoids in controlling the phototoxicity of *Hypericum perforatum* extracts, *Phytomedicine*, 8 (4), 306–309 (2001).
- Williams, G., Steel, J.H., Cardoso, H., Ghattei, M.A., Lee, Y.C., Gill, I.S., Burrin, J.M., Polak, I.M., Bloom, S.R., Increased hypothalamic neurotensin Y concentrations in diabetic rats, *Diabetes*, 37 (6), 763-772 (1988).
- Williams, G., Gill, I.S., Lee, Y.C., Cardoso, H., Okpere, B.E., Bloom, S.R. Increased neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of the streptozotocin-induced diabetic rat, *Diabetes*, 38 (3), 321-327 (1989).
- Willis, J.A., Scott, R.S., Brown, L.J., Forbes, L.V., Schmidli, R.S., Zimmet, P.Z., MacKay, I.R., Rowley, M.J., Islet cell antibodies and antibodies against glutamic acid decarboxylase in newly diagnosed adult-onset *diabetes mellitus*, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 33 (2), 89–97 (1996).
- Willoughby, J.O., Jervois, P.M., Menadue, M.F., Blessing, W.W., Noradrenaline, by activation of alpha-1-adrenoreceptors in the region of the supraoptic nucleus, causes secretion of vasopressin in the anaesthetized rat, *Neuroendocrinology*, 45 (3), 219–226 (1987).
- Wing, R.R., Blair, E.H., Bononi, P., Marcus, M.D., Watanabe, R., Bergman, R.N., Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients, *Diabetes Care*, 17 (1), 30–36 (1994).
- Winkler, J., Thal, L.J., Gage, F.H., Fisher, L.J., Cholinergic strategies for Alzheimer's disease, *J. Mol. Med.*, 76 (8), 555–567 (1998).
- 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).

- Woelk, H., Burkhard, G., Grunwald, J., Benefits and risks of the *Hypericum* extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 7 (Suppl. 1), 34-38 (1994).
- Wolf, B.A., Colca, J.A., Turk, J., Florholmen, J., McDaniel, M.L., Regulation of Ca²⁺ homeostasis by islets endoplasmic reticulum and its role in insulin secretion, *Am. J. Physiol.*, 254 (2), 121-136 (1988).
- 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).
- Wonnemann, M., Singer, A., Müller, W.E., Inhibition of synaptosomal uptake of 3H-L-glutamate and 3H-GABA by hyperforin, a major constituent of St. John's wort: the role of amiloride sensitive sodium conductive pathways, *Neuropsychopharmacol*, 23 (2), 188-197 (2000).
- Wonnemann, M., Singer, A., Siebert, B., Müller, W.E., Evaluation of synaptosomal uptake inhibition of most relevant constituents of St. John's wort, *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), 148-151 (2001).
- Woods, S.C., Chavez, M., Park, C.R., Riedy, C., Kaiyala, K., Richardson, R.D., Figlewicz, D.P., Schwartz, M.W., Porte, D., Seeley, R.J., The evaluation of insulin as a metabolic signal influencing behavior via the brain, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 20 (1), 139-144 (1996).
- Woods, S.C., Seeley, R.J., Baskin, D.G., Schwartz, M.W., Insulin and the blood-brain barrier, *Curr. Pharm. Des.*, 9 (10), 795-800 (2003).
- Woods, S.C., Seeley, R.J., Porte, D.J., Schwartz, M., Signals that regulate food intake and energy homeostasis, *Science*, 280 (5368), 1378-1383 (1998).
- 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).
- World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Definition, Diagnosis and Classification of *Diabetes mellitus* and it's Copmlications, Geneva, Switzerland, 1-57, 1999.
- Worrall, G., Moulton, N., Briffett, E., Effect of type II *diabetes mellitus* on cognitive function, *J. Fam. Pract.*, 36 (6), 639-643 (1993).
- Wozniak, M., Rydzewski, B., Baker, S.P., Raizada, M.K., The cellular and physiological actions of insulin in the central nervous system, *Neurochem. Int.*, 22 (1), 1-10 (1993).
- Wright, C.W., Gott, M., Grayson, B., Smith, A.G., Sunter, A., Neill, J.C., Hana, M., Correlation of hyperforin content of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) extracts with their effects on alcohol drinking in C57Bl/6J mice: A preliminary study, *J. Psychopharmacol.*, 17 (4), 403-408 (2003).
- Wright, J.H., Jacisin, J.J., Radin, N.S., Bell, R.A., Glucose metabolism in unipolar depression, *Br. J. Psychiatry.*, 132, 386-393 (1978).

- Wu, C., Khan, S.A., Lange, A.J., Regulation of glycolysis-role of insulin, *Exp. Gerontol.*, 40 (11), 894-899 (2005).
- Wu, H.C., Chen, K.Y., Lee, W.Y., Lee, E.H., Antisense oligonucleotides to corticotropin-releasing factor impair memory retention and increase exploration in rats, *Neuroscience.*, 78 (1), 147-153 (1997).
- Wuarin-Bierman, L., Zahnd, G.R., Kaufmann, F., Burcklen, L., Adler, J., Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy, *Diabetologia*, 30 (8), 653–658 (1987).
- Wuarin, L., Namdev, R., Burns, J.G., Fei, Z.J., Ishii, D.N., Brain insulin-like growth factor-II mRNA content is reduced in insulin-dependent and non-insulin-dependent *diabetes mellitus*, *J. Neurochem.*, 67 (2), 742– 751 (1996).
- Xiong, X., Buekens, P., Vastardis, S., Pridjian, G., Periodontal disease and gestational *diabetes mellitus*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 195 (4), 1086-1089 (2006).
- Xu, L., Wei, C.E., Zhao, M.B., Wang, J.N., Tu, P.F., Liu, J.X., Experimental study of the total flavonoid in *Hypericum perforatum* on depression, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 30 (15), 1184-1188 (2005).
- Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E.M., Harris, T., Shorr, R.I., Tylavsky, F.A., Newman, A.B., The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline, *JAMA*, 292 (18), 2237-2242 (2004).
- Yager, J., Siegfried, S.L., Dimatteo, T.L., Use of alternative remedies by psychiatric patients: illustrative vignettes and a discussion of the issues, *Am. J. Psychiatry*, 156 (9), 1432 –1438 (1999).
- Yager, J.Y., Hypoglycemic injury to the immature brain, *Clin. Perinatol.*, 29 (4), 651–674 (2002).
- Yagihashi, S., Kamijo, M., Watanabe, K., Reduced myelinated fiber size correlates with loss of axonal neurofilaments in peripheral nerve of chronically streptozotocin diabetic rats, *Am. J. Pathol.* 136 (6), 1365-1373 (1990).
- Yagihashi, S., Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy, *Diabetes Metab. Rev.*, 11 (3), 193-225 (1995).
- Yamada, J., Sugimoto, Y., Ujikawa, M., Involvement of leptin in hypophagia induced by the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan (5-HTP) in mice, *Biol. Pharm. Bull.*, 29 (3), 557-559 (2006).
- Yamaguchi, Y., Flier, J.S., Yokota, A., Benecke, H., Backer, J.M., Moller, D.E., Functional properties of two naturally occurring isoforms of the human insulin receptor in Chinese hamster ovary cells, *Endocrinology*, 129 (4), 2058-2066 (1991).
- Yamato, T., Misumi, Y., Yamasaki, S., Kino, M., Aomine, M., *Diabetes mellitus* decreases hippocampal release of neurotransmitters: an in vivo microdialysis study of awake, freely moving rats, *Diabetes Nutr. Metab.*, 17 (3), 128-136 (2004).

- Yang, J.W., Raizada, M.K., Fellows, R.E. Effect of insulin on cultured rat brain cells: stimulation of ornithine decarboxylase activity, *J. Neuro. Chem.*, 36 (3), 1050-1057 (1981).
- Yarushkina, N., Bogdanov, A., Filaretova, L., Somatic pain sensitivity during formation and healing of acetic acid-induced gastric ulcers in conscious rats, *Auton. Neurosci.*, 126-127, 100-105 (2006).
- Yeşilada, E., Gürbüz, İ., Shibata, H., Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity, *J. Ethnopharmacol.*, 66 (3), 289-293 (1999).
- Yoshitake, T., Iizuka, R., Yoshitake, S., Weikop, P., Müller, W.E., Ogren, S.O., Kehr, J., *Hypericum perforatum* L (St John's wort) preferentially increases extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex, *Br. J. Pharmacol.*, 142 (3), 414-418 (2004).
- Young, E.A., Akana, S., Dallman, M.F., Decreased sensitivity to glucocorticoid fast feedback in chronically stressed rats, *Neuroendocrinology*, 51 (5), 536-542 (1990).
- Young, S.N., Shalchi, M., The effect of methionine and S-adenosylmethionine on S-adenosylmethionine levels in the rat brain, *J. Psychiatry Neurosci.*, 30 (1), 44-48 (2005).
- Yu, C., Chen, Y., Cline, G.W., Zhang, D., Zong, H., Wang, Y., Bergeron, R., Kim, J.K., Cushman, S.W., Cooney, G.J., Atcheson, B., White, M.F., Kraegen, E.F., Shulman, G.I., Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle, *J. Biol. Chem.*, 277 (52), 50230-50236 (2002).
- Yuzurihara, M., Ikarashi, Y., Ishige, A., Sasaki, H., Kuribara, H., Maruyama, Y., Effects of drugs acting as histamine releasers or histamine receptor blockers on an experimental anxiety model in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 67 (1), 145-150 (2000).
- Zanoli L.P., Rivasi M., Zavatti M., Brusiani F., Baraldi M., New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus*, *J. Ethnopharmacol.*, 102 (1), 102-106 (2005).
- Zanoli, P., Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort, *CNS Drug Rev.*, 10 (3), 203-218 (2004).
- Zeidel, M.L., Hammond, T.G., Wade, J.B., Tucker, J., Haris, H.W., Fate of antidiuretic hormone water channel proteins after retrieval from apical membrane, *Am. J. Physiol.*, 265 (3), 822-833 (1993).
- Zeng, G., Nystrom, F.H., Ravichandran, L.V., Cong, L.N., Kirby, M., Mostowski, H., Quon, M.J., Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells, *Circulation*, 101 (13), 1539-1545 (2000).

- Zhao, W.Q., Chen, H., Xu, H., Moore, E., Meiri, N., Quon, M.J., Alkon, D.L., Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats, *J. Biol. Chem.*, 274 (49), 34893-34902 (1999).
- Zhao, W.Q., Alkon, D.L., Role of insulin and insulin receptor in learning and memory, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 177 (1), 125–134 (2001).
- Zhao, W.Q., Chen, H., Quon, M.J., Alkon, D.L., Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory, *Eur. J. Pharmacol.*, 490 (1-3), 71-81 (2004).
- Zhuang, H.X., Snyder, C.K., Pu, S.F., Ishii, D.N., Insulin-like growth factors reverse or arrest diabetic neuropathy: effects on hyperalgesia and impaired nerve regeneration in rats, *Exp. Neurol.*, 140 (2), 198–205 (1996).
- Zhuang, H.X., Wuarin, L., Fei, Z.J., Ishii, D.N., Insulin-like growth factor (IGF) gene expression is reduced in neural tissues and liver from rats with non-insulin-dependent *diabetes mellitus*, and IGF treatment ameliorates diabetic neuropathy, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283 (1), 366-374 (1997).
- Zimmet, P.Z., Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest, *Diabetes Care*, 15 (2), 232–252 (1992).
- Zimmet, P.Z., Tuomi, T., Mackay, R., Rowley, M.J., Knowles, W., Cohen, M., Lang, D.A., Latent autoimmune *diabetes mellitus* in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency, *Diabetic Med.*, 11 (3), 299–303 (1994).
- Zwanzger, P., Rupprecht, R., Selective GABAergic treatment for panic? Investigations in experimental panic induction and panic disorder, *J. Psychiatry. Neurosci.*, 30 (3), 167-175 (2005).



ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 05.07.2007
TOPLANTI SAYISI : 01
DOSYA KAYIT NUMARASI : 01
KARAR NUMARASI : 01
ARAŞTIRMACILAR : Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK, Arş.Gör. Ö.Devrim CAN
HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI : Wistar Sıçan (her iki cins)

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK, Arş.Gör. Ö.Devrim CAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu .01/2007. kayıt numaralı ve “*Deneysel Diyabetin sıçanlarda oluşturduğu davranış değişimleri ve bu değişimler üzerine Hypericum perforatum L (sarı kantaron) bitki ekstrelerinin*” konulu çalışma; Deneysel Hayvanları Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

Prof. Dr .Kevser ERGİL (Başkan)

Prof. Dr. Kubilay UZUNER (Üye)

Doç. Dr. Emel ULUPINAR. (Üye)

Prof. Dr. Hasan V.GÜNEŞ (Üye)

Doç.Dr. Ömür ELÇİOĞLU (Üye)

KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Ünal ÖZELMAS (Üye)

Yrd.Doç.Dr.Engin YILDIRIM (Üye)

Vet. Hek. Sümmam DEMİRCİ (Üye)

Avukat Şükrü KIRDEMİR (Üye)

Vet. Hek. Refik ARTAN (Üye)