



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

VİLDAGLİPTİNİN DULOKSETİN İLE KOMBİNASYONUNUN
SIÇANLARDA OKSALİPLATİNLE OLUŞTURULAN
NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Mohammad Turdi HAMEDİ

Danışman
Doç.Dr. Zafer SEZER

Yüksek Lisans Tezi
Aralık 2021
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

VİLDAGLİPTİNİN DULOKSETİN İLE KOMBİNASYONUNUN
SIÇANLARDA OKSALİPLATİNLE OLUŞTURULAN
NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Mohammad Turdı HAMEDİ

Danışman
Doç.Dr. Zafer SEZER

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2021-10869 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Aralık 2021
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurullara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kurulların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Mohammad Turdi HAMEDİ

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Vildagliptinin Duloksetin ile Kombinasyonunun Sıçanlarda Oksaliplatinle Oluşturulan Nöropatik Ağrı Üzerine Etkisinin Araştırılması” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Mohammad Turdi HAMEDİ

Danışman
Doç.Dr. Zafer SEZER

Anabilim Dalı Başkanı
Doç.Dr. Zafer SEZER

Doç.Dr. Zafer SEZER danışmanlığında **Mohammad Turdi HAMEDİ** tarafından hazırlanan “**Vildagliptinin Duloksetin ile Kombinasyonunun Sıçanlarda Oksaliplatinle Oluşturulan Nöropatik Ağrı Üzerine Etkisinin Araştırılması**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

23/12/2021

Jüri

İmza

Danışman: Doç. Dr. Zafer SEZER

(Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı)

Üye: Doç.Dr. Ahmet ALTUN

(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı)

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet İNAL

(Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı)

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2021

Prof. Dr.

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez projesinin planlanması, yürütülmesi ve yazılması hususlarında göstermiş olduğu destek ve yardımlarından dolayı tez danışmanım Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Zafer SEZER'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca TYL-2021-10869 proje kodu ile tez projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve Birim Personeline, tez çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımcı olan Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Ahmet İNAL ve Dr. Öğr. Üyesi Gülay SEZER, histolojik çalışmamda yardımcı olan Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Arzu Hanım YAY ve çalışmalarım süresince birçok fedakârlıklar gösterip, yaşamımın her döneminde bana duydukları güven için aileme özellikle sevgili eşime ve yorulduğumda tatlı gülümsemeleri ile bana moral veren oğlum Yusuf'a en derin duygularla teşekkür ederim.

Mohammad Turdi HAMEDİ

Kayseri, Aralık 2021

VILDAGLIPTİNİN DULOKSETİN İLE KOMBİNASYONUNUN SIÇANLARDA OKSALİPLATİNLE OLUŞTURULAN NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mohammad Turdi HAMEDİ
Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Aralık 2021
Danışman: Doç. Dr. Zafer SEZER

ÖZET

Bu çalışmada sıçanlarda oluşturulan nöropatik ağrı modelinde vildagliptin-duloksetin kombinasyonunun etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 6-8 haftalık 200-250g ağırlığındaki erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Çalışmada hayvanlar her grupta 6 sıçan (n=6) olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki sıçanlar hariç tüm sıçanlara 4 hafta boyunca haftada iki kez intraperitoneal (i.p.) yoldan 4mg/kg oksaliplatin uygulanmıştır. oksaliplatin+vildagliptin grubundaki sıçanlara 10mg/kg vildagliptin, oksaliplatin+duloksetin grubundaki sıçanlara 30mg/kg duloksetin ve oksaliplatin+vildagliptin+duloksetin grubundaki sıçanlara vildagliptin 10mg/kg+ duloksetin 30mg/kg dozlarında oral yoldan haftada 5 kez 4 hafta boyunca uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı hacimde i.p. yoldan %5'lik glukoz solüsyonu enjekte edildi. Çalışmanın 0., 4., 11., 18. ve 25. günlerinde mekanik ağrı eşiği diğer deyişle mekanik allodininin gelişiminin tespiti Elektronik Von Frey Testi ile yapıldı. Periferik sinir liflerin yoğunluğu ve dejenerasyonu ise çalışma sonunda sıçanların ayak tabanından toplanan doku örneklerinde histolojik olarak incelendi. Elde edilen veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Oksaliplatinin sıçanlarda mekanik ağrı eşiğini düşürdüğü ve intraepidermal sinir lifi (IENF) sayısını azalttığı belirlenmiştir. Hem vildagliptin hem de duloksetin mekanik ağrı eşiği değerlerini yükselttiği ve IENF sayısını arttırdığı gözlemlenmiştir. Vildagliptin-duloksetin kombinasyonunun tek başına vildagliptin veya duloksetin uygulanan gruplara kıyasla ağrı eşiği değerlerini ve IENF sayısını daha fazla arttırdığı da saptanmıştır. Sonuç olarak, vildagliptin oksaliplatinin oluşturduğu nöropatik ağrıyı ve periferik sinir hasarını azalttığı görülmüştür. Vildagliptin duloksetin ile kombinasyonunda, duloksetinin mekanik ağrı eşiğini IENF artırdığı görülmüştür. Ancak IENF sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Duloksetin; Nöropatik ağrı; Oksaliplatin; Sıçan; Vildagliptin

INVESTIGATION THE EFFECTS OF VILDAGLIPTIN AND DULOXETINE COMBINATION ON OXALIPLATIN INDUCED NEUROPATHIC PAIN ON RATS

Mohammad Turdi HAMEDİ

Erciyes University, Graduate School of Healthy Sciences

Department of Medical Pharmacology

M.Sc. Thesis, December 2021

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Zafer SEZER

ABSTRACT

In this study, we aimed to investigate the effects of vildagliptin-duloxetine combination in the neuropathic pain model on rats. Male Sprague Dawley rats weighing 200-250g (6-8 weeks) were used in the study. The animals divided to 5 groups including 6 rats(n=6) in each group. Except the control group, all rats were received 4mg/kg oxaliplatin (i.p.) twice weekly for 4 weeks. Rats in the oxaliplatin+vildagliptin group were received 10mg/kg vildagliptin, in oxaliplatin+duloxetine group received 30mg/kg duloxetine and in oxaliplatin+vildagliptin+duloxetine group received 10mg/kg vildagliptin+30mg/kg duloxetine 5times weekly for 4 weeks. And control group was just received %5 glucose i.p twice weekly for 4 weeks. On the 0., 4., 11., 18. and 25. days of the study, development of mechanical allodynia was determined by Electronic Von Frey Test. Peripheral nerve density and degeneration were examined histologically in samples collected from the soles of the rats at the end of the study. The data were analyzed statistically by ANOVA. It was determined that oxaliplatin decreased the mechanical pain threshold and intraepidermal nerve fibers (IENF) in rats. Both vildagliptin and duloxetine increased mechanical pain threshold and the number of IENF values. Also it was observed that combination of vildagliptin with duloxetine increased pain threshold and IENF values compare with vildagliptin or duloxetine groups. In conclusion, it was observed that vildagliptin was decreased neuropathic pain and peripheral nerve damage in the oxaliplatin induced neuropathic pain model. Combination of vildagliptin with duloxetine increased mechanical pain threshold and IENF compare with duloxetine. But increasing the number of IENF was not significantly

Key Words: Duloxetine; Neuropathic pain; Oxaliplatin; Rat; Vildagliptin

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	I
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	II
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
KISALTMALAR	X
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Nöropatik Ağrı Sendromları ve Mekanizmaları	2
2.1.1. Ağrı Yolları	3
2.1.2. Nöropatik Ağrıda Periferik Mekanizmalar	6
2.1.3. Nöropatik Ağrıda Merkezi Mekanizmalar	8
2.2. DPP4 (DİPEPTİDİL-PEPTİDAZ 4) İNHİBİTÖRLERİ	11
2.2.1. VİLDAGLİPTİN	12
2.2.2. Vildagliptinin Farmakokinetik Özellikleri.....	13
2.2.3. Vildagliptinin İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	16
2.2.4. Vildagliptin Özel Hasta Popülasyonunda.....	16
2.2.5. Vildagliptinin Farmakodinamik Özellikleri.....	18
2.2.5.1. Etki Mekanizması.....	18
2.2.5.2. Vildagliptinin İncretin Hormonlara Etkisi.....	19
2.2.5.3. Vildagliptinin Glukoz Üzerine Etkisi.....	19
2.2.5.4. Vildagliptinin İnsülin ve β hücre Fonksiyonu Üzerine Etkisi.....	20

2.2.5.5. Vildagliptinin Glukagon ve α hücre İşlevi Üzerindeki Etkisi.....	20
2.2.5.6. Vildagliptinin Ekstrapankreatik Etkileri.....	21
2.2.5.7. Vildagliptinin Antihiperaljezik Etkileri.....	22
2.2.5.8. Vildagliptinin Nöronlar Üzerine Etkisi.....	22
2.3. DULOKSETİN.....	24
2.3.1. Farmakokinetik.....	24
2.3.2. Farmakodinami	25
2.3.3. Yan Etkileri Ve Etkileşimler.....	25
2.3.4. Klinik Kullanımı.....	27
2.4. OKSALİPLATİN.....	27
2.4.1. Farmakokinetik.....	27
2.4.2. Farmakodinami.....	28
2.4.2.1. Etki Mekanizması.....	28
2.4.4. İlaç Etkileşimleri.....	29
2.4.5. Toksisite.....	29
2.4.5.1. Nörotoksisite.....	29
2.4.5.2. Nefrotoksisite.....	29
2.4.5.3. Hematolojik Toksisite.....	29
2.4.5.4. Splenomegali.....	29
2.4.5.5. Retinopati.....	30
2.4.5.6. Pulmoner Toksisite.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Hayvan Materyali.....	31
3.2. İlaç Uygulanması.....	31
3.3. Mekanik Ağrı Eşiği Ölçümü.....	32
3.4. Histolojik İnceleme Yöntemi.....	34
3.4.1. UCHL1 İmmunohistokimya Boyama Metodu.....	34

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Sıçanlarda Kilo Değişimi.....	35
4.2. Elektronik Von Frey Test Bulguları.....	37
4.3. Histolojik Bulgular.....	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	47
6. KAYNAKLAR	51

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin Deaminaz
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İsoksazolepropionik Asit
ATP	: Adenozin Trifosfat
AUC	: Eğri Altı Alanı
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nöron Faktör
BMI	: Vücut Kütle İndeksi
c AMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CCI	: Kontrollü Kortikal Darbe Yaralanması
CCK	: Cholecystokinin
CI	: Güven Aralığı
DACH	: Diaminosikloheksan
DNA Adducts	: Karsinojen bir madde ile kovalent olarak bağlanan DNA parçası
DPP4	: Dipeptidil Peptidaz 4
DRG	: Dorsal Kök Ganliyon
EAA	: Eksitatör Amino Asit
EM1-2	: Endomorfın 1-2
ERK	: Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz
ESRD	: Son Evre Böbrek Hastalığı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIP	: Glukoz-Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid
GLP-1	: Glukagon Benzeri Polipeptit 1
IENF	: İntraepidermal Sinir Lifler
IGF1-2	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1-2
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
i.p	: İntraperitoneal

IVGTT	: İntravenöz Glukoz Tolerans Testi
MDD	: Majör Depresif Bozukluk
MRTs	: Ortalama Direnç Süresi
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NGF	: Sinif Büyüme Faktör
NMDA	: N-metill-D-aspartat
NPY	: Nöropeptit Y
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PACAP	: Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptit
PAF	: Primer Afferent Lifler
PI3K	: Fosfoinositid 3- Kinaz
PKA	: Protein Kinaz A
PKC	: Protein Kinaz C
PT	: Protrombin Zamanı
SNL	: Spinal Sinir Ligasyonu
SP	: P Maddesi
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
UGT	: Üridin Difosfat Glukuronosil Transferaz
5 FU	: 5 Florourasil

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1.1.	Periferik sinir hasarı kaynaklı nöropatik ağrı sendromları	3
Tablo 2.2.2.1.	Sağlıklı bireylerde vildagliptinin oral/i.v farmakokinetik parametreleri.....	14
Tablo 3.2.1.	Gruplarda uygulanan ilaçlar ve dozları	32
Tablo 4.1.1.	Sıçanların çalışma boyunca kilo ortalaması.....	35
Tablo 4.2.1.	Çalışma boyunca elektronik von frey test cihazı ile elde edilen mekanik ağrı eşik değerleri.....	42
Tablo 4.3.1.	Sıçanların ayak tabanı örneklerinden elde edilen veriler.....	44
Şekil 2.1.	Ağrı yolları	5
Şekil 2.2.1.	Vildagliptinin etki mekanizması.....	11
Şekil 2.2.5.8.1.	GLP-1'in nöronlarda etki mekanizması.....	23
Şekil 3.3.1.	Elektronik Von Frey Cihazı ve Pleksiglas Kafesler	33
Şekil 3.3.2.	Mekanik ağrı eşik ölçümü	33
Şekil 4.1.1.	Gruplardaki sıçanların ağırlıkları.....	36
Şekil 4.2.1.	İlaç uygulamadan önce mekanik ağrı eşik değerleri.....	37
Şekil 4.2.2.	Grupların 4.gün mekanik ağrı eşik değerleri	38
Şekil 4.2.3.	Grupların 11.gün mekanik ağrı eşik değerleri	39
Şekil 4.2.4.	Grupların 18. gün mekanik ağrı eşik değerleri	40
Şekil 4.2.5.	Grupların 25. gün mekanik ağrı eşik değerleri	41
Şekil 4.2.6.	Tüm gruplarda çalışma boyunca mekanik ağrı eşik değerleri	43
Şekil 4.3. 1.	Sıçanların ayak tabanı örneklerinden Olympus BX51 floresan mikroskopu ve DP71 görüntüleme sistemi ile elde edilen görüntüler.....	45
Şekil 4.3.2.	Sıçanların ayak tabanı örneklerinden Olympus BX51 floresan mikroskopu ve DP71 görüntüleme sistemi ile elde edilen IENF değerleri.....	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropatik ağrı, somatosensöriyel sistemin doku hasarı veya hastalığı sonucu oluşmuş ağrı türüdür. Merkezi ve periferik bozuklukların önemli oranını kapsayan geniş bir ağrı sendromlarını göstermektedir. Klinik açıdan, nöropatik ağrı sendromları pozitif fenomen ve negatif fenomen olarak karakterize edilmektedir. Genel olarak nöropatik ağrı yanıcı, bıçak saplanması, elektrik çarpması, zonklayıcı, batıcı, sızlayıcı şeklindeki ağrılardır. Bununla birlikte parestezi, disestezi, hiperaljezi, allodini ve hiperpati görülebilmektedir. Periferik ağrılı diyabetik nöropati (PPDN), kemoterapiye bağlı periferik nöropati (CINP), travmatik, post herpetik, invazif ve kalıtsal nöropati en yaygın nöropatiler olarak öne çıkmaktadır (Bouhass, 2018). Tüm kronik ağrıların yaklaşık %20-25'ini nöropatik ağrılar oluşturmaktadır. Uluslararası diyabet federasyonunun 2019 raporuna göre sadece Türkiye'de diyabet hastalarının %14.9'unda nöropati gelişmektedir. Ayrıca kemoterapiye bağlı nöropati de klinik açıdan ciddi sorun oluşturmaktadır. Sisplatin, oksaliplatin, paklitaksel, bortezomib gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar CINP'ye neden olmaktadır (Chales L, 2020). Bazen kemoterapiye bağlı oluşan şiddetli akut nöropati, ilacın dozunun azaltılmasını veya kesilmesini gerektirebilmektedir (Serten ve ark, 2014). Bu durum kanser hastaların kemoterapi tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu nedenlerle nöropatiyi önlemek ve tedavi etmek klinik açısından büyük önem arz etmektedir. Nöropatik ağrı yönetimi kolay değildir. Çok yönlü bir tedavi yaklaşımı gerektirmektedir. Günümüzde nöropatik ağrı tedavisinde duloksetin, amitriptilin gibi antidepresanlar, pregabalin, gabapentin, karbamazepin gibi antiepileptikler, opioidler ve tapentadol gibi opioid benzeri ilaçlar veya kombinasyonları kullanılmaktadır. Yeni çalışmalara göre tip 2 diyabet tedavisi için geliştirilen dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri de nöropatik ağrıda etkili alternatif olabileceği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte DPP 4 inhibitörü vildagliptinin ve duloksetin ile kombinasyonunun diyabetik olmayan nöropatide etkisi ile ilgili yayınlanmış çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda sıçanlarda oksaliplatin ile oluşturduğumuz nöropatik ağrı modelinde, vildagliptin tek başına veya duloksetin ile kombinasyonunun etkililiğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Nöropatik ağrı, sinir sistemini tutan hastalıklardan veya yaralanmalardan kaynaklanmaktadır. Pek çok kronik koşullar içeren bu durum, nüfusun %1-8'ni etkileyebilmektedir (Gilron ve akr, 2015). Uluslararası Ağrı Çalışma Derneğine (IASP) göre nöropatik ağrı, bir lezyonun neden olduğu veya somatosensöriyel sinir sistemin hastalığından dolayı oluşmuş bir ağrı şeklindedir (Meacam ve ark, 2017). Bu sinir hasarı genellikle başlangıçta ağrılıdır. Bununla birlikte kronik nöropatik ağrılarda sinir sistemi ve modülatörleri dâhil birden fazla mekanizmalarla hasara karşı yanıt vererek dengesiz bir duyu sistemine neden olmaktadır. Bundan dolayı duyu inputları yanlış okumakta ve kendiliğinden acı verici duygular oluşturmaktadır. Nöropatik ağrının yeterince etkili ve spesifik bir tedavisi olmayıp bununla birlikte mevcut tedavilerin yan etkileri de göz önüne alınmalıdır. Örneğin nöropatik ağrılı hastalar opioidler ile tedavi edildiğinde hayatı tehdit eden yan etkiler oluşabilir. Bu kritik olumsuz yan etkileri en aza indirmek için nöropatik ağrılı hastaların tedavisi için etkili, güvenilir ve özelleştirilmiş stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Kronik nöropatik ağrıların mekanizmalarının karmaşık olması bu ağrıların tedavisini zorlaştırabilmektedir. Klinisyenler tarafından bu hastalar için kesin tedavi stratejileri belirlenmeden önce, ağrıyı etkileyebilecek temel hedeflerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla burada nöropatik ağrının periferik ve merkezi mekanizmaları her yönüyle ele alınmıştır.

2.1. Nöropatik Ağrı Sendromları ve Mekanizmaları

Nöropatik ağrı sendromu iki genel gruba ayrılmaktadır. Birinci merkezi bir lezyon veya hastalık kaynaklı sendromlar ikinci periferik bir lezyon veya hastalık kaynaklı sendromlar. Merkezi nöropatik ağrı; örneğin inme sonrası merkezi ağrı (CPSP). Tablo 2.1.1'de periferik sinir sisteminin hasarından kaynaklanan yaygın nöropatik ağrıların sendromları genel etiyolojiye göre özetlenmiştir. Bu koşullara göre mekanik, kimyasal, enfeksiyon dahil pek çok nedenler periferik sinirlerde hasara yol açabilmektedir. Periferik nöropatik ağrılar ortak patofizyolojik mekanizmalara sahip olma olasılığından dolayı benzer stratejilerle tedavi edilebilmektedir (Bouhassira ve ark, 2005).

Tablo 2.1.1. Periferik sinir hasarı kaynaklı yaygın nöropatik ağrı sendromları

Etiyoloji	Yaygın Sendromlar
Toksik	Kemoterapiye bağlı periferik nöropati(CIPN), alkolik nöropati
Travmatik	Kompleks bölgesel ağrı sendromu Tip 2, hayali uzuv ağrısı/fantom ağrısı, ameliyat sonrası travmatik nöropati
İskemik/Metabolik	Periferik ağrılı diyabetik nöropati(PPDN), B12 vitamin eksikliği
Enfeksiyon/ Enflamatuvar	Postherpetik nevralji(PHN), insan immün yetmezlik virüsü(HIV) ağrılı nöropati, kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati(CIDP)
İnvaziv/ sıkıştırıcı	Kanser ağrısı, ağrılı radikülopati, karpal tünel sendromu
Kalıtsal/Genetik	Charcot-Marie-Tooth hastalığı, eritromelalji

(Meacam ve ark, 2017).

Sinir hasarı sonrası, hem periferik nöronlarda hem de santral nöronlarda nöropatik ağrıların mekanizmalarını oluşturabilecek birçok patofizyolojik değişiklikler görülmektedir. Nöronların fonksiyonunda, kimyasında veya yapısındaki bir değişiklik, nöropatik ağrının değişmiş duyarlılık özelliklerinin temeli olarak bilinmektedir. Periferik sensitizasyon periferik nosiseptör üzerinde etki etmekte ve merkezi sensitizasyon ise farklı düzeylerde dorsal boynuzdan beyine kadar gerçekleşmektedir. Ek olarak, sinaptik ve duyuşal yollar arasındaki etkileşimlerde nöropatik mekanizmalara katkıda bulunmaktadır (Vranek, 2012).

2.1.1.Ağrı Yolları

Çevreden gelen duyuşal bilgiler, üç farklı primer duyuşal nöronlar (A β , A δ ve C lifleri) aracılığıyla merkezi sinir sistemine (omuriliğin dorsal boynuzuna) iletilmektedir. Primer duyuşal nöronlar; mekanik, kimyasal ve termal bilgileri elektriksel aktiviteye dönüştürebilmektedir. Primer nöronların her üçü de nosiseptif olmayan bilgileri çevreden merkeze iletebilmektedir. Ancak fizyolojik koşullarda sadece C lifi ve A δ lifi nosiseptif bilgileri çevreden omuriliğin dorsal boynuzuna iletebilmektedir. Normal şartlarda dokunma, titreşim ve basınç gibi zararsız mekanik uyarıların çevreden

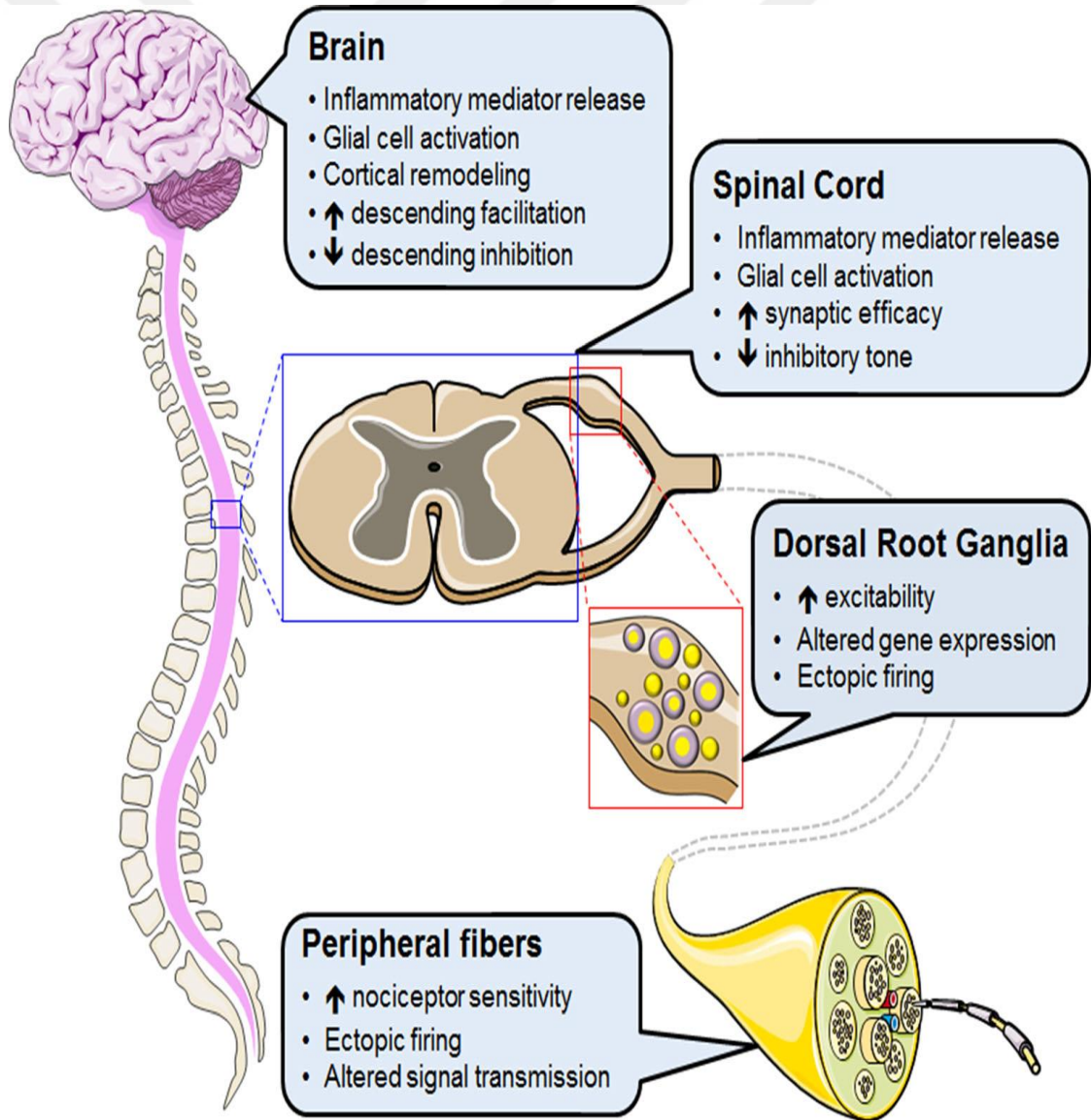
merkeze iletiminden A β lifler sorumludur. Bu duysal nöronlar dorsal boynuzun gri maddesinde üç tip ikincil derece nöronlarla birleşmektedir. İkincil nöronlar; ağrı yoluna dahil olmayan nosiseptif nöronlar, sadece C ve A δ liflerin aracılığıyla zararlı uyarıların yoğun olmasından dolayı aktive olan nöronlar ve geniş dinamik alan (WDR) nöronları kapsamaktadır. WDR nöronlar; mekanik, termal ve kimyasal uyarıların ardından hem C hem de A β ve özellikle de A δ liflerin aracılığıyla aksiyon potansiyele neden olmaktadır (Millan, 1999).

Omurilik boynuzunun gri maddesi 10 (I-X) laminaya bölünmüştür. A δ ve C lifleri sırasıyla lamina I (marjinal katman) ve lamina II'ye (substantia gelatinosa) projekte olmaktadır.    organlar, eklemler ve kaslardan gelen miyelinsiz nosiseptif WDR afferentler öncelikle lamina I ve V/IV'e projekte olmaktadır. A β liflerin aracılık ettiği nosiseptif olmayan bilgiler ise lamina III ve IV'e projekte olmaktadır. İkincil nöronlar sadece, nosiseptif bilgilerin supraspinal transmisyonundan sorumlu değil aynı zamanda dorsal boynuzda, primer afferent bilgilerin intralaminer transferinde, entegrasyonunda ve modülasyonunda da rol almaktadır.

Dorsal boynuzda ağrı sinyalinin modülasyonundan sorumlu nöronlar, eksitator ve inhibitör nöronlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Eksitator nöronlar, primer afferent nörondan gelen uyarıcı eylemleri (sinyalleri) supraspinal merkezlere iletmektedir. Buna karşılık inhibitör nöronlar nosiseptif bilgilerin akışını sınırlayarak önemli modilat r rol oynamaktadır. İntern ronların çoğu inhibitör nöronlardır. Bu nöronlar tonik inhibisyon durumu kronik şekilde koruyarak veya gelen ağrı sinyali ile tetiklenme sonucu aktifleşerek inhibitör hali almaktadır. Eksitator ve inhibitör nöronların dengesi, ağrı transmisyonun teorik temeli olarak bilinmektedir.

Dorsal boynuzda entegrasyonun ardından ağrı sinyaller, yükselen yol aracılığıyla talamusa iletilmektedir. Korteks yolunda sinyalin limbik devrelerle etkileşimi, nosiseptif bilgilerin alınması ve işlenmesinde önemli rol almaktadır. Dorsal boynuzda ağrı için bir kaç fonksiyonel yükselme yolu bilinmektedir. Ağrı için özel yükselen yol, ağrının boyutlarını ayrıntılı hissetmek için gerekli olan tractus spinothalamicus lateralis'tir. Spino-parabrachio-amigdaloid ve spino-parabrachio-hypothalamic diğer önemli yükselen spinal yollardır. Bu yollar otonom süreçlerde, korku, duysal hafıza ve davranışda ağrının duysal ve bilişsel boyutlarında rol almaktadır (Vranek, 2012).

Talamusun ventroposterolateral ve ventroposteromedial çekirdekleri, ağrının duyuşal ayrıt edici bileşenlerinin yoğunluğunu, yerini, süresini ve ağrı kalitesini entgre etmekte ve nosiseptif bilgiyi postsantral kortikal girusun ilk somatosensöriyel alanına transfer etmektedir. Ağrının duygusal - bilişsel bileşeni, ventromedüler çekirdeğin ve ventroposterioinferior çekirdeğin arka bölümlerinden çıkarak II. somatosensöriyel alana (lateral parietal kortekse), alt parietal kortekse, ön singulat kortekse, prefrontal kortekse ve insular kortekse geçmektedir. Somatosensöriyel kortikolimbik bağlantı ağrı hissi ve ağrı etkisinin entgrasyonu için büyük öneme sahiptir. Ayrıca bu sürece serebral yapıların ve çoklu talamokortikolimbik yolların sinir ağlarının karmaşık etkileşimi de dâhil olmaktadır (Borsook ve Becera, 2011).



Şekil 2.1.1.1. Ağrı yolları (Meacam ve ark, 2017)

2.1.2. Nöropatik Ağrıda Periferik Mekanizmalar

Periferik sinir hasarları farklı mekanizmalarla kronik nöropatik ağrıya yol açabilmektedir. Hasar lokal ise kronik nöropatik ağrıya neden olmaz. Ağrıyı taşıyan miyelinsiz C lifleri ve A δ liflerinin periferik ince uçlarında metabolik, toksik, ilaç, sitokin ve diğer inflamatuvar araçların oluşturduğu hasar sonucu gelişen lif yoğunluğu değişikliği ve nöron aşırı duyarlılığı, nöropatik ağrı gelişimini indüklemektedir. Akson boyunca travma, kompresyon, hipoksi, iltihaplanma, aşırı uyarılma ve kimyasal hasara bağlı yaralanmalar; liflerin dejenerasyonunu tetiklemektedir. Bu da ektopik ateşleme ve hatalı sinyal iletimine neden olmaktadır. Aksonal hasar ve sekellerine yanıt olarak satellit glia ve otonom nöronların, genel sayılarında ve dağılımında değişiklik görülmektedir (White ve ark, 2007).

Dorsal Kök Gangliyonunda (DRG) ve trigeminal gangliyonlarda birincil afferent hücre cisimleri; kimyasal, mekanik ve eksitotoksik hasarlara maruz kalabilmektedir. Bu da nöropatik ağrı durumlarında membran bileşimlerinde, sinaps özelliklerinde ve konumlarında uyumsuz değişikliklere neden olabilmektedir. Periferik sinir hasarının nöropatik ağrıya ilerlemesi, genetik yatkınlıklara ve kalıtsal koşullara bağlı olarak da artabilmektedir. Periferik sinir hasarının ardından oluşan uyumsuz mekanizmalar, periferik sinirlerden ikinci derece hedeflerine yanlış sinyal vermeye yol açmaktadır. Yanlış sinyaller hem transdüksiyon hem de iletimde çok faktörlü hatalara neden olabilmektedir (Sandkuhler, 2009).

Periferik sinir hasarına neden olan bir olay sonrası, periferik immün hücreleri; sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF α ve lösemi önleyici faktörleri) ve sinir büyüme faktörü (NGF) üretmektedir. NGF, tirozin kinaz reseptör A ile etkileşerek sinir hücresinin duyarlılığını değiştirir. Sitokinler, nosiseptif nöronları aktive ederek nöropatik ağrı oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Nitrit oksid de SSS'de hiperaljezi gelişiminde önemli rol almaktadır (Basbaum ve ark, 2009). Ek olarak, doğal özellikleri değişmiş nosiseptif reseptörler, hem kalsitonin geni ile ilişkili peptidler (CGRP) hem de P maddesi (SP) salıverir. Bu nöropeptidler, vazodilatasyon ve ekstrasvazasyonu tetiklemekte ve periferik immün hücrelerden inflamatuvar araçların salgısını düzenlemektedir. Normal şartlarda inaktif ve tepkisiz olan nosiseptörler bu araçlar vasıtasıyla, gelişmiş otomatik deşarj ile beraber duyarlılıkta artış göstermektedir (Sommer ve Kress, 2006).

Anormal elektriksel impulsların ve afferent inputların dorsal boynuzda iletiminden sorumlu iyon kanallarının yoğunluğu ve fonksiyonu sinir hasarının ardından değişmektedir. Nörotransmisyonunda önemli rol oynayan N tipi voltaj kapılı Ca^{+2} (NDCC) iyon kanalları, sinir ucu ektopik ateşleme ve nöronal aşırı uyarılma sonucu daha aktifleşmektedir. Bu tür kalsiyum kanalları nöropatik ağrının gelişiminde ve sürdürülmesinde önemli rol almaktadır. Bu nedenle de nöropatik ağrı tedavisinde birincil hedef olarak bilinmektedir. Sodyum kanalları yoluyla artan sinyalleşme sonucu elektriksel istikrarsızlık daha da artmaktadır. Voltaj kapılı Na kanallarının özel izoformları belirli ağrı türleri ile ilişkilendirilmektedir. Na iyon kanallarının tek izoformunun, nöropatik ağrı ile ilişkisi olmamasına rağmen, Nav1.7, Nav1.8 ve Nav1.9 izoformlarının periferik ekspresyonunun kombine blokajı nöropatik ağrıda yararlı olabilmektedir (Dib- Hajj ve ark, 2005). Kalıcı sodyum akımı ektopik aktivitenin oluşumundan sorumlu olarak bilinmektedir. Hiperpolarizasyonla aktive olan nükleotid kapılı iyon kanalları (HCN)1 ve 2 de nöropatik ağrılı hastalarda, duyuşal nöronlarda kendiliğinden ateşlemeyi sağlamaktadır. Voltaj kapılı potasyum iyon kanalları ise, sinir hasarı sonrası down regülasyona uğramaktadır. Bu bilgiler ışığında duyuşal nöronlardaki iyon kanalları, sinir hasarı sonrası ektopik aktivitenin anahtar yürütücüsü olarak düşünülmektedir (Tsantoulas ve McMahon, 2014).

Dorsal kök gangliyonlarında, nöronlar arası nonsinaptik etkileşimler meydana gelerek önceden olan nöronal aşırı duyarlılığı artırmaktadır. Aynı zamanda nöronların farklı sınıflarının ($A\delta$, C ve $A\beta$) arasında eşleşme sağlanmaktadır. Örneğin; C ve $A\beta$ liflerinin etkileşimi sonucu mekanik alodini oluşmaktadır. Ek olarak sinir hasarının ardından, $A\delta$ lifleri SP ve CGRP eksprese etmektedir. Bu değişim, zararsız stimülasyon sonrası anormal pronosiseptif eylemlere katkıda bulunmaktadır. Normalde SP ve CGRP; C ve $A\beta$ lifleri tarafından eksprese edilmektedir. $A\beta$ lifleri dorsal boynuzda, mekanik uyarı sonrası SP, CGRP ve beyin kaynaklı nöropatik faktör (BDNF) salgılayarak merkezi aşırı duyarlılık durumu oluşturmaktadır.

Periferik hasar sonrası, ciltte denerve alanlarda bozulmamış bitişik duyuşal aksonlardan yan liflerin gelişmeye başlaması mümkündür. Hasar görmüş primer afferent liflerin sinir uçları, nöronun oluşumu ile gelişmeye başlamaktadır. Bu lifler, fonksiyonel özellikleri değiştirilmiş periferik sinir liflerinin anormal şeklidir. Ayrıca nöropatik ağrıların sempatik sinir sistemi tutulumu da vardır. Miyelinli primer afferent lif hasarının ardından, dorsal

kök ganglionlar ve primer afferent lifler ile sempatik aksonların filizlenmesi oluşabilmektedir. Yeni bağlantılar dorsal kök ganglia hücrelerin ektopik aktivitesini değiştirmektedir. Ayrıca hasarlı ve hasarsız primer afferent lifler α adrenoreseptör eksprese etmeye başlamakta ve bu reseptörler, primer afferent lifleri sempatik inputlara karşı duyarlı hale getirmektedir (Vranken, 2012).

2.1.3. Nöropatik Ağrıda Merkezi Mekanizmalar

Tekrarlanan veya yeterince yoğun stimülasyon sonucu, spinal ve supraspinal nosiseptif yollar uyaranlara karşı duyarlı hale gelmektedir. Periferik nöropati de görüldüğü gibi, kalıcı nosiseptif input nedeniyle merkezi duyarlılaşmada da uyumsuzluk görülmektedir. IASP; merkezi duyarlılığı “SSS’in nosiseptif nöronların normal veya alt eşik afferent inputlarına karşı duyarlılığının artması” şeklinde tanımlamıştır. İkinci derece nöronların sinapsında artan duyarlılık, kalsiyum geçirgenliğinde, reseptörlerin aşırı ekspresyonu ve sinaps konumunda değişikliklere yol açabilmektedir. Ayrıca mikrogliya’nın hiperaktivasyonu da ağrıyı indükleyen faktörlerin salınımını tetikleyerek kronik nöropatik ağrı durumunu oluşturabilmektedir. Supraspinal bölgelerde oluşan dengesizlik de ağrı gelişimini artıran faktörlerdendir. Kortikal ve subkortikal plastisite de oluşan uyumsuzluk da gelen sinyalleri acı verici olarak yorumlanmasına katkıda bulunarak kronik ağrı geliştirmektedir (Meacham ve ark, 2017).

Normal şartlarda ağrılı uyaranlar, dorsal boynuzda A δ ve C nosiseptif liflerin terminallerinde glutamat gibi eksitator amino asitler (EAA), nörotrofinler (BDNF), SP, nörokinin A ve CGRP gibi peptidlerin salgılanmasına neden olmaktadır. BDNF tirozin kinaz B reseptörleri etkinleştirmektedir. SP ve nörokinin A sırasıyla nörokinin 1 ve 2 reseptörlerle etkileşerek dorsal boynuzun duyarlılığının indüksiyonuna katkıda bulunmaktadır. CGRP kalsiyumun girişini sağlayarak SP’nin metabolizmasını geciktirmekte ve SP, EAA’nın salınımını artırmaktadır. Eksitator amino asitler özellikle de glutamat, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit (AMPA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) gibi iyonotropik reseptörlerin alt tipleri ile ve kâinat, glutamat metabotropik reseptörlerin alt tipleri ile etkileşmektedir (Costigan ve ark, 2009).

Glutamat AMPA ile kıyasla NMDA reseptörlere karşı daha fazla afinite göstermektedir (Peirs ve ark, 2015). Temel koşullarda bu iyon kanal, voltaj bağımlı Mg⁺² kanalı gibi

intrakanal vasıtasıyla bloke edilmektedir. Zararlı bir uyarının ardından, glutamat salınımı postsinaptik AMPA reseptörü devreye sokarak (postsinaptik AMPA reseptörün devreye alınması Na ve Ca kanallarını açarak primer Na ve Ca iyonların girişini sağlar) bir kaç milli saniye süren ilk ve hızlı uyarıcı postsinaptik potansiyle neden olmaktadır. Daha sonra VDCC tetiklenerek fazla depolarizasyon meydana gelmektedir. Yoğun stimülasyon sonrası glutamat kümülatif depolarizasyona neden olmaktadır. Kümülatif depolarizasyon sonrası NMDA reseptöre bağımlı iyon kanalların açık kalma süresini uzatmaktadır. Bu süreçte glutamat hem AMPA hem de NMDA reseptörlere bağlanarak dual eksitator etki göstermektedir (Wang ve ark, 2016). NMDA reseptöre bağımlı iyon kanalların aktivasyonu, hücrede depolarizasyona ve Ca girişinin artmasına neden olmaktadır. Hücre içi Ca seviyesinin artması, protein kinaz C gibi çeşitli protein kinazları aktive etmektedir. Aktifleşmiş protein kinazlar NMDA reseptörlerin fosforilasyonuna neden olmaktadır. Primer afferent liflerin (PAF) merkezi terminallerinde periferik NMDA reseptörlerin aktivasyonu sonrası, bu lifler SP ve EAA salgılayarak dorsal boynuzda ikincil nöronların (omurilikten talamusa sinyal taşıyan nöronların) duyarlılığını değiştirmektedir. Metabotropik glutamat reseptörleri de daha fazla kalsiyum salınımından sorumlu olarak bilinmektedir.

NMDA reseptörün uyarılması merkezi nöronların duyarlılığını artırmaktadır. Merkezi duyarlılığın artmasının ardından alt eşik inputlar bile, postsinaptik ikinci derece nöronları etkinleştirebilmektedir. Ayrıca nöronların eşik üstü inputlara tepkisi artmaktadır. Merkezi duyarlılaşma, zararlı uyarılara karşı güçlendirilmiş yanıt olarak meydana gelmekte ve ağrı hissi hasar bölgesinin ötesine yayıldığını ve ağrıyı hissetme eşiğin azaldığını göstermektedir (Larsson ve Broman, 2011).

Periferik sinir hasarına yanıt olarak, Aδ lifleri nosiseptif nöronlarla uygunsuz temas için dorsal boynuzun yüzeysel katmanlarına (Lamina II'ye) filizlenmektedir. Bu değişiklik zararsız bir uyarının zararlı olarak algılanmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle ışık, cildin fırçalanması gibi düşük eşikli mekanik uyarılar, Aδ lifleri aktive ederek ağrı ile sonuçlanabilecek nöronal aşırı uyarılmaya neden olabilmektedir. Periferik sinir hasarı sonrası, dorsal boynuzdaki mikrogliya, oligodentrositler ve astrositler aktive olarak proinflamatuvar araçları (interlokinler, TNFα vb.) salgılamaktadır (Peng ve ark, 2016; Alexander ve ark, 2005). Bu araçlar presinaptik nörotransmitter salınımını etkileyerek veya postsinaptik duyarlılığı tetikleyerek ağrı sürecini modüle etmektedir. Ek olarak

NGF, BDNF ve glial kaynaklı nörotropik faktör de salgılanmaktadır. NGF, BDNF ve glial kaynaklı nörotropik faktör dorsal boynuzda eksitator transmisyonu artırarak ve inhibitör transmisyonu azaltarak nöropatik ağrı oluşumunda katkıda bulunmaktadır. Mikroglial aktivasyon sonrası, kendiliğinden çoğalma mekanizması ile sitokin ekspresyonunun başlaması SSS'in inflamatuvar yanıtından sorumlu olarak bilinmektedir. Aktif mikroglia, nosiseptif nörotransmitterlerin salınımını ve nosiseptif ikinci derece nöronların duyarlılığını artırarak, omurilikte yaygın ağrı değişikliklerini sağlamaktadır (Taylor ve ark, 2017). Bu hücrelerin nöropati oluşumundaki olası rolünün belirtilmesi, nöropatik ağrının tedavisi ve kontrolü için yeni terapötik stratejiler geliştirmek için büyük önem arz etmektedir (Zhuo ve ark, 2011). Eğer Zararlı uyaranlar uzun süre kaldığında, merkezi nöronların gen regülasyonunda değişiklikler meydana gelmektedir. Gen regülasyonundaki değişiklikler, dorsal boynuzda ve primer afferent nöronlarda büyük ve uzun süreli modifikasyonlara neden olmaktadır. Merkezi nöronların olası geri dönüşsüz duyarlılaşması, nöronlarda fenotipik ve morfolojik değişikliklere neden olarak hastalarda kalıcı ağrı oluşturmaktadır. Hiperalejinin başlamasından ve nöropatik ağrının devam etmesinden NMDA reseptörleri sorumludur.

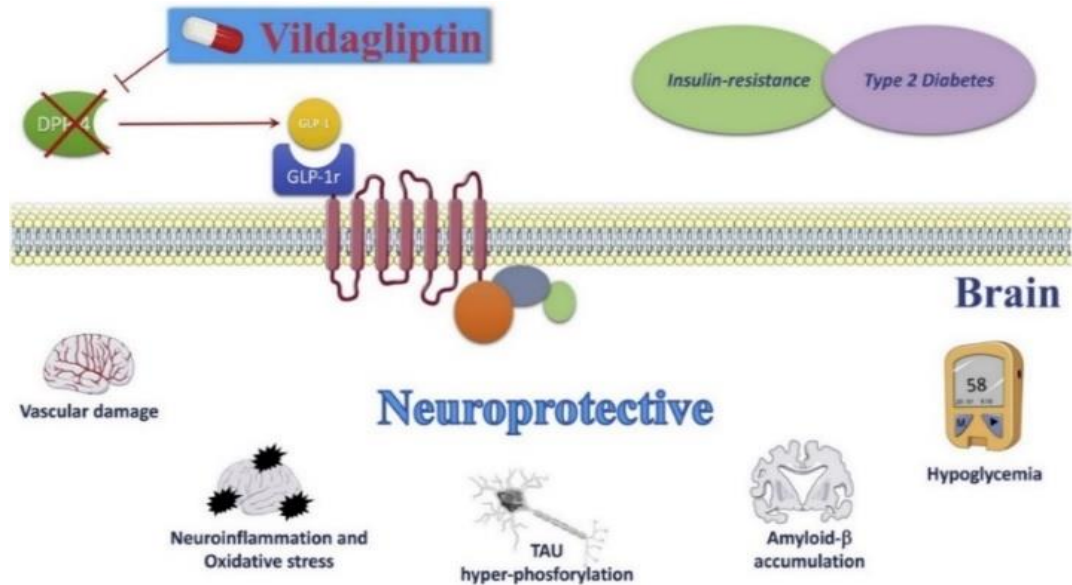
Nöropatik ağrıda eksitator olayların uzun sürmesi anahtar olay olarak düşünülmektedir. Ancak dorsal boynuza primer afferent nöronların inputunda, spinal inhibitör kontrolün azalması, nöronal aşırı uyarılmanın ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. İnhibitör GABA ve glisinerjik internöronlar tonik inhibisyon durumunu sürdürmektedir. Bu internöronlar gelen ağrı sinyali ile tetiklendiğinde etkinleşmektedir. GABA, dorsal boynuzun yüzeysel katmanlarında yoğunlaşmakta, hem Aδ hem de C liflerinde bulunan GABA_A reseptörleri hedef almaktadır. İnflamatuvar koşullarda C liflere lokalize olarak dorsal boynuzda GABA'erjik inhibisyonun gelişmesi kanıtlanmıştır. Nöropatik ağrıda GABA salımının azalması nedeni ile hem presinaptik hem de postsinaptik GABA_A aracılı inhibisyon azalmaktadır. Ayrıca nöropatik ağrıda GABA reseptörlerinin de azaldığı belgelenmiştir. Bu azalma merkezi primer afferent nöronların üzerine fonksiyonel etkisinin azalmasından sorumlu olabilir. Opioid reseptörleri de ağrı ile ilgili başka bir önemli inhibitör sistemdir. Nöropatik ağrılarda NMDA reseptörün aktivasyonu ağrı iletim sisteminde uyarıyı artırmaktadır. Bu nedenle bu ağrılarda, analjezi için daha fazla opioid gerekli olacaktır. Opioid uygulandıktan sonra nosiseptif sinyalin inhibisyonuna karşın, glutamat salınımı uyarılmayı artırmaktadır. Buna göre uyarılmanın azalması ve inhibisyonun (opioidlerin) artması nöropatik ağrıyı kontrol

edebilecektir. Nöropatik ağrılarda bazı patolojik olaylar opioidlerin etkinliğini azaltmaktadır. Örneğin; cholecystokininin (CCK) normal omurilikte endojen opioid etkinliğine müdahale eder. İnflamatuvar ağrıda opioid uygulandıktan sonra CCK salınımı azalır ve analjezi oluşur. Ancak sinir hasarı sonrası dorsal boynuzun internöronlarında CCK'nin sentezi ve salınımı artar. CCK'nin sentezinin ve salınımının artması nöropatik ağrıda opioidlerin etkisini zayıflatır (Vranken, 2017).

2.2. DPP4 (DİPEPTİDİL-PEPTİDAZ 4) İNHİBİTÖRLERİ

DPP4 inhibitörleri ilk defa 2006'da tip2 diyabet tedavisi için tanıtılmıştır. Bu ilaçlar DPP4 enzimini inhibe ederek, insülin salgılanmasının düzenlenmesinde önemli rol alan GLP-1 ve GIP peptitlerin seviyesini artırır (Şekil 2.2.1). Böylece insülin salınımını stimüle ve glukagon salınımını inhibe eder. Tip2 diyabet tedavisinde metformin ile birlikte ve monoterapi olarak kullanılmaktadır.

DPP4 inhibitör ilaçlar söz konusu enzimi inhibe ederek analjezik etki yapabileceği söylenmektedir. Ayrıca GLP-1'in SSS'in nöronlarında antiapoptotik ve nöroprotektif etkisi saptanmıştır. GLP-1 'in reseptörleri insan ve kemirgen hayvanların nöronal dokularında bol bulunmaktadır. DPP4 inhibitörü ilaçlar GLP-1'i parçalayan DPP4 enzimi inhibe ederek GLP-1'in seviyesini artırmaktadır. Buna göre DPP4 inhibitörü ilaçlar periferal nöropati dâhil pek çok nörodejeneratif bozuklukların da tedavisinde etkilidir (Jin ve ark, 2009)



Şekil 2.2.1. vildagliptinin etki mekanizması

Hiperglisemi poliol yolağı aktive ederek hücrelerde sorbitol birikmesine sonuç olarak hücresel doku hasarlarına yol açar. Sorbitolun aşırı birikmesi periferel sinirlerde myo-inositol seviyesinin düşmesine bu da Na^+/K^+ ATPaz aktivitesinin azalmasına yol açar. Sinir iletim hızı düşer ve akson- glia bozukluğı uğrar. Vildagliptin dâhil DPP4 inhibitör ilaçlar ise hücre içi sorbitol birikimini engelleyerek diyabetik nöropati oluşumunu inhibe eder (Singh, 2014).

2.2.1. VİLDAGLİPTİN

Vildagliptin tip2 diyabet tedavisi için yeni geliştirilmiş bir ilaçtır. Bu ilacın terapötik etkinliğinin temeli, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) ve glukozla bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) gibi inkretin hormonların dolaşımdaki aktif seviyelerinin artmasına dayanmaktadır. Aslında GLP-1 ve GIP, yemeğin yenmesine tepki olarak gastrointestinal sistemden kan dolaşımına salınır. GLP-1 ve GIP normal glukoz homeostazının sürdürülmesi için gereklidir. Ayrıca bu hormonların insülin salgılanmasını artırdığı da gösterilmiştir. GLP-1, glukagon sekresyonunu baskılayarak mide boşalmasını yavaşlatmakta, gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltmaktadır. GLP-1'in kardiyovasküler ve endotelial işlevler üzerinde potansiyel etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca GLP-1'in SSS nöronlarında antiapoptotik ve nöroprotektif etkisi de saptanmıştır. Ancak GLP-1 temelli tedavi sürekli infüzyon gerektirmektedir. Çünkü GLP-1 dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) enzimi tarafından hızla parçalanmaktadır. Bundan dolayı GLP-1'in yarılanma ömrü aşırı derecede kısadır (He, 2012).

Dipeptidil peptidaz 4 (DPP4), vücudun her yerinde bulunan membrana yayılan hücre yüzeyi aminopeptidaz bir enzimdir. DPP4 karaciğer, böbrek, akciğer, bağırsak; kılcal endotel yüzeyinde ve T lenfositlerin alt kümesinde yaygın olarak eksprese edilmektedir. DPP4'ün tam enzimatik aktivitesini koruyan çözünür bir formu, plazma dâhil vücudun diğer sıvılarında bulunmaktadır. Endojenik inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) vücutta hızlı parçalanmasından DPP4 sorumludur. Vildagliptin dâhil tüm DPP4 inhibitörleri, DPP4 enzimi inhibe ederek GLP-1, GIP ve pek çok inkretin hormonların parçalanmasını engelleyerek seviyesini arttırmaktadır. DPP4 enzimi inhibe ederek GLP-1'in seviyelerini artırma yaklaşımı, GLP-1'in agonisti sulfonilüreler ve glinidler gibi geleneksel anti diyabetik ajanların kullanımına göre daha avantajlıdır. Çünkü sulfonilüreler ve glinidler, insülin salımını glukoz seviyelerinden bağımsız olarak uyarmaktadır. Bu nedenle de hastalarda kilo alma ve hipoglisemi gibi problemlere yol

açmaktadır. DPP4 inhibitörleri kullanıldığında ise hipoglisemi riski daha düşüktür (Deacon, 2004; Mathews ve ark, 2010; Fonseca ve ark, 2007). Bunun nedeni de DPP4 enziminin inhibisyonu sonucu GLP-1 seviyesinin artması ve GLP-1 glukoza bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırmasıdır. Exenatide ve liraglutide gibi GLP-1 reseptör agonistleri subkutan uygulanması gerekirken DPP4 inhibitörleri ise ağızdan uygulanabilmektedir. Bu nedenle, birinci basamak tedavi için seçilen ve tipik olarak günde iki kez alınan metformin ile kombinasyon için DPP4 inhibitörleri iyi bir seçenektir. Vildagliptin oral kullanılan aktif, güçlü, seçici ve geri dönüşümlü DPP4 inhibitörüdür. T2DM'li hastalarda monoterapi veya diğer anti diyabetik ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında etkili olduğu ve iyi tolere edildiği saptanmıştır (Derosa ve ark, 2010).

2.2.2. Vildagliptinin Farmakokinetik Özellikleri

Sağlıklı bireylerde ve T2DM hastalarda Vildagliptinin Farmakokinetiği

Vildagliptin (1-3-hidroksi-1-atmentil-2-siyano-5-pirollidin), molekül ağırlığı 303g serbest baz özellikte bir ilaçtır. Hem sağlıklı gönüllülerde hem de T2DM hastalarda oral uygulamanın ardından hızlı ve iyi emilir, 1.5 saatte yüksek plazma konsantrasyonuna (C_{max}) ulaşır. Oral alındığında mutlak biyoyararlanımı %85 dir. Oral uygulandıktan sonra plazmadaki ikinci daha küçük pikin (C_{max}) temeli ise ilacın enterohepatik geri dönüşümüne veya gastrointestinal sistemdeki ek emilim bölgelerine dayanmaktadır. Modellemeye dayalı analiz, vildagliptinin absorpsiyonunda 0.2 ve 2.5 saatlik gecikme süresi ile iki absorpsiyon bölgesini belirlemiştir. Ancak absorpsiyon bölgeleri tam olarak incelenmemiştir. Şöyleki vildagliptinin fizikokimyasal özelliklerine göre parasetil yolla absorbe edildiği düşünülmektedir (He ve ark, 2007).

Vildagliptinin kinetiğine gıdanın etkisi sağlıklı gönüllülerde incelenmiştir. Bu çalışmaya göre vildagliptin yağlı bir yemekle alındığında emilim hızı 45 dakika gecikmiştir (açlıkta t_{max} 1.75 saat ve toklukta t_{max} 2.5 saat). C_{max} ve AUC (plazma konsantrasyonunun eğri altı alan) sırasıyla %19 ve %10 azalmıştır. T_{max} 'ta uzama ve C_{max} 'ta %19 azalma klinik olarak kabul edilmemektedir. Çünkü DPP4'ün %90'lık inhibisyonu için gereken konsantrasyon 15ng/mL olduğu tahmin edilmektedir. Bu da 50mg vildagliptin oral alındığından sonra elde edilen C_{max} değerinin 1/15'i dir.

Vildagliptin yemeklerin zamanlaması dikkate alınmadan alınabilmektedir. Vildagliptinin farmakokinetik özellikleri tablo 2.2.2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.2.2.1. Sağlıklı bireylerde vildagliptinin oral/i.v farmakokinetik parametreleri

Parametreler	50mg oral (n=11)	25mg i.v (n=11)
$t_{max}(h)$	1.50 [0.50, 6.00] ^b	NA
$C_{max}(ng/mL)$	245±65.7[27]	525±151 [29]
$AUC_r(ng\bullet h/mL)$	1090±280 [26]	641±165 [26]
$AUC_{\infty}(ng\bullet h/mL)$	1100±280 [26]	648±164 [25]
$T_{1/2}$	2.13±0.722 [34]	1.67±0.202 [12]
$CL(L/h)$	NA	40.6±8.97 [22]
V_{ss}		
$F_{oral}\%$	NA	70.5±16.1 [23]
$Ae_{24}\%$	85.3±10.8 [13]	NA
$CL_R L/h$	20.9±9.25 [44]	32.8±6.10 [19]
	NA	13.0±2.35 [18]

b= Orta değer; Ae_{24} = Uygulama ardından 24 saat içerisinde idrarla atılan değişmemiş vildagliptin miktarı; AUC = Plazma konsantrasyon- zaman eğrisi altındaki alan; AUC_r = AUC sırasında dozaj aralığı; AUC_{∞} = Sıfırdan sonsuza AUC ; CL = Total klirens; CL_R = Renal klirens; C_{max} = En yüksek plazma konsantrasyonu; CV = Varyasyon katsayısı; F_{oral} = Oral biyoyararlanım; i.v = Damar içi/ intra venöz; NA= söz konusu değil; PO= Oral; SD= Standart sapma; $t_{1/2}$ = Eliminasyon yarılanma ömrü; t_{max} = C_{max} ’a ulaşma zamanı; V_{ss} = Kararlı durumda dağılım hacmi (He, 2010).

Vildagliptin plazma proteinlerine %9.3 oranda bağlanır. Plazmada bağımsız konsantrasyon aralığı 10- 10000 ng/mL üzerinde değişmektedir. Yani vildagliptinin

plazma protienlerine bağlanma oranı düşüktür. Vildagliptin kırmızı kan hücrelerine dağılır. Kan/plazma konsantrasyon oranı ~1dir. Vildagliptin ekstrasvasküler boşluklara yoğun bir şekilde dağılır. Bunun temeli sağlıklı bireylerde i.v uygulandıktan sonra kararlı durumda dağılım hacmin 71'lik oranına dayanmaktadır (He ve ark, 2007).

Vildagliptinin metabolizması sağlıklı insanlarda oral uygulanarak incelenmiştir. Vildagliptin birinci aşamada siyano grubu taşıyan bölgesinden hidroliz edilir. LAY151 adında bir karboksilik asit metabolit oluşur. İn vitro bir çalışmada, vildagliptin rekombinanti insan DPP-4 enzimi ile inkübe edilmesi sonucu LAY151 oluşumu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre DPP-4 enzimi de vildagliptinin hidrolizinde katkıda bulunmaktadır. Ayrıca DPP4(+) ve DPP4(-) sıçan kullanılarak gerçekleştirilmiş bir in vivo çalışmada da, siyano grubu hidrolizinin yaklaşık %20'sinin DPP4 enzimi tarafından gerçekleştirildiği olasılığı saptanmıştır. Vildagliptin, hidroliz sonucu M15.3 metaboliti oluşturur. Ayrıca hidroliz sonucu M20.2 glukuronid metabolitleri de oluşur. Glukuronid metabolitler büyük oranda üridin fosfat glukurosiltransferaz (UGT2B7) tarafından metabolize edilir. UGT2B17 ve UGT2B4 enzimlerin ise bu metabolizmaya daha az katkıda bulunur. Vildagliptin dozunun sadece %1.6'si oksidatif metabolitlere dönüşür. Bu da vildagliptinin metabolizmasında sitokrom P450 (CYP) enzimlerin rolünün daha düşük olduğunu gösterir.

Vildagliptin değişmemiş şekilde veya metabolitleri şeklinde böbreklerden atılır. Ağız yoluyla alınan vildagliptinin yaklaşık %23'ü değişmemiş şekilde idrarla atılır. Genel olarak vildagliptinin %85'i idrar yoluyla ve %15'i dışkıda atıldığı belirtilmiştir. Vildagliptin, sağlıklı gönüllülerde interavenöz (i.v.) uygulandıktan sonra renal klirensi 13.0L/h ve total klirensi ise 41L/h olduğu gösterilmiştir. Renal klirens total klirensin %33'ünü oluşturmaktadır. Vildagliptinin eliminasyon yarılanma ömrü (i.v.) alındığında 1.6 saat ve oral alındığında ise 2.13 saat olarak belirtilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde 25-200mg doz aralığında vildagliptin uygulanarak, vildagliptinin farmakokinetiğinin doz orantısı incelenmiş ve bu amaçla $Y=\alpha+Dose^\beta$ güç modeli kullanılmıştır. β eğimin %90'lık güven aralığı hem C_{max} (1.04, 1.14) hem de AUC_∞ (1.15, 1.18) için, önceden tanımlanmış 0.89, 1.11 doz orantılılığı ile tam olarak aynı değildir. Bu çalışmada tüm incelenen dozlar için sapma büyüklüğü %7.7'den az görülmemiştir. Güç modelinin parametreleri, dozu iki kata çıkarıldığında C_{max} 'ın 2.1 ve

AUC'ın 2.3 kat artacağını ileri sürmektedir. Vildagliptin eliminasyon yarılanma ömrü kısa olduğundan dolayı çoklu doz uygulandığında da kararlı durumda birikmemektedir.

Vildagliptinin farmakokinetik özellikleri T2DM'li hastalarda da hem tek doz hem çoklu doz uygulanarak incelenmiştir. Tek dozlu çalışmada, T2DM'li hastalara oral glukoz tolerans testinden 30 dakika önce 10-400mg aralığı dozlarda uygulanmıştır. T2DM'li hastalarda da sağlıklı insanlarda olduğu gibi vildagliptin hızlı emilmiş (t_{max} 'i 1 saat), eliminasyon yarılanma ömrü 1.6 -2.3 saat olarak belirlenmiştir. T2DM'li hastalarda, hem C_{max} 'ta hem AUC'de dozla orantılı olarak artış olabilmektedir. 28 gün boyunca 10-25-100mg dozlarda günde iki kez ağız yoldan vildagliptin alan T2DM'li hastalarda da benzer farmakokinetik profili görülmüştür. Sonuç olarak hem sağlıklı insanlarda hem T2DM'li hastalarda vildagliptin aynı farmakokinetik profile sahiptir (He ve ark, 2007).

2.2.3. Vildagliptinin İlaç-İlaç Etkileşimleri

Vildagliptin oral alındığında yaklaşık %69'u hidroliz yolu ile metabolize edilir. %23'ü değişmemiş şekilde idrarda atılır. Sadece %1.6'si oksidasyona uğrar. Ayrıca herhangi bir in vitro çalışmada vildagliptinin CYP enzimleri üzerinde inhibitör veya indüksiyon etkisi gösterilmemiştir (He ve ark, 2009). Vildagliptin, p-glikoproteine de zayıf bir substrat olarak bilinmektedir. Çünkü p- glikoprotein ile afinitesi çok düşüktür. Bundan dolayı klinik olarak p- glikoprotein ile etkileşim riski azdır. Vildagliptinin plazma proteinlerine bağlanma oranı %9.3'tür. Vildagliptinin farmakokinetik özelliklerini göz önünde bulundurduğumuzda da farmakokinetik açıdan birlikte alındığı başka bir ilaçla etkileşme riski daha düşüktür. Vildagliptinin olası potansiyel etkileşimlerini incelemek amacıyla hem sağlıklı gönüllülerde hem de T2DM'li hastalarda, metformin ve glibenklamid gibi anti diyabetik ajanlar; valsartan ve ramipril gibi anti hipertansif ajanlar; simvastatin gibi anti lipidemik ajanlar ve warfarin, digoksin gibi terapötik indeksleri dar olan ilaçlar ile vildagliptinin etkileşimi klinik olarak araştırılmıştır. Warfarinin farmakodinamiği üzerinde potansiyel etkisi de incelenmiştir. Klinik açıdan anlamlı bir etkileşim görülmemiştir. Metformin, glibenklamid, valsartan, ramipril, simvastatin, digoksin ve warfarin ile vildagliptinin etkileşimlerinin klinik açıdan önem arz etmemektedir. Bu nedenle vildagliptin alan hastalar bu ilaçların her hangisini aldığında doz ayarlamaya veya artı izlemeye gerek duyulmamaktadır.

2.2.4. Vildagliptin Özel Hasta Popülasyonunda

Yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (BMI) vildagliptinin farmakokinetiği üzerine etkisi, açık etiketli paralel grup klinik çalışma ile daha önce araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre yaşlılarda gençlere kıyasla vildagliptinin AUC (eğri altı alanı) %32 yüksek ve C_{max} ise %18 yüksek saptanmıştır. Yaşlılarda gençlere kıyasla renal klirensi %31 daha yavaş olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada DPP-4 aktivitesi de ölçülmüştür. DPP-4 enzimin inhibe edilmesinde yaş farklılığına herhangi bir etkisi görülmemiştir. Kadınlarda erkeklere kıyasla vildagliptinin C_{max} ve AUC değerinde sırasıyla %10 ve %7'lik bir artış görülmüştür (He ve ark, 2007). Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Vücut indeksi $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $\geq 29 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerde vildagliptin aynı farmakokinetik profili göstermektedir.

Böbrek yetmezliği vildagliptinin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkileyebilmektedir. Açık etiketli paralel grup bir klinik çalışmanın sonucuna göre, kreatin klirensi hafif CL_{CR} 50-80ml/min, kreatin klirensi orta CL_{CR} 30-50ml/min ve kreatin klirensi ağır $CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$ böbrek yetmezliği olan hastalarda ve böbrek hastalığı son basamakta olan hastalarda sağlıklı bireylerle kıyasla AUC değerinde ortalama %32-134 ve C_{max} değerinde %8-66'lık bir artış söz konusudur. Farklı derecede böbrek yetmezliği olan bireylerde vildagliptinin renal klirensi azalmaktadır. Çünkü böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonu bozulur ve glomerüler filtrasyon hızı düşmektedir. Ancak vildagliptinin AUC değeriyle şiddetli böbrek yetmezliğinin ilişkisi açık olarak bilinmemektedir. Hem de vildagliptinin eliminasyon yarılanma ömrü böbrek yetmezliğinde anlamlı olarak etkilenmemektedir. Vildagliptinin majör ve inaktif metaboliti LAY151'in AUC değeri sağlıklı bireylerle kıyasla hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliğinde ve ESRD hastalarda sırasıyla 1.6, 2.4, 5.4 ve 6.7 artmaktadır. LAY15'in AUC değişikliği böbrek yetmezliğinin şiddeti ve GFR ile ilişkilidir. İnsan böbrek mikrozomları kullanılarak yapılmış bir in vitro çalışmada, böbreklerin de vildagliptinin metabolizmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Böbrek yetmezliğinde böbreğin metabolik kapasitesi üzerindeki etkisinin büyüklüğü glomerüler filtrasyon hızıyla tahmin edilememektedir. Vildagliptinin tersine metaboliti LAY151'in artması bu metabolitin AUC'in artışı böbrek yetmezliğiyle ilişkili olduğunu gösterir. Çünkü bu metabolitin esas atılım yolu idrar yoludur. Farmakokinetik açısından bakıldığında, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonu normal insanlarda kullanılan

dozun yarısı önerilmektedir. Yani vildagliptinin dozu böbrek fonksiyonları normal bireylerde günlük 100mg ve orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan bireylerde günlük 50mg dir. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan T2DM'li hastalarda günlük 50mg vildagliptinin etkili ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (Lukasherich ve ark, 2011).

Vildagliptinin önemli oranı karaciğerde hidroliz edilmektedir. Ayrıca in vitro olarak vildagliptinin KC, böbrek ve bağırsak mikrozomları tarafından LAY151'e hidroliz edildiği belirtilmiştir. Vildagliptinin farmakokinetiği, hafif, orta, ağır karaciğer yetmezliği olan bireyleri KC hastlığı olmayan bireyler ile karşılaştırılarak bir açık etiketli paralel grup klinik çalışma ile araştırılmış buna göre hafif, orta karaciğer yetmezliği olanlarda vildagliptinin plazma konsantrasyonu sağlıklı bireylere göre sırasıyla %20 , %8 artmıştır. Ancak ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu oran %22 artış göstermiştir (Hu ve ark, 2009).

Vildagliptinin farmakokinetik özellikleri bu ilacı hemen hemen etnik faktörlerden en az etkilenecek hale getirmiştir. Etnisitenin vildagliptinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 12 klinik farmakolojik çalışmanın meta analizi ile incelendiğinde bütün çalışmalarda aynı farmakokinetik profili görülmüştür (Hu ve ark, 2009). Pek çok benzer çalışmalar sonucu, vildagliptin tüm etnik gruplarda benzer farmakokinetik özelliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır.

2.2.5. Vildagliptinin Farmakodinamik Özellikleri

2.2.5.1. Etki Mekanizması: Vildagliptin, DPP-4 enzimi inhibe ederek GLP-1, GIP gibi inkretin hormonların parçalanmasını önler ve seviyelerini artırır. Vildagliptinin nitril grubu hızla DPP4'ün katalitik bölgesine kovalent bağ oluşturarak bir ara grup oluşturur. Bu vildagliptini DPP4'ün katalitik bölgesine stabilize eder ve ara grubun hidrolizini kolaylaştırır. İnaktif vildagliptin katalitik bölgesinden yavaş(yaklaşık 1 saate) ayrılır. Vildagliptin- DPP4'ün katalitik bölgesi arasında kovalent bağ olduğundan dolayı enzim(DPP4) başka substratlarla etkileşemez. Böylece vildagliptin, GLP-1'in plazmada aktif seviyesini artırır. GLP-1 seviyesi artması sonucu insülin salınımı tetiklenir. GLP-1 glukoza bağımlı olarak insülin salınımını artırır ve glukagon salınımını azaltır. Sağlıklı bireylerde ve T2DM'li hastalarda ağız yolundan farklı dozlarda vildagliptin uygulanarak DPP-4'ün aktivitesi incelenmiştir. Söz konusu çalışmada 10, 25, 50, 100, 200, 400mg dozlarında vildagliptin katılımcılara uygulanmıştır. DPP-4'ün başlangıçta

daha hızlı inhibisyona uğradığı ve 10mg vildagliptin bile buna yeterli olduğu görülmüştür. Ancak DPP-4 'ün tam inhibisyon süresi açıkca doza bağımlıdır. Vildagliptin 10, 25, 50, 100, 200, 400mg 'lık tek dozlarda alındığından sonra DPP-4 inhibisyonunun ortalama ikame zamanı (MRTs) sırasıyla 5.4 ± 2.3 , 6.0 ± 1.6 , 8.3 ± 1.6 , 9.6 ± 1.7 , 10.7 ± 0.7 , 10.8 ± 1.7 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre DPP-4 inhibisyon süresi 200mg'a kadar doza bağımlılık göstermektedir. Maksimum etki modeli (E_{max}), T2DM'li hastalarda vildagliptinin DPP-4 için güçlü inhibitör olduğunu öne sürmektedir. 4.5nmol/L vildagliptinin IC_{50} 'si, T2DM'li hastalarda bu etkiyi göstermektedir. Vildagliptinin IC_{50} değeri 2.7nmol/L olarak belirlenmiştir. İn vivo çalışmalarda da vildagliptin için aynı IC_{50} onaylanmıştır. Vildagliptinin güçlü etkisi, DPP-4 ile mükemmel bağlanma özelliğine dayanmaktadır. Ayrıca vildagliptin kısmen DPP-4 tarafından hidroliz edilerek inaktif metabolitlerine dönüştürülmektedir. Vildagliptin DPP-4'a sıkı bağlanır ve yavaş ayrılır. Vildagliptinin diferansiyel bağlanma kinetiği, T2DM'li hastalarda ilacın GLP-1, glukoz, glukagon üzerindeki etkilerin farklılığında katkıda bulunmaktadır.

2.2.5.2. Vildagliptinin İncretin Hormonlara Etkisi

DPP4 inhibitör ilaçların kullanım mantığının esası, GLP-1 ve GIP gibi inkretin hormonların parçalanmasının engellenmesi ve seviyelerinin artırılmasına dayanmaktadır. Aslında hem endojen hem eksojen GLP-1, DPP-4 tarafından hızla inaktive edilmektedir. Kan dolaşımındaki GLP-1 havuzunun da %80'den fazlasını inaktif GLP-1 oluşturmaktadır. Vildagliptin, DPP-4 enzimin hem substratı hem inhibitörü olarak DPP-4'i inhibe ederek aktif GLP-1 seviyesini artırmaktadır. Vildagliptinin aktif GLP-1 ve GIP üzerindeki etkisi, T2DM'li hastalarda farklı dozlarda vildagliptin uygulanarak geniş çapta incelenmiştir. Bu yapılmış çalışmalara göre, her gün günde bir kez 100mg vildagliptin alındığında aktif GLP-1 seviyesi plato düzeyine (kararlı duruma) ulaştığı saptanmıştır. Vildagliptinin aktif GLP-1 üzerindeki etkisine etnik farklılığın herhangi bir etkisi yoktur. Vildagliptin, hem açlıkta hem yemek sonrası aktif GIP plazma seviyesini 5 kattan fazla artırır. GLP-1 reseptör agonistinin etkisiyle, DPP-4 inhibitörü vildagliptinin GIP seviyesi üzerindeki etkisi karşılaştırıldığında vildagliptin daha yararlıdır. Çünkü GIP glukoz homeostazında önemli rol almaktadır.

2.2.5.3. Vildagliptinin Glukoz Üzerine Etkisi

Vildagliptin plazma glukoz değerini azaltmaktadır. Vildagliptinin glukoz üzerindeki etkisi, hem sağlıklı bireylerde hem T2DM'li hastalarda farklı dozlarda vildagliptin uygulayarak hem normal beslenme ve hem OGTT ile incelenmiştir. Sağlıklı bireylerde/normal beslenmede tek ve çoklu doz vildagliptin glukoz seviyesini etkilememektedir. Oysa sağlıklı insanlarda da vildagliptin DPP4 enzimi inhibe ederek aktif GLP-1 düzeyini 2-3 kat artırmaktadır. Ancak sağlıklı insanlarda hem açlıkta hem yemek sonrası glukoz seviyesi etkilenmemektedir. Bunun nedeni GLP-1'in etki mekanizmasına dayanmaktadır. GLP-1 glukoz seviyesine bağımlı olarak insülin salınımını tetiklemektedir. Vildagliptinin glukozla bağımlı glukoz seviyesini azaltma etkisi klinik olarak da kanıtlanmıştır. Vildagliptin, T2DM'li hastalarda yemek sonrası glukoz seviyesini 1.4-2.5mmol/L oranda düşürebilmektedir. Bu %10 ve %19'lık bir düşüş demek anlamına gelmektedir. Vildagliptin OGTT'inde ise glukoz seviyesini 1.7mmol/L (%11) düşürmektedir.

2.2.5.4. Vildagliptinin İnsülin ve β hücre Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Vildagliptinin insülin üzerindeki etkisi, T2DM'li hastalarda farklı dozlarda vildagliptin uygulayarak OGTT, IVGTT ve standart beslenme testleri ile incelenmiştir. Bu çalışmalara göre vildagliptin insülin seviyesini anlamlı ölçüde artırmıştır.

Mari ve arkadaşları, matematiksel bir model kullanarak vildagliptinin β cell üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bunlara göre 28 gün boyunca her gün iki kez 100mg vildagliptin alan T2DM'li hastalarda vildagliptin insülin sekresyonunu artırarak β hücre fonksiyonunu etkilemektedir. Başka bir çalışmada, vildagliptinin beta hücre üzerine kronik etkisi 2 yıl boyunca vildagliptin alan hastalarda incelenmiştir. Ve vildagliptinin beta hücrelerin fonksiyonunu arttırdığı kanıtlanmıştır.

2.2.5.5. Vildagliptinin Glukagon ve α hücre İşlevi Üzerindeki Etkisi

GLP-1, glukozla bağımlı olarak glukagon salınımını baskılamaktadır. Vildagliptinin glukagon üzerindeki etkisi, T2DM'li hastalarda hem açlıkta hem yemek sonrası bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Farmakokinetik ve farmakodinamik doz-yanıt bir çalışmada, T2DM'li hastalara 28 gün boyunca 10, 25, 100mg dozlarında vildagliptin ve

plasebo uygulanmış. Vildagliptin test edilen dozların hiçbirinde açlık glukagon seviyesini etkilememiştir. Yemek sonrası glukagon ise, günde iki kez 25 veya 50mg vildagliptin alan hastalarda anlamlı ölçüde baskılandığı belirtilmiştir. Pek çok çalışma hemen hemen benzer sonucu göstermektedir. Tüm bunlara bakıldığında, vildagliptin açlık glukagon seviyesini etkilememektedir. Yemek sonrası glukagon seviyesini anlamlı ölçüde baskılamaktadır. OGTT ve akşam yemek sonrası alınmış tek doz vildagliptin glukagon sekresyonunun üzerine benzer baskılama etki gösterdiği rapor edilmiştir. Tip 1 diyabet hastalarında da vildagliptin benzer etki göstermektedir. Bu nedenlerle vildagliptinin glukagon üzerindeki etkisi insüline bağımlı olmadığı düşünülmektedir. Bu bulgular; vildagliptinin postprandiyal glukagon sekresyonunu baskılama etkisinin, endojen insülinin sekresyon değişikliğinin ikincil etkisi olmadığını göstermektedir. Glukagon, hepatik glukoz üretiminde ve hiperglukagonemiye önemli katkıda bulunmaktadır. Ayrıca T2DM hastalığının patojenitesinde merkezi bileşendir. T2DM'li hastalarda, pankreas α hücre fonksiyonlarında anormallikler oluşması nedeni ile hiperglisemi, normal glukoz regülasyonunu sağlamak için glukagon salımını baskılayamaz. Bu anormalliğe müdahale etmek için, uygun glukagon regülasyonunu düzenlemek potansiyel hedef olarak bilinmektedir. Vildagliptinin, α hücrelerinin glukozu karşı duyarlılığını artırdığı, T2DM'li hastalarda glisemik klempt çalışmaları gösterilmiştir. Vildagliptin, α hücrelerin yanıt verebilirliğini hem hipergliseminin baskılayıcı etkisine karşı ve hem hipogliseminin stimülatör etkisine karşı arttırmaktadır (Lighe 2012). Vildagliptinin bu etkileri kısmen otonom sinir sistemi aracılığıyla olduğu söz konusudur. Çünkü glukagonun artışı, pankreas polipeptininin sekresyonunun stimülasyonu ile eşlik edilmektedir. Pankreas polipeptinin sekresyonu, pankreas vagal sinyal indeksi olarak bilinmektedir (Ahen ve ark 2011).

2.2.5.6. Vildagliptinin Ekstrapankreatik Etkileri

Vildagliptin palmitat akışını azaltarak açlık lipoliz hızını düşürmektedir. Bazı hayvan çalışmalarına göre hem GLP-1 ve hem GIP lipolizi inhibe etmektedir. Muhtemelen vildagliptin lipolizi azaltma etkisini doğrudan inkretin hormonu aracılığı ile oluşturmaktadır. Vildagliptinin açlık lipolizini azaltma etkisinin aksine, vildagliptin yemek sonrası norepinefrin seviyesini artırmaktadır. Yemek sonrası NA seviyesinin artması yağ dokularında postprandial lipolizde artışı ve kas dokularında postprandial yağ oksidasyonunu beraberinde getirmektedir. Vildagliptin ile tedavi edilen hastalarda

plasebo alanlarla kıyasla postprandial trigliserid (TG) seviyesinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Total serum TG'lerinde ve şilomikron TG'lerde azalma görülmüştür. Bu da şilomikron apolipoprotein B48 (apo B 48)deki ve şilomikron kolesteroldeki azalmayı yansıtmaktadır. Şilomikronla diyet TG'lerindeki birincil lipoproteinlerdir. Buna göre vildagliptinin bağırsaktan da yağların emilimini inhibe edebileceği söylenebilmektedir. Bu etkinin GLP-1 reseptörü aracılığı ile olasılığı söz konusudur.

2.2.5.7. Vildagliptinin Antihiperaljezik Etkileri

Vildagliptin, omurilikte endomorfine-2'yi destekleyerek opioid reseptörleri aracılığı ile güçlü antihiperaljezik etki gösterdiği gösterilmiştir (Király K ve ark 2010). Endomorfine-2 endojen analjezik olarak bilinmektedir. Ağrı oluştuğu süreçlerde artarak opioid reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. Vildagliptin, DPP4 enzimi inhibe ederek GLP-1 ve GIP inkretin hormonların parçalanmasını engellediği gibi endomorfine de parçalanmasını engelleyerek omurilikte seviyesini artırmaktadır. Endomorfine artması analjezi oluşturmaktadır.

Vildagliptinin doza bağımlı anti inflammatuar ve analjezik etkisi in vivo fare modellerinde gösterilmiştir (J. Ujhely ve ark 2014). DPP4 enzimi hücre yüzeyi antijeni CD26 olarak da bilinmektedir. Böylece lenfosit hücre yüzeyi molekülleri CD45 ve adenosin deaminaz (ADA) ile beraber immün sistemi üzerine ortak uyarıcı etki göstermektedir. Vildagliptin DPP4 inhibisyonu sonucu bu fonksiyonu baskılayarak anti inflammatuar etki gösterebilmektedir. Üstelik in vitro bir çalışmada DPP4 inhibisyon sonrası proinflammatuar sitokinler, TNF α sekresyonunda azalma görüldüğü söylenmektedir (Steinbecher 2001).

Vildagliptin, periferik diyabetik nöropatide periferik sinir dejenerasyonu önleyebilmektedir (Yong Jin ve ark. 2009). Vildagliptin ve diğer DPP4 inhibitör ilaçlar GLP-1 aracılığı ile sinir dejenerasyonunu engellemektedir. GLP-1'in SSS'de anti apoptotik ve nöroprotektif etkisi kanıtlanmıştır. Ayrıca GLP-1'in sinir büyüme faktörü (NGF) gibi etki gösterebileceği de tartışılmaktadır. Bunlara ek olarak, GLP-1 reseptörü hem insan ve hem kemirgenlerin sinir dokularında geniş çapta ekprese olduğu ve GLP-1'in nöronal dejenerasyonunu önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (SC Biswas ve ark, 2008).

Şekil 2.2.5.8.1. GLP-1'in nöronlarda etki mekanizması. GLP-1: glukagon benzeri peptit-1, ATP: adenozin trifosfat, cAMP: siklik adenozin monofosfat, ERK: hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz, Gs: GLP-1 reseptörün alt birimi, IGF 1-2: insülin benzeri büyüme faktörü 1-2, PI3K: fosfoinositid 3- kinaz, PKA: protein kinaz A, PKC: protein kinaz C ve AC: adenil siklaz.

Nodoz ganglionlardaki nöronlarda GLP-1 ekspresyonunun tanımlanması, GLP-1'in periferik sinir iletiminde de rolü olduğunu belirtmektedir (Nakagawa ve ark, 2004). GLP-1'in analoğu portal vene infüze edildiğinde enterik sinir sistemi aktive ettiği ve periferik fonksiyonların serebral kontrolünü tetiklediği doğrulanmıştır. Nodoz gangliyonu, pek çok otonomik refleks için kritik olan duyuşal afferentleri içermektedir. Bu sinirler diyabet hastalığı dahil olmak üzere sitotoksik ilaçlar gibi faktörlerden zarar görebilmektedir. Örneğin; pridoksin yüksek dozda alındığında bu sinirlerde hasara yol açarak periferik nöropati oluşturmaktadır. GLP-1 veya analoğunun pridoksin kaynaklı fonksiyonel ve morfolojik hasarları ve akson boyutunun normalleşmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Perry ve ark, 2007).

2.3. DULOKSETİN

Duloksetin, antidepresan ve ağrı giderici özelliğe sahip serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü bir ilaçtır. Başka antidepresanlara kıyasla serotonin ve norepinefrinin geri alım taşıyıcılarıyla afinitesi daha yüksek olduğu bilinmektedir.

2.3.1. Farmakokinetik

Duloksetin ağız yolundan alındığında iyi emilir ve biyoyararlanımı %30-80 arasında değişmekte ve ortalama %50 olarak belirtilmiştir. Oral alınmasının ardından yaklaşık 6 saatte Cmax düzeyine ulaşır. Eliminasyon yarılanma ömrü 10-12 saat arasındadır. Duloksetin, 1640-1943 L/kg aralığında büyük dağılım hacmine sahiptir. Bu özellik muhtemelen ilacın yağ ortamda yüksek çözünürlüğüne bağlıdır. Duloksetin %96

oranında plazma proteinlerine hem albümine ve hem α_1 asit glikoproteine bağlanır. Bu nedenle plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla etkileşim gösterir. Duloksetin büyük ölçüde oksidatif ve konjuşe metabolitlerine dönüşür. Bu metabolizmanın temeli karaciğerde duloksetinin oksidasyonu ve ardından konjuge olmasıdır. İlacın hepatik oksidasyonu sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi aracılığı ile gerçekleşmektedir. CYP1A2 ve CYP2D6 duloksetinin oksidasyonundan sorumlu enzimler olarak bilinmemektedir. CYP1A2 inhibitörü fluvoksamin veya CYP2D6 inhibitörü paroksetin ile beraber alındığında duloksetinin plazma konsantrasyonu belirgin miktarda artmaktadır. Ayrıca duloksetin kendisi de CYP2D6 enzimi orta derecede inhibe eder ancak CYP1A2 üzerine böyle bir etkisi yoktur. Duloksetin %72 oranda metabolitleri halinde böbrek yoluyla atılır. %19 ise safra yolundan atılmaktadır.

2.3.2. Farmakodinami

Duloksetin, serotonin ve norepinefrin gibi monoaminlerin enerjiye bağlı geri alımını inhibe eder. Dopaminin geri alımını engellediği de gözlemlenmiştir ancak klinik olarak anlamlı değildir. Diğer antidepresanlara kıyasla duloksetin, hem serotonin ve hem norepinefrin geri alımını güçlü şekilde engeller. Üstelik norepinefrin ve serotonin taşıyıcılarına benzer düzeyde afinite gösterir. Duloksetin, norepinefrinin ve serotoninin taşıyıcılarla bağlanmasını $K(i)$ değeri sırasıyla 7.5 ve 0.8 nM ile inhibe eder. Bu da $K(i)$ oranı 9 demektir.

Duloksetinin ağrı giderici etkisinin varsayımı ilacın inen inhibitör ağrı yolağının üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Pek çok çalışma serotonin ve norepinefrinin endojen analjezi mekanizmasının bu fonksiyonunun sürdürmesinde önemli rol aldığını göstermektedir. Başka bir deyişle serotonin ve norepinefrin inen inhibitör ağrı yolunun işlevini sürdürmesinde önemli rol almaktadır. Sadece serotonin veya norepinefrin tek başına artması belirgin analjezi oluşturmamaktadır. Analjezi oluşturmak için iki nörotransmitterin de aynı anda artması gerekmektedir. İnen inhibitör ağrı yolunda herhangi bir eksiklik, normalde ağrılı olmayan uyarı bile artan ağrı veya potansiyel olarak ağrılı hale getirebilir. Duloksetin, serotonin ve norepinefrin düzeyini artırarak bu yolun fonksiyonun düzelmesinde veya gelişmesinde rol alır. İnflamatuar, nöropatik ve kalıcı ağrı modellerinde duloksetinin ağrı giderici etkisi gösterilmiştir ve kanıtlanmıştır.

Adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik, muskarinik reseptörlere ve iyon kanallara karşı duloksetinin afinitesi düşüktür.

2.3.3. Yan Etkileri Ve Etkileşimler

Duloksetin, majör depresif bozukluklu (MDD) hastalarda etkinliği açısından incelendiğinde olumsuz etkileri de belirlenmiştir. En sık görülen yan etkisi mide bulantısı ve ağız kuruluğudur. Mide bulantısı duloksetin alan hastalarda (aç karna alındığında) %20'sinde ve ağız kuruluğu %15'inde görülmüştür. Bu yan etkiler bazen ilacın kesilmesine yol açmaktadır. Ancak dozlama stratejileri ile kontrol edilebilmektedir. Örneğin; iki doz yerine her gün sadece bir doz 60mg duloksetin gıda ile alındığında bu yan etkiler açısından daha tolere edilebilir hala gelecektir. Başka yan etkileri kabızlık, uykusuzluk, baş dönmesi, yorgunluk, terleme, iştahsızlık ve kusmadır. Duloksetin karaciğerde transaminazların düzeyini de artırır. Preklinik ve klinik çalışmaların verilerine bakıldığında duloksetin karaciğer transaminazların seviyesini 3 kat arttırmıştır. Bu artış hastaların %1'inde gözlemlenmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda ise duloksetinin hepatotoksik etkisinin diğer antidepresanlara kıyasla daha az olduğunu ve hepatik risk oluşturmadığını göstermektedir. Buna rağmen FDA, hepatitli hastalarda duloksetinin kullanımına karşı uyarıda bulunmuştur.

Duloksetin norepinefrin geri alımı üzerindeki güçlü etkisinden dolayı kardiyovasküler güvenliği açısından da incelemiştir. Duloksetin kullanan MDD hastalarından toplanan verilere göre; kalp atış hızında 1.6-0.6 ve sistolik kan basıncında 1.0-1.2 mmHg artışa neden olmuştur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca duloksetin elektrokardiyografik değişikliğe yol açmaktadır. Öyle ki duloksetin alan hastalarda kontrol ile kıyasla R-R, QRS ve QT aralığında azalma görülmüştür. Genel olarak duloksetin kardiyovasküler açısından ciddi risk oluşturmamaktadır.

Duloksetin, CYP1A2 ve CYP2D6 inhibitörü ilaçlarla potansiyel etkileşim göstermektedir. CYP1A2 inhibitörü fluvoksamin, kinolon antibiyotikler ve simetidin; CYP2D6 inhibitörü paroksetin, bupropion, flouksetin ve kinidin klinik dozlarında bile duloksetinin plazma seviyesini artırarak istenmeyen etkilere yol açmaktadır. Duloksetin kendisi de orta derecede CYP2D6 inhibitörü olduğundan dolayı TCA'ların, fenotiyazinlerin, α blokerlerin ve tip 1C antiaritmiklerin serum konsantrasyonunu artırır. Ayrıca CYP2D6 aracılığı ile metabolize edilen kodein ve tramadol'un metabolizmasını

yavaşlatır. CYP2D6 inhibisyonu sonucu morfine dönüşemeyen kodeinin ağrı kesici etkisi daha da azalır. Tramadol'un serum seviyesinin artması ise serotonin sendromuna yol açar. Duloksetin warfarin ile birlikte kullanıldığında ciddi kanamaya neden olur. FDA, duloksetinin midriyazise neden olduğunu da rapor etmiştir. Midriyazisin başlaması göz içi basıncı artırdığından dolayı dar açılı glokom hastalarında büyük risk oluşturmaktadır. Bu nedenle glokom tanısı konulan bireylerde duloksetin kullanılmamalıdır. Ayrıca duloksetin kullanımına ilişkilendirilmiş serotonin sendromu, kardiyomiyopati, hepatotoksisite, hiponatremi, eozinofilik pnömoni ve cilt reaksiyonu vakaları da rapor edilmiştir.

2.3.4. Klinik Kullanımı

Duloksetin, majör depresif bozukluk (MDD), diyabetik periferik nöropatik ağrısı (DPNP), fibromiyalji, orta derece ağrı, baş ağrısı, parkinson ve osteoartrit tedavisi için denenmiş ve kullanılmaktadır (Bellinghsm ve Peng, 2010).

2.4. OKSALİPLATİN

Oksaliplatin, sisplatin ve karbaplatin ile aynı ailede bulunan platin bazlı bir ilaçtır. Tipik olarak kolorektal kanserin tedavisinde fluorourasil ve levocovorin ile kombinasyon halinde kullanılır. Oksaliplatinde sisplatinden farklı olarak amin grup yerine diaminosikloheksan (DACH) yer alır. Ayrıca oksalat grubu da bulunur. Bu kimyasal gruplar kısmen ilacın özgü özelliklerinden sorumlu olarak bilinmektedir. Örneğin; oksaliplatin oksalat grubun yer değiştirmesi sonucu hızla enzimatik olmayan biyotransformasyona uğrar ve reaktif bileşiklere dönüşür. Bu dönüşüm ilacın farmakokinetik profilini etkiler. Transformasyon sonucu oluşan bileşiklerin çoğu farmakolojik olarak inaktiftir. Ancak dikloro platin hücreye girerek sitotoksik etki gösterir. Oksaliplatin suda az çözünür, metanolda daha az ve etanol ve asetonunda ise hemen hemen çözünürlüğü yoktur. Ve moleküler ağırlığı 3973.3'tür.

2.4.1. Farmakokinetik

Genel olarak oksaliplatin 5 fluorourasil (5FU) ile birlikte kullanılır. 5FU oksaliplatinin farmakokinetik özelliklerini etkilemez. Oksaliplatin infüzyondan kısa süre sonra birçok platin bileşiklerini oluşturur. Bu bileşikler plazma ve hücre proteinlerine bağlanır.

Ultrafiltrelenebilir platin bileşikleri oksaliplatinin farmakolojik verilerinin yorumlanmasını zorlaştırır. Oksaliplatin kaynaklı oluşan platin bileşiklerin yarılanma ömrü art arda 0.28 saat, 16.3 saat ve 273 saat ve oksaliplatinin eliminasyon yarılanma ömrü ise 14.1 dakika olarak belirlenmiştir. Ayrıca ilacın klirensi ve in vivo bozulma oranı arasında anlamlı ilişki vardır. Bu iki süreç arasında fizyolojik bağlantı olabileceği düşünülmektedir (Ehrsson ve ark, 2002). Oksaliplatinin klirensi büyük ölçüde böbrek yoluyla gerçekleşir. Kreatinin klirensi düşük olan hastalarda oksaliplatinin AUC (eğri altı alanı) artmış ancak toksisitesinde bir artış görülmemiştir. Hafif karaciğer bozukluğu oksaliplatinin kinetiğini etkilemez. Oksaliplatin uzun süre kullanıldığında ilaç kaynaklı platin bileşikleri dokularda birikir ve toksik etkilere neden olur. Dokularda sürekli platin birikimi, in vitro çalışmalara göre platin- DNA'yı oluşturur. Platin ile kovalent olarak bağlanan DNA parçası, nefropati ve ikinci bir kansere neden olabileceği düşünülmektedir (Brouwers ve ark, 2008).

2.4.2. Farmakodinami

2.4.2.1.Etki Mekanizması

Oksaliplatin sitotoksik etkisini diğer platin bazlı ilaçlar gibi DNA hasarı oluşturarak gösterir. Ayrıca oksaliplatin DNA lezyonu oluşturarak kanser hücrelerin apoptozuna neden olur. DNA sentezini durdurur, RNA sentezini engeller ve immünolojik reaksiyonları tetikler (Tesniere ve ark, 2010). Oksaliplatin sitotoksik ilaçların da etkisini artırır.

Oksaliplatin kaynaklı plazmada oluşan dikloplatin bileşikleri GC alanı açısından zengin bir tropizmle hücre çekirdeğine girer. Guaninin N7 nitrojen atomuna bağlanır. Önce mono adükt ardından diadükt guanin oluşturur. Oksaliplatin genel olarak bu değişimi genomik DNA'da meydana getirir. Ancak nükleozumlarda da platin ile kovalent olarak bağlanan DNA parçasını oluşturabilir. DNA diadüktler, DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu inhibe eder. Nükleotid eksizyon onarımı gerçekleşmediği sürece, hücre döngüsü durmasından sonra apoptoza neden olur. Platin ile kovalent olarak bağlanan DNA parçasının oluşumu sisplatin ile kıyasla oksaliplatin kaynaklı daha yavaş ve düşüktür. Buna rağmen oksaliplatin sisplatine göre daha sitotoksiktir. Bu nedenle oksaliplatinin terapötik etkileri sadece platin parçalarının alkile edici etkisine bağlı değildir. Oksaliplatin aldıktan sonra, kolon kanser hücrelerin

apoptozu; kaspaz 3 aktivasyonu, mitokondride Bax'ın translokasyonu ve sitozolde sitokrom C'nin salınması sonucu oluşur. DNA lezyonlarının bazı yönleri oksaliplatine özeldir. Örneğin; oksaliplatin konformasyonu, sisplatin ve karbaplatine göre protein kompleksinde yanlış eşleşme onarımını daha zorlaştırır ve lezyonunu geri dönüşümsüz hale getirir. Ek olarak oksaliplatin, sisplatin göre DNA sentezini daha güçlü engellediği düşünülmektedir (Raymond ve ark, 1998). Oksaliplatin 5FU ile kullanıldığında timidilat sentaz enzimi inhibe ettiği kanıtlanmıştır. timidilat sentaz inhibisyonu sonucu mitotik süreci durdurur. Oksaliplatin mRNA sentezini de engellemektedir (Todd ve Lippard, 2009).

2.4.4. İlaç Etkileşimleri

Oksaliplatinin, ilaç biyotransformasyonunda anahtar rol oynayan sitokrom P450 üzerine etkisi yok sayılabilecek kadar azdır. Bu nedenle ilaç etkileşim şansı oldukça düşüktür. Böylece oksaliplatin başka ilaçlar ile rahatça birlikte kullanılabilir (Alcindor ve Beauger, 2011).

2.4.5. Toksisite

Oksaliplatin anti kanser etkisinin yanı sıra nörolojik, hematolojik, renal, gastrointestinal, aşırı duyarlılık ve nadiren gözde değişiklikler gibi istenmeyen etkiler de göstermektedir. (Noor ve ark, 2019)

2.4.5.1. Nörotoksisite

Oksaliplatin sınır hasarı oluşturarak periferik nöropati gibi nörolojik etki gösterdiği pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (Pereira A ve ark, 2018).

2.4.5.2. Nefrotoksisite

Oksaliplatin renal tübüler vakuolizasyonu, akut tübüler nekrozu, renal tübüler asidozu ve hematolojik toksisiteye bağlı akut böbrek hasarı oluşturmaktadır. Oksaliplatinin nefrotoksik etkisi sisplatin göre daha azdır (Labaye ve ark, 2005).

2.4.5.3. Hematolojik Toksisite

- Oksaliplatin farelerde beyaz ve kırmızı kan hücre sayısını doza bağımlı olarak düşürmüş ve hematolojik indekslerde anlamlı değişikliklere neden olmuştur.

Çalışmada kullanılan farelerin ön ve arka pençesi incelendiğinde anemiye işaret eden dramatik renk değişikliği görülmüştür (Justan GL ve ark, 2020).

- Vaka bazlı klinik çalışmalarda oksaliplatinin immün hemolize ve immün sitopeniye neden olduğu gösterilmiştir (Cobo ve ark, 2007).

2.4.5.4. Splenomegali

Oksaliplatin farelerde dalak ağırlığını belirgin ölçüde artırmış, splenomegaliye neden olmuştur. Kırmızı pulpa dokusunda anlamlı displazi sergilemiştir. IL-6, IL-1 α ve G-CSF'in geçici up regülasyonu ve IL-1 β , IL- p40, MIP-1 β , IL-2'nin geçici down regülasyonu ile beraber dalak içindeki sitokinleri ve kemokinleri de anlamlı ölçüde etkilemiştir. CD45+ hücrelerde azalma dâhil splenosit popülasyonlarda belirgin değişikliklere neden olmuştur (Lee ve ark, 2020).

2.4.5.5. Retinopati

Oksaliplatin nadiren gözde reversibl değişikliklere neden olmaktadır (Noor ve ark, 2019).

2.4.5.6. Pulmoner Toksisite

2015 yılına kadar oksaliplatin kaynaklı 26 akciğer hasarı vaka literatürde rapor edilmiştir. Vakaların %92.3'ü 60 yaş üstü hasatlarda tespit edilmiştir. 16'si akciğer hasarı neden ile hayatını kayıp etmiştir. Mor, Mira ve Nissam'ın 2015'te yayınladığı raporda da 60 yaş üstü iki hastanın oksaliplatin kaynaklı interstisyel pnömoni sonucu öldüğü rapor edilmiştir (Moskovitz ve ark, 2015). Suthar ve arkadaşları 2020'de oksaliplatin kaynaklı 2 interstisyel pnömoni vakasını rapor etmiştir. Araştırmalara göre oksaliplatinin pulmoner toksisitesi ölümcül ancak nadir görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (Etik Kurul Tarih ve Karar No: 04.11.2020-20/15), Çalışma Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) 6-8 haftalık 200-250g ağırlığındaki erkek Sprague Dawley sıçanlar ile yapılmıştır. Çalışmada her grupta 6 sıçan olmak üzere 5 ayrı grupta toplam 30 sıçan kullanılmıştır. Çalışmada ilaç uygulama işlemi ve mekanik allodini ölçümü 12 Nisan 2021- 12 Mayıs 2021 arasında Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde, Takip 3 odasında gün içinde 8:00-13:00 arasında yapılmıştır. Çalışma boyunca her kafeste 6 sıçan barındırılmış, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde 20-24 °C sıcaklığında takip edilmiştir. Bu süreçte hayvanlar standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenmiştir.

İntraepidermal sinir liflerin yoğunluğu ve dejenerasyonu inceleme ve analiz (histolojik) çalışması ise çalışmanın son gününde sıçanların ayak tabanından toplanan örneklerin Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji laboratuvarlarında yapılmıştır.

3.2. İlaç Uygulanması

Çalışmaya dâhil edilen sıçanlara uygulamak için oksaliptatin % 5'lik glukoz solüsyonu ile seyreltilmiştir. Vildagliptin ve duloksetin distile su ile çözülmüştür. İlaç uygulamaya

başlamadan önce tüm sıçanlar hassas terazide tartılmış ve ilaçların dozu sıçanların ağırlığına göre ayarlanmıştır. Çalışmanın 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ve 23. günlerinde kontrol grubundaki sıçanlara i.p. yoldan 0.5ml hacminde % 5'lik glukoz solüsyonu, oksaliplatin grubundaki sıçanlara (n=6) 4mg/kg/i.p. 0.5ml oksaliplatin uygulanmıştır. Oksaliplatin+vildagliptin grubundaki sıçanlara (n=6) çalışmanın 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ve 23. günlerinde 4mg/kg/i.p. 0.5ml oksaliplatin ve 4 hafta boyunca her gün bir kez olmak üzere haftada 5 gün oral yoldan 10mg/kg vildagliptin uygulandı. Oksaliplatin+duloksetin grubundaki sıçanlara (n=6) çalışmanın 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ve 23. günlerinde 4mg/kg/i.p. 0.5ml oksaliplatin ve 4 hafta boyunca her gün bir doz olmak üzere haftada 5 gün oral yoldan 30mg/kg duloksetin uygulandı. Oksaliplatin+vildagliptin+duloksetin grubundaki sıçanlara ise çalışmanın 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ve 23. günlerinde 4mg/kg/i.p. 0.5ml oksaliplatin ve 4 hafta boyunca her gün bir doz olmak üzere haftada 5 gün oral yoldan 30mg/kg duloksetin ve haftada 5 gün 10mg/ vildagliptin uygulanmıştır (Tablo 3.2.1).

Çalışmanın 16. günü oksaliplatin grubunda 1 sıçan ve çalışmanın 17.günü ise oksaliplatin+vildagliptin grubunda 1 ve oksaliplatin+duloksetin grubunda birer sıçan olmak üzere çalışma boyunca toplam 3 sıçan ölmüştür.

Tablo 3.2.1. Gruplara göre uygulanan ilaçlar ve dozları

Gruplar	Uygulanan ilaçlar ve dozları ve hacimleri
Kontrol (n=6)	%5'lik Glukoz (0.5ml)
OKS (n=6)	Oksaliplatin 4mg/kg (0.5ml)
OKS+VİLD (n=6)	Oksaliplatin 4mg/kg (0.5ml)+Vildagliptin 10mg/kg(0.5ml)
OKS+DULOXS (n=6)	Oksliplatin4mg/kg (0.5ml)+Duloksetin30mg/kg (1ml)
OKS+VİLD+DULOXS (n=6)	Oksaliplatin4mg/kg (0.5ml)+Vildagliptin 10mg/kg (0.5ml) +Duloksetin 30mg/kg (1ml)

3.3. Mekanik Ağrı Eşiği Ölçümü

Mekanik ağrı eşiğinin ölçümü çalışmanın 0. (sıçanlara hiçbir ilaç uygulamadan önce), 4., 11., 18. ve 25'inci günlerinde Elektronik Von Frey Test Cihazı (Ugo Basile, İtalya) kullanılarak yapıldı. Ölçümler saat 8:00-13:00 arası aynı koşullar sağlanarak sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Ölçüm yapılmadan önce sıçanların ortama alışması için sıçanlar 10-15 dakika tabanı gözenekli telden yapılmış pleksiglas kafes içinde bekletildi (Şekil 3.3.1.). Sıçanların arka ayağının plantar kısmının orta bölgesine cihazın sensöre bağlı sivri olmayan metal ucu ile uygulama yapıldı. Metal uç gücü sabit olarak artan şiddette uygulandı. Uygulanan güç, hayvan pençesini çektiği anda cihaz tarafından otomatik olarak gram olarak ölçüm yapılmıştır (Şekil 3.3.2.). Elde edilen veriler daha sonra istatistiksel olarak analiz edilmiştir.



Şekil 3.3.1. Elektronik Von Frey Cihazı ve Pleksiglas Kafesler



Şekil 3.3.2. Mekanik ağrı eşiği ölçümü

3.4. Histolojik inceleme Yöntemi

3.4.1. UCHL1 İmmunohistokimya boyama metodu

Deney sonunda sıçanlar 80mg/kg ketamin+10mg/kg ksilazin i.p. yoldan uygulandıktan sonra sakrifiye edildi. Histolojik incelemeler için sakrifiye edilen sıçanların, ayak tabanları %4 paraformaldehit solüsyonuna alınarak 24 saat fikse edildi. Tespit edilen doku örnekleri, gerekli takip aşamalarından olan %30'luk süktroz solüsyonunda bekletilerek dokuların süktroz ile doygunluğa ulaşmaları sağlandı. Daha sonra dokular Cryomatrix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) içerisine gömüldü ve sıvı azotta dondurularak -80 °C'ye kaldırıldı. Kesit alınmak üzere - 80 °C'den çıkarılan bloklardan Cryotom cihazı (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) ile 7 µm kalınlığında kesitler polilizin kaplı lamlara alındı. -80 °C'de saklanan kesitler, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra 10 dakika paraformaldehit ile fikse edildi. Fiksasyon

sonrasında fosfat tamponu (PBS) ile 3 defa 5 dakika yıkanan kesitler PAP Pen® kullanılarak işaretlendi. Kesitler PBS ile hazırlanmış %10 goat serumda 20 dakika preinkübe edildi. UCH-L1 (Novus Biologicals, NB300-676, USA) monoklonal primer antikoru 1/200 dilüsyon oranında uygulanarak 1 gece +4°C’de bekletildikten sonra 10 dakika oda ısısında inkübe edildi. Primer antikor inkübasyonunun ardından PBS ile 3 defa 5 dakika yıkanan kesitler sekonder antikor (gtxRb ıgG(H+L) Rhodamine, Millipore) ile 1 saat muamele edildi. Bu aşamadan sonra kesitler PBS ile 3 defa 5 dakika yıkandı ve dokuların çekirdek işaretlemeleri DAPI içeren kapatma medyumunu ile yapılarak lamelle kapatıldı. Olympus BX51 floresan mikroskobu (Olympus Corp. Tokyo, Japonya) ve DP71 görüntüleme sistemi kullanılarak boyanan örneklerin incelenmesi ve fotoğraflarının çekimi yapıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde TURCOSA istatistik yazılımı kullanıldı. Sıçanların kilo takibinde elde edilen veriler Bağımlı k Örneklem testi ile analiz edildi. Çalışmada değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Von Frey ölçüm değerleri arasında ve İENF ölçüm değerleri arasında fark olup olmadığına ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile bakıldı. Çoklu karşılaştırma için varyansların homojen olduğundan dolayı Tukey HSD testi kullanıldı. İstatistiksel kıyaslamalarda $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi.

4. BULGULAR

4.1. Sıçanlarda Kilo Değişimi

Çalışmanın 1., 8., 15.ve 26. günlerinde tüm gruplardaki sıçanların ağırlıkları ölçüldü. Sıçanların kilo ortalaması tablo 4.1.1’de gram olarak verilmiştir.

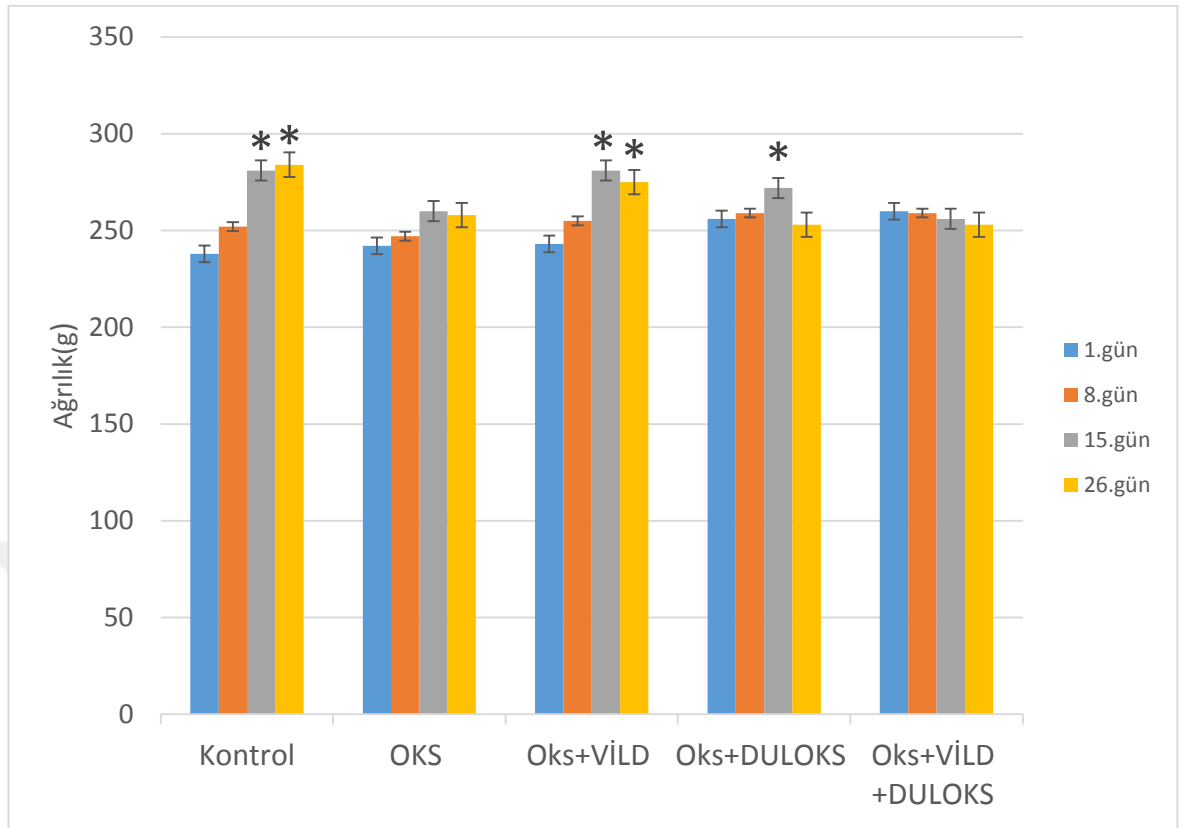
Tablo 4.1.1. Sıçanların çalışma boyunca kilo ortalaması

Gruplar	Sıçanların kilo ortalaması (g)			
	1. gün	8. gün	15. gün	26. gün

Kontrol	238	252	281	284
OKS	242	247	260	258
OKS+VİLD	243	255	281	275
OKS+DULOKS	256	259	272	253
OKS+VİLD+DULOKS	260	259	256	253

OKS; oksaliplatin 4mg/kg, OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin10mg/kg, OKS+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/ kg, OKS+VİLD+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg + vildagliptin10mg/kg+ duloksetin30mg/kg. g: gram.

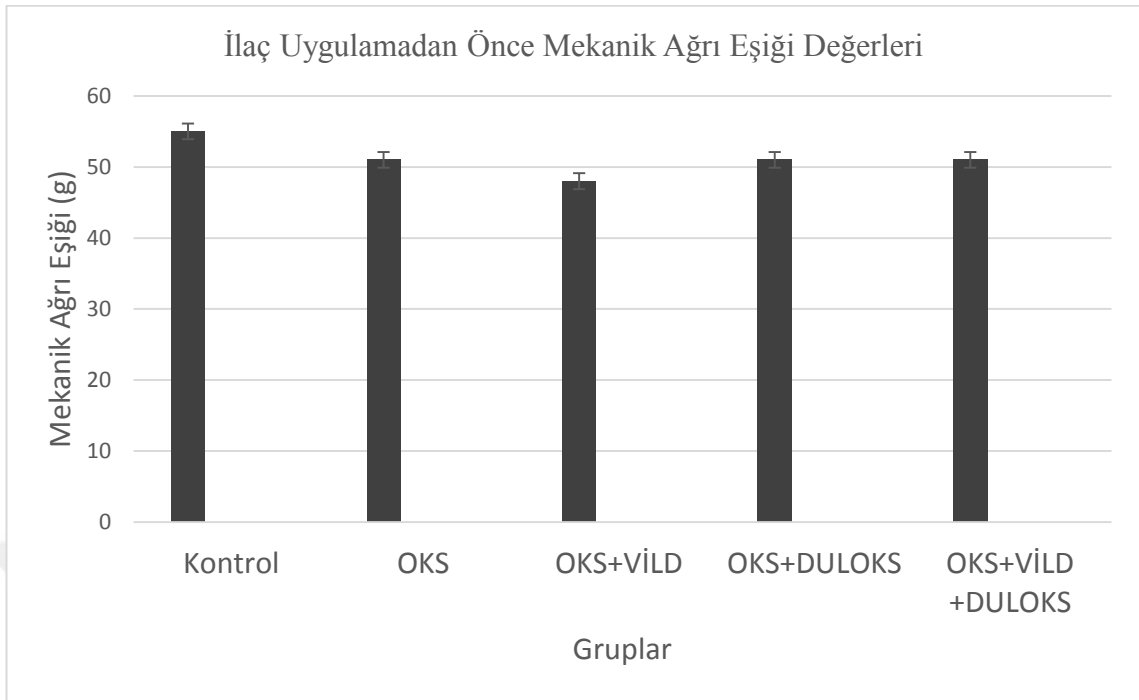
Çalışma boyunca kontrol ve OKS+VİLD grubundaki sıçanların kilo aldığı görüldü. Kontrol ve OKS+VİLD gruplarındaki sıçanlar, 1. günkü kilolarına kıyasla 15. gün ve 26. gün ölçümlerinde anlamlı olarak kilo aldığı gözlemlendi ($p<0,05$). OKS+DULOKS grubundaki sıçanların ise çalışmanın 15. günü kilo aldığı ancak çalışmanın 25. günü tekrar kilo verdiği gözlemlendi. OKS ve OKS+VİLD +DULOKS gruplarındaki sıçanların kilolarında çalışma boyunca anlamlı değişiklik görülmedi (Şekil 4. 1.1).



Şekil 4.1.1. Gruplardaki sıçanların 1., 8., 15.ve 26.günlerdeki ağırlıkları. OKS; oksaliplatin 4mg/kg, OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin10mg/kg, OKS+DULOXS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/kg, OKS+VİLD+DULOXS; oksaliplatin 4mg/kg + vildagliptin10mg/kg+ duloksetin30mg/kg, * 1. gün kiloya kıyasla farklı $p<0,05$ (Bağımlı k Örneklem Testi). Çalışmanın 17. gününden sonra OKS, OKS+VİLD ve OKS+DULOXS grupları için $n=5$

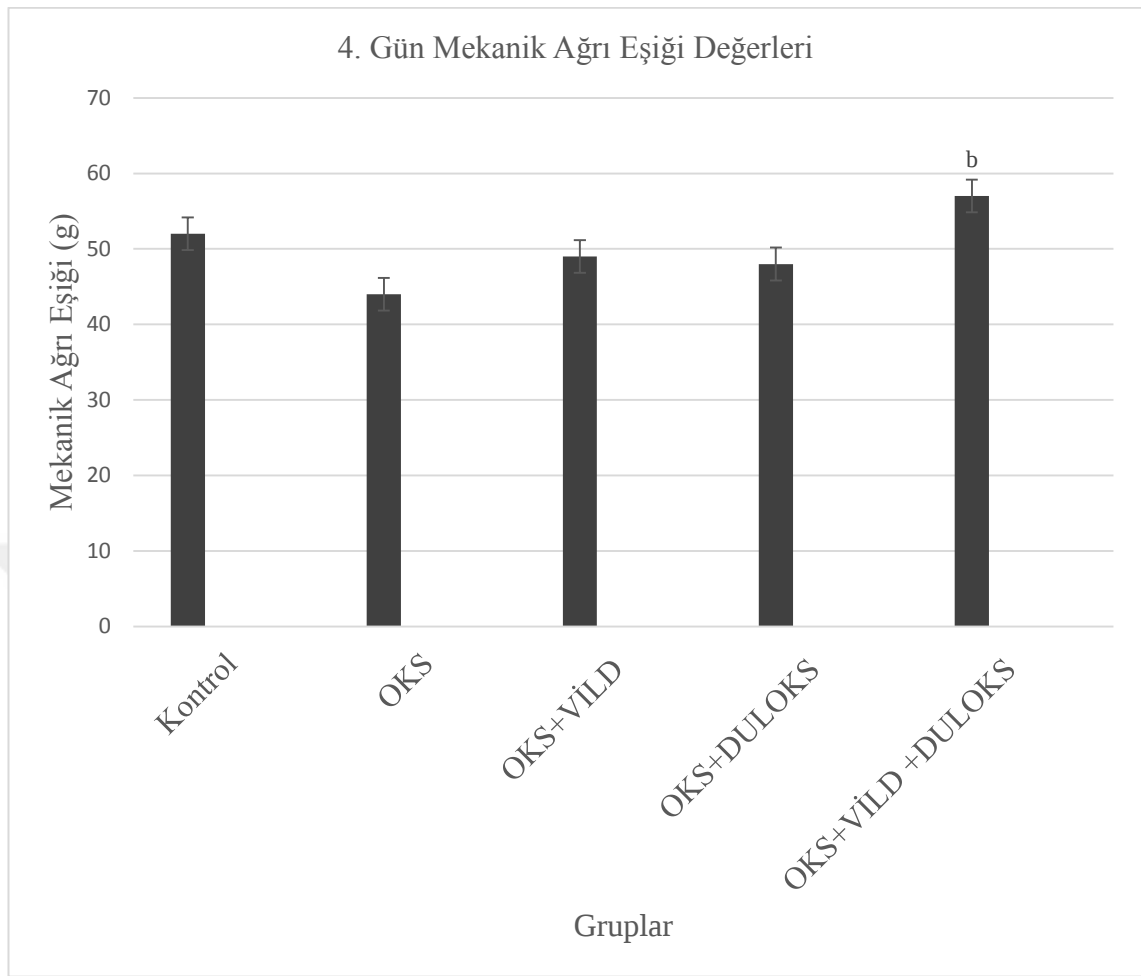
4.2. Elektronik Von Frey Test Bulguları

Tüm gruplardaki sıçanlara hiçbir ilaç uygulamadan önce (0.) ve ilaç uygulamasından sonraki 4., 11., 18. ve 25. günlerde sıçanlarda pençe geri çekme eşiği elektronik von frey test cihazı ile ölçüldü. Çalışmanın başlangıcında herhangi bir ilaç uygulamadan önceki tüm grupların mekanik ağrı eşiği değerlerinde anlamlı bir fark yoktu (Şekil 4.2.1).



Şekil 4.2.1. İlaç uygulamadan önce mekanik ağrı eşiği değerleri. OKS; oksaliplatin 4mg/kg, OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin 10mg/kg, OKS+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/kg, OKS+VİLD+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin 10mg/kg+duloksetin 30mg/kg, g: gram. Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. (n=6).

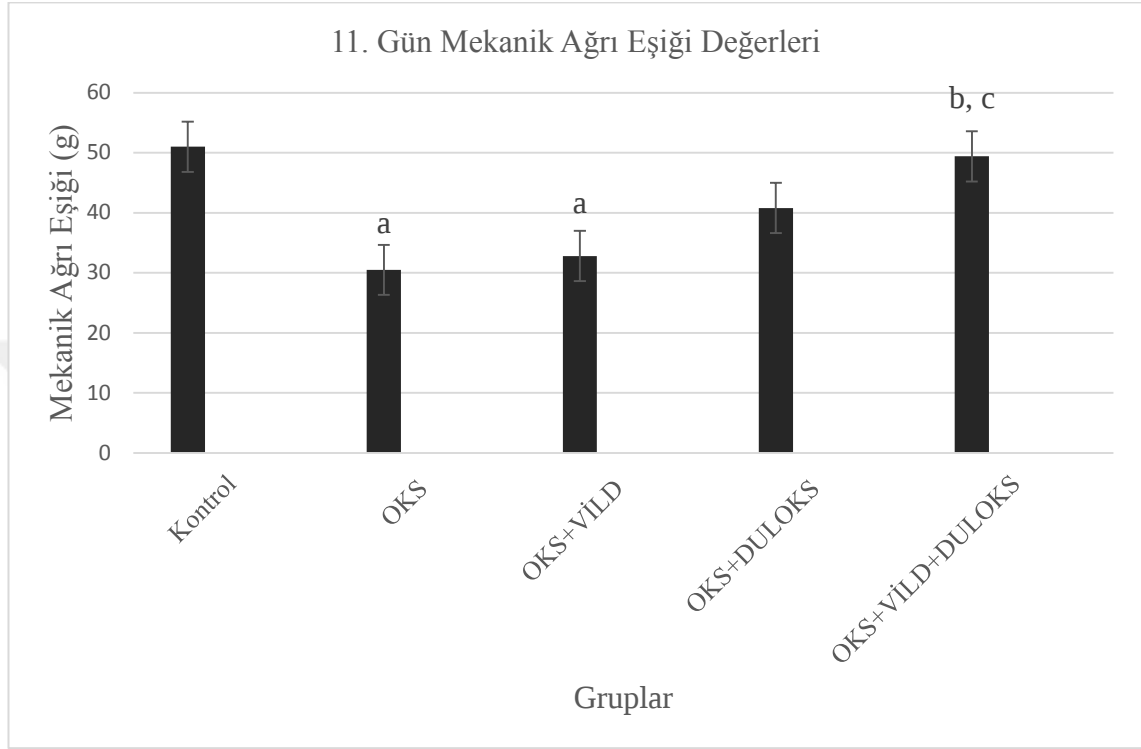
Dördüncü gün yaptığımız elektronik von frey test ölçümünde OKS+VİLD+DULOKS grubun, OKS gruba kıyasla mekanik ağrı eşiğinin yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,008$). Veriler Şekli 4.2.2’de görülmektedir.



Şekil 4.2.2. Grupların 4. gün mekanik ağrı eşiği değerleri. OKS; oksaliplatin 4mg/kg, OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin 10mg/kg, OKS+DULOXS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/kg, OKS+VİLD+DULOXS; oksaliplatin 4mg/kg +vildagliptin 10mg/kg+duloksetin 30mg/kg, g:gram. Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir (n=6). b: OKS gruba kıyasla fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

11. gün yaptığımız elektronik von frey testinde OKS 'da nöropati oluşturduğu görüldü. Oksaliplatin4mg/kg ve oksaliplatin 4mg/kg+Vildagliptin 10mg/kg uygulanan sıçanların mekanik ağrı eşiğinde kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Oksaliplatin4mg/kg+vildagliptin10mg/kg+duloksetin30mg/kg uygulanan grubun mekanik ağrı eşiğinde oksaliplatin4mg/kg ve

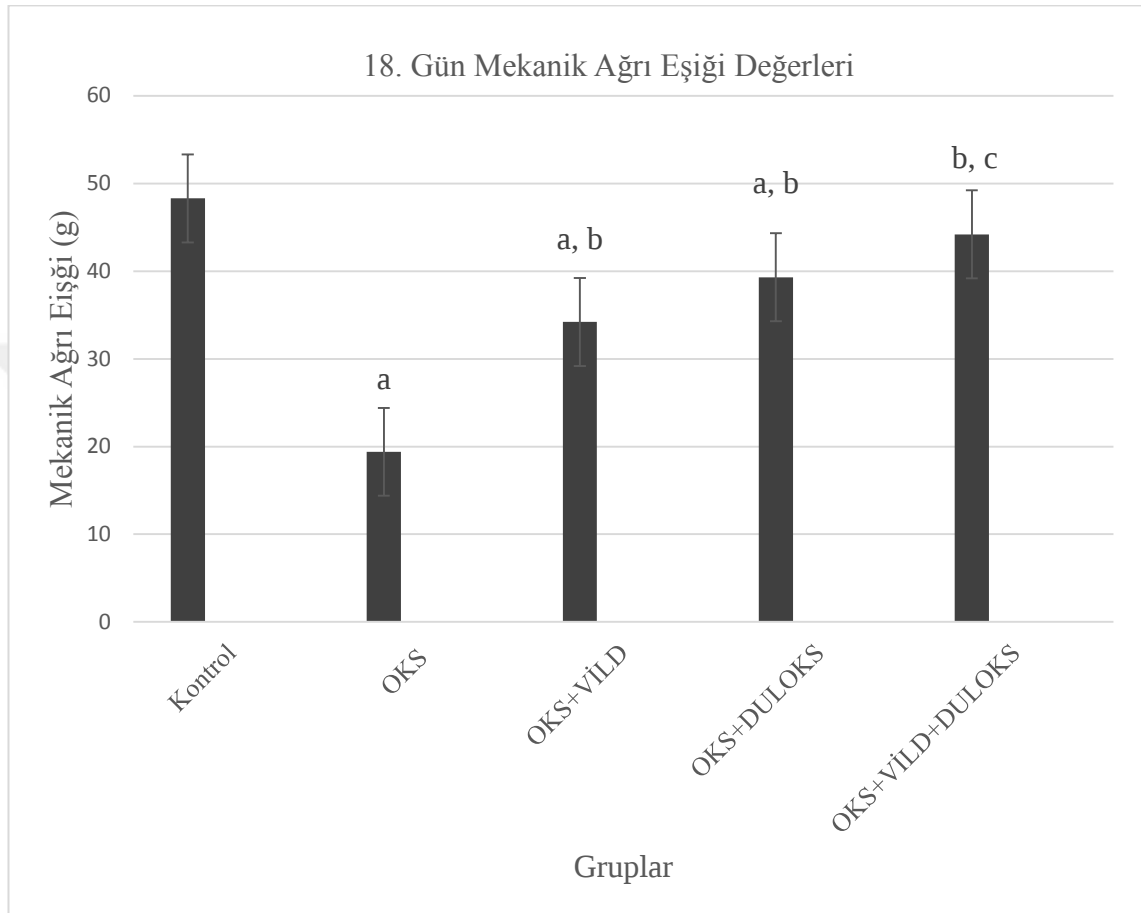
oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin 10mg/kg uygulanan gruplara göre artış görüldü ($p<0,05$). Uygulama ait veriler şekil 4.2.3'te görülmektedir.



Şekil 4.2.3. Grupların 11. gün mekanik ağrı eşiği değerleri. OKS; oksaliplatin 4mg/kg, OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin 10mg/kg, OKS+DULOXS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/kg, OKS+VİLD+DULOXS; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin 10mg/kg+duloksetin 30mg/kg, g: gram. Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir (n=6). a kontrol, b OKS ve c OKS+VİLD gruba kıyasla fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

18. gün yapılan elektronik von frey testinde OKS ve OKS+VİLD grubun mekanik ağrı eşiği kontrol grubuna göre düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). OKS+VİLD, OKS+DULOXS ve OKS+VİLD+DULOXS grupların mekanik ağrı eşiği OKS grubuna kıyasla anlamlı olarak artmıştı ($p<0,05$). OKS+DULOXS ve OKS+VİLD+DULOXS grupların arasında anlamlı fark yokken OKS+VİLD+DULOXS

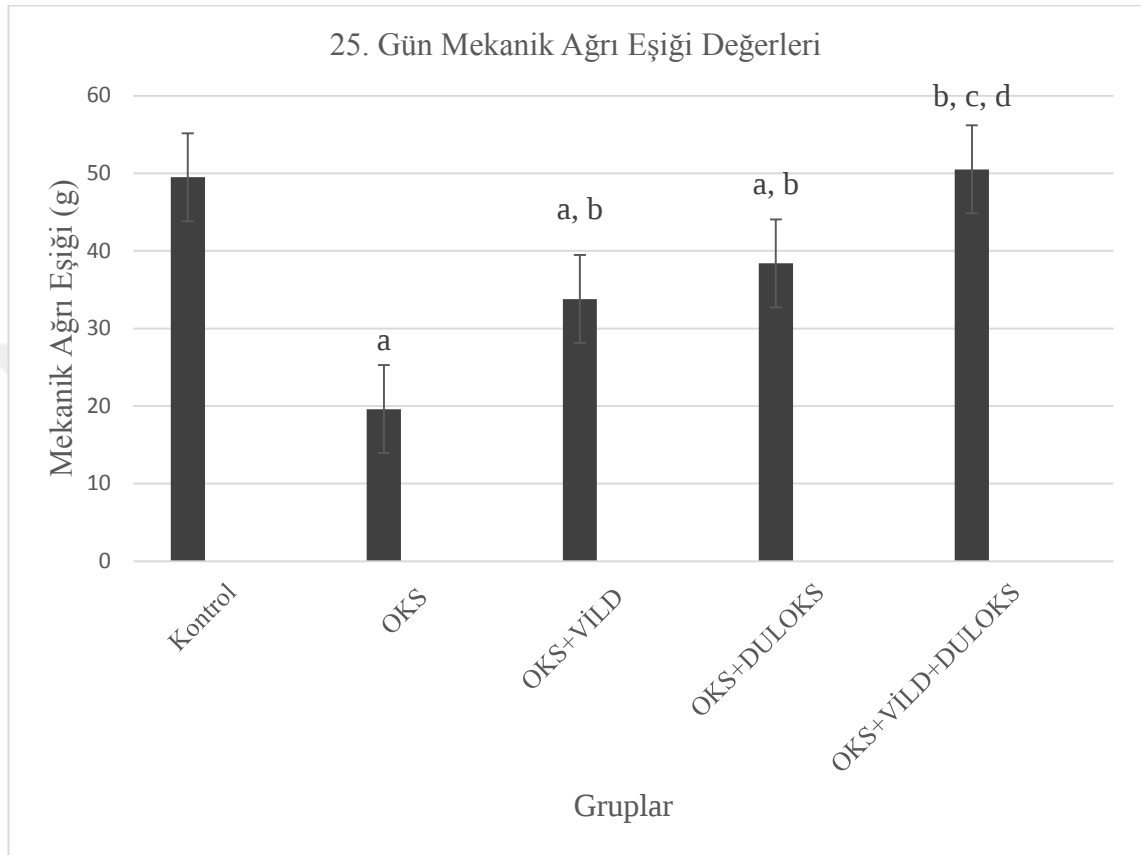
grubun mekanik ağrı eşiğinde ise OKS+VİLD gruba kıyasla anlamlı olarak artış görüldü ($p=0,015$). Veriler şekil 4.2.4'te verilmiştir.



Şekil 4.2.4. Grupların 18. gün mekanik ağrı eşiği değerleri. OKS; oksaliplatin 4mg/kg (n=5), OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg + vildagliptin 10mg/kg (n=5), OKS+ DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/kg (n=5), OKS+VİLD+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg +vildagliptin 10mg/kg+duloksetin 30mg/kg, g: gram. Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir (n=6). a kontrol, b OKS ve c OKS+VİLD gruba kıyasla fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

25. günde de OKS, OKS+VİLD ve OKS+DULOKS grupların mekanik ağrı eşiği kontrol gruba göre anlamlı olarak azalmıştı ($p<0,05$). OKS+VİLD, OKS+DULOKS ve OKS+VİLD+DULOKS grupların ağrı eşiği OKS gruba kıyasla anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$). OKS+VİLD+DULOKS grubun mekanik ağrı eşiği hem OKS+VİLD ve hem OKS+DULOKS'a göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldi ($p<0,05$). Uygulamaya ait

veriler Şekil 4.2.5'te görülmektedir. Elektronik von frey test uygulanan tüm günlerin verileri Tablo 4.2.1'de verilmiş ve Şekil 4.2.6'da özetlenmiş ve analiz edilmiştir.



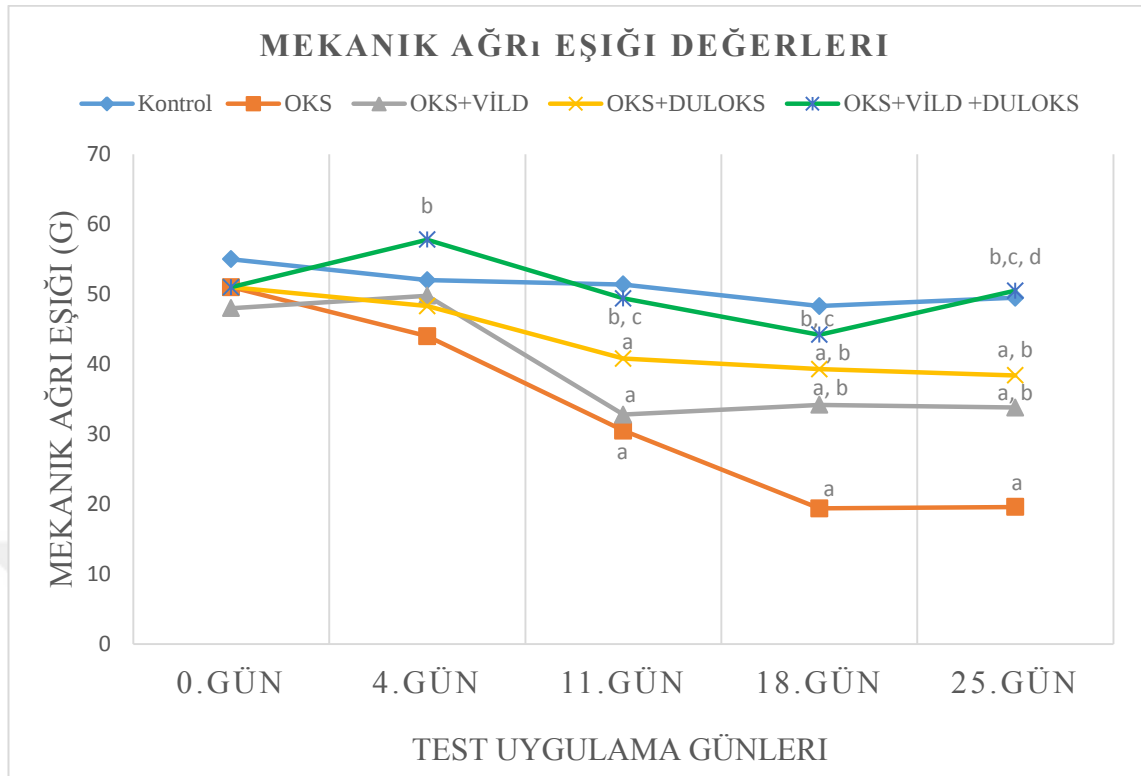
Şekil 4.2.5. Grupların 25. gün mekanik ağrı eşiği değerleri. OKS; oksaliplatin 4mg/kg (n=5), OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin10mg/kg (n=5), OKS+ DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/kg (n=5), OKS+VİLD+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg +vildagliptin10mg/kg+duloksetin30mg/kg, g: gram. Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. (n=6). a kontrol, b OKS, c OKS+VİLD ve d OKS+DULOKS gruba kıyasla fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Tablo 4.2.1. Çalışma boyunca elde edilen mekanik ağrı eşiği değerleri.

	Mekanik Ağrı Eşiği Değerleri (g)
--	----------------------------------

Gruplar	0.gün	4. gün	11. gün	18. gün	25. gün
Kontrol	55.76±1.71	51.98±2.71	51.43±2.06	48.30±2.22	49.50±2.75
OKS	51.86±2.41	43.85±1.88	30.50±3.19 ^{*,a}	19.40±1.46 ^{*,a}	19.60±1.50 ^{*,a}
OKS+VİLD	47.81±2.49	49.80±2.83	32.88±1.62 ^{*,a}	34.28±2.84 ^{*,a,b}	33.80±1.35 ^{*,a,b}
OKS +DULOKS	51.23±2.90	48.38±2.73	40.81±1.45	39.32±2.06 ^{*,a,b}	38.40±3.24 ^{*,a,b}
OKS+VİLD +DULOKS	50.96±2.93	57.80±2.85 ^b	49.43±4.05 ^{b,c}	44.21±2.73 ^{b,c}	50.50±2.70 ^{b,c,d}

OKS; Oksaliplatin 4mg/kg, OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin10mg/kg, OKS+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/ kg, OKS+VİLD+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin10mg/kg+duloksetin30mg/kg, g: gram force. Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir (n=6). * 0. güne, a kontrol, b OKS, c OKS+VİLD ve d OKS+DULOKS gruba kıyasla fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Çalışmanın 17. gününden sonra OKS, OKS+VİLD ve OKS+DULOKS grupları için n=5.



Şekil 4.2.6. Tüm gruplarda çalışma boyunca mekanik ağrı eşiği değerleri OKS; Oksaliplatin 4mg/kg, OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg+ vildagliptin10mg/kg, OKS+ DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/ kg, OKS+VİLD+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg +vildagliptin10mg/kg+duloksetin30mg/kg, g: gram. Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir (n=6). a kontrol, b OKS, c OKS+VİLD ve d OKS+DULOKS gruba kıyasla fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Çalışmanın 17. gününden sonra OKS, OKS+VİLD ve OKS+DULOKS grupları için n=5

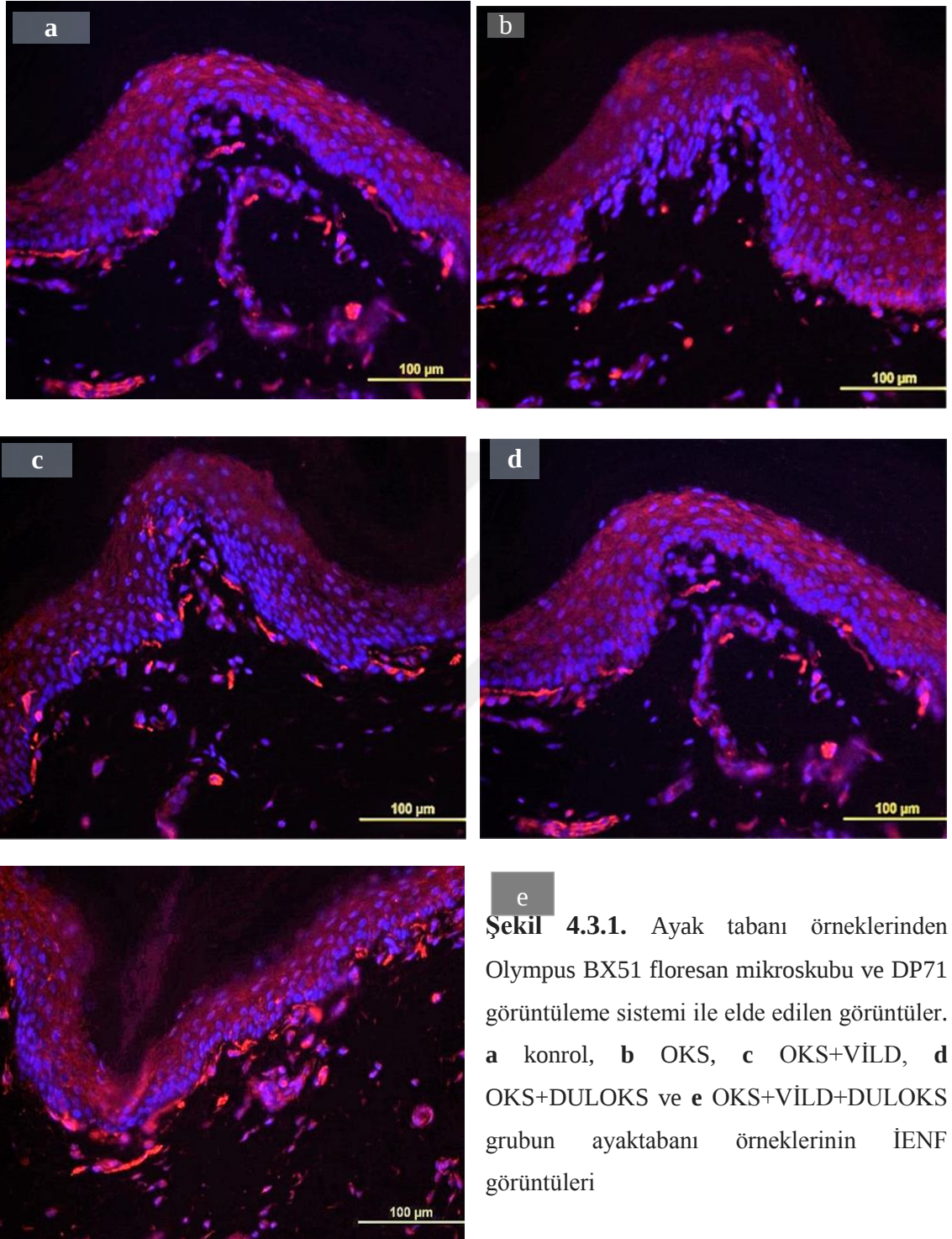
4.3. Histolojik Bulgular

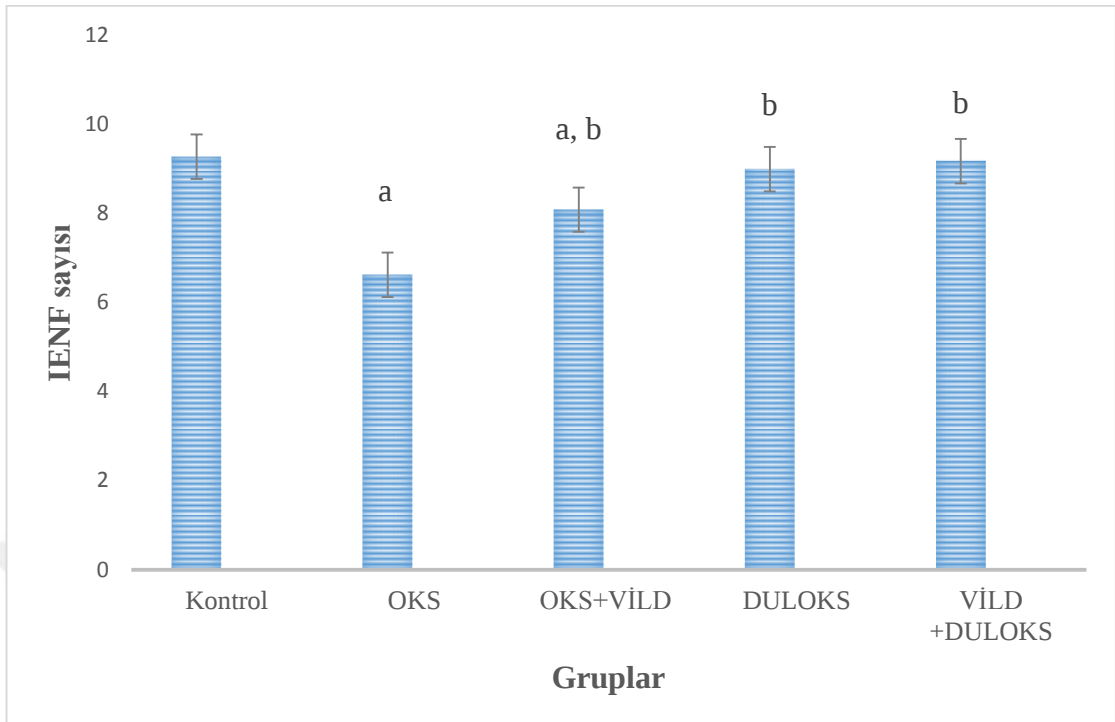
Sıçanların ayak tabanı örneklerinden hazırlanan kesitlerde, İntraepidermal sinir liflerin immünoreaktif profilleri Olympus BX51 floresan mikroskobu (Olympus Corp. Tokyo Japonya) ve DP71 görüntüleme sistemi kullanılarak belirlendi. Elde edilen veriler (Tablo 4.3.1)'de verilmiştir.

Gruplar	N	İENF Sayısı $\pm$ standart hata
Kontrol	42	9.27 $\pm$ 0.38
OKS	42	6.62 $\pm$ 0.25 ^a
OKS+VİLD	42	8.08 $\pm$ 0.27 ^{a,b}
OKS+DULOKS	42	8.90 $\pm$ 0.27 ^b
OKS+VİLD+DULOKS	42	9.17 $\pm$ 0.27 ^b

Tablo 4.3.1. Sıçanların ayak tabanı örneklerinden elde edilen veriler. İENF: intraepidermal sinir lifleri OKS; oksaliplatin 4mg/kg (n=5), OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg +vildagliptin10mg/kg (n=5), OKS+ DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/kg (n=5), OKS+VİLD+DULOKS; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin10mg/kg+duloksetin30mg/kg (n=6). Değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. a kontrol ve b OKS gruba kıyasla fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). N: her guptan hazırlanan kesit sayısı.

Bu incelemede elde edilen görüntüler ise (Şekil 4.3.1) verilmektedir. Gruplar arasında intraepideraml sinir lifleri sayısında anlamlı fark bulundu (p<0.001). OKS ve OKS+VİLD grupların intraepidermal sinir lifleri sayısı kontrol gruba göre anlamlı olarak az olduğu görüldü (p<0,05). OKS+VİLD, OKS+DULOKS ve OKS+VİLD +DULOKS grupların intraepidermal sinir lifleri sayısı OKS gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p<0,05). OK+VİLD, OKS+DULOKS ve OKS+VİLD +DULOKS grupların intraepidermal sinir lifleri sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Sayısal olarak OKS+VİLD +DULOKS grubunda intraepidermal sinir lifleri sayısı OKS+VİLD gurba göre 1,09 ve OKS+DULOKS gruba göre 0,18 fazla idi. Uygulama ait veriler Şekil 4.3.2' verilmiştir.





Şekil 4.3.2. Sıçanların ayak tabanı örneklerinden Olympus BX51 floresan mikroskobu ve DP71 görüntüleme sistemi ile elde edilen İENF değerleri. İENF: intraepidermal sinir lifleri OKS; oksaliplatin 4mg/kg (n=5), OKS+VİLD; oksaliplatin 4mg/kg +Vildagliptin10mg/kg (n=5), OKS+ DULOXS; oksaliplatin 4mg/kg+duloksetin 30mg/ kg (n=5), OKS+VİLD+DULOXS; oksaliplatin 4mg/kg+vildagliptin10mg/kg+ duloksetin30mg/kg (n=6). Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. a kontrol ve b OKS gruba kıyasla fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada vildagliptinin bir kemoterapötik olan oksaliplatinle oluşturulan nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca vildagliptin, duloksetin ile kombine uygulanan sıçanlarda duloksetinin anti nöropatik etkisini artırmıştır.

Oksaliplatinin akut nörotoksik etkisi voltaj kapılı iyon kanalları ve TRP kanalları aracılığı ile olduğu bilinmektedir. Oksaliplatin uzun süre kullanıldığında akut nörotoksiste, kronik nöropatiye dönüşmektedir. Burada akson dejenerasyonu, nöronal hücre cismi hasarı ve miyelin bozukluğu gibi nöronlarda morfolojik değişikliğe yol açmaktadır. Oksaliplatin kaynaklı nöropati, kemoterapi için klinik açıdan büyük sorun oluşturmaktadır. Kemoterapiye bağlı periferik nöropatiyi önlemek için pek çok çalışma yapılmış ancak henüz etkili ve spesifik bir tedavi önerilmemiştir. Shigematsu ve arkadaşları da 2020’de yaptığı bir çalışmada oksaliplatin ile indüklenmiş in vitro ve in vivo nöropatik modellerde alogliptinin nöroprotektif etkisini incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre alogliptin, PC12 hücrelerinde oksaliplatin ve sisplatin kaynaklı sinir iltihaplanmasını azaltmıştır. Ayrıca sıçanlarda oksaliplatin kaynaklı mekanik allodiniyi ve siyatik sinirde akson dejenerasyonunu düzeltmiştir. Genel olarak DPP4 inhibitörleri GLP-1 aracılığı ile etki etkilemektedir. GLP-1 reseptörün agonisti exenatide, hücre kültüründe ve sıçanlarda oksaliplatin ile indüklenmiş nörodejenerasyonu GLP-1 reseptöre bağlanarak inhibe etmiştir. Alogliptinin de benzer mekanizma ile antinöropatik etki göstermesi olasıdır. Ancak Shigematsu ve arkadaşlarının çalışmasına göre GLP-1 reseptörün antagonisti, alogliptinin nöroprotektif etkisini engelleyememiştir. Bu nedenle alogliptinin oksaliplatin kaynaklı nöropatide nöroprotektif etkisinin sadece GLP-1 aracılığı ile olmadığı ve başka mekanizmalarında rol aldığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda DPP4 inhibitörlerin GLP-1’den bağımsız olarak da etki gösterdiğini belirtmiştir. DPP4 enzimi PACAP ve NPY gibi peptitleri de parçalaya bilmektedir. Bazı çalışmalar PACAP ve NPY’nin hücre kültüründe ve hayvanlarda platinin nörotoksik etkisine karşı nöroprotektif etki gösterdiğini rapor etmiştir. Ayrıca DPP4 inhibitörlerin antioksidan etkisi olduğu belirtilmiştir. Oksidatif stres, oksaliplatin kaynaklı nöropatide rol almaktadır. Bu bilgilere göre GLP-1 bir

tarafa, oksaliplatin kaynaklı nöropatide alogliptinin nöroprotektif etkisinde PACAP, NPY ve ilacın antioksidan etkisi önemli rol almaktadır. Bizim çalışmamızda oksaliplatin kaynaklı nöropatiye vildagliptinin etkili olduğu gösterilmiştir. Vildagliptinin de benzer mekanizma ile nöroprotektif etki gösterebileceği Düşünlebilir ve bunlara yönelik çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca vildagliptinin GLP-1 aracılığı ile diyabetik nöropatiyi iyileştirdiği pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır.

Zhang ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı bir çalışmada DPP4 inhibitörü linagliptinin, nöropatik farelerde Akt/mTOR ekspresyonunu artırdığı ve Bcl-2 ve kaspaz 9 faktörlerin aktivitesini düzenlediğini saptanmıştır. DPP4 inhibitörü, Akt/mTOR yolağını aktive ederek nöroprotektif etki gösterdiğini belirtilmiştir. DPP4 inhibitörü ilaçlar, Akt/mTOR yolağın ve apoptik faktörlerin üzerine GLP-1 aracılığı ile etki oluşturmaktadır. Bu ilaçlar, DPP4 enzimi inhibe ederek GLP-1 seviyesini artırmaktadır. GLP-1, PKA ve PI3K enzimlerini aktive ederek nöronal proliferasyona aracılık etmekte ve Bax ve kaspaz 3 faktörlerini azaltması ve Bcl-2 faktörü arttırması sonucu apoptotik sinyal yolunu düzeltmekte ve hücrenin hayatta kalmasını sağlamaktadır. Akt/mTOR sinyal yolu da GLP-1 tarafından indüklenmektedir. Hücre içi sinyal yolağı olarak bilinen mTOR aslında bir serin/tirozin kinaz enziminden ibarettir. Özcan ve Dikmen'e göre; mTOR, hücre içi ve hücre dışı sinyalleri birleştirerek büyüme, çoğalma ve hücre metabolizmasının düzenlenmesinde ve hayatta kalmanın merkezi fonksiyonunda görev almaktadır. Vildagliptinin de benzer mekanizmalar ile nöroprotektif ve anti apoptik etki gösterdiği düşünülmektedir. Yaklaşık 50 yıldır ağrı tedavisinde kullanılan antidepresanlar arasında duloksetin, nöropatik ağrıya oldukça etkilidir. Duloksetinin antinöropatik etkisi pek çok çalışmalarla kanıtlanmıştır ve hâlihazırda nöropati tedavisinde kullanılmaktadır. Duloksetin, serotoninin ve norepinefrinin sinaptik düzeyini arttırarak etki göstermektedir.

Çalışmamızda vildagliptin–duloksetin kombinasyonunun nöropatik ağrı üzerine vildagliptine veya duloksetinin tek başına kullanımına kıyasla daha etkili olduğu saptanmıştır. Vildagliptin-duloksetin uyguladığımız sıçanlarda tek başına vildagliptin veya tek başına duloksetin uygulanan gruplara göre hem ağrı eşiğinde hem de intraepidermal sinir lifi sayısında artış saptanmıştır. Ancak DPP4 inhibitörü vildagliptin ve NSRIs bir antidepresan olan duloksetin farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan incelendiğinde olumsuz bir ilaç-ilaç etkileşimi yok sayılabileceği düşünülmektedir.

Kiraly ve arkadaşlarının 2018’de yaptığı çalışmaya göre DPP4 enzimi nosiseptif iletimi etkileyebilmektedir. Çünkü bu enzim ağrı sürecini etkilediği bilinen en az 6 peptit [GLP-1(glukagon benzeri peptit 1), EM1 ve EM2(endomorfın 1 ve 2), SP (substance p), NPY(nöropeptit Y) ve PACAP(hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptit)]’i parçalayabilmektedir. SP ve PACAP peptitlerin proaljezik ve NPY, EM1 ve EM2, GLP-1 peptitlerin ise analjezik etkisi kanıtlanmıştır. Bu nedenle vildagliptin dâhil DPP4 inhibitör ilaçların analjezik etkisi olabileceği öngörülmüştür (Király, 2018). Bizim çalışmamızda da nöropatik ağrı oluşturduğumuz sıçanlarda 26 gün boyunca uygulanan vildagliptinin etkisinde bu mekanizmaların da katkısı olabileceği ve bu yönde ileri araştırmalara gerek olduğu düşünülmektedir.

Yong ve arkadaşları 2010’de yaptığı bir deneysel çalışmasında vildagliptinin, streptozosin ile indüklenmiş diyabetik nöropati üzerine etkili olduğunu ve periferik sinir dejenerasyonunu önlediğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise diyabetik nöropatiden farklı oksaliplatin ile indüklenmiş nöropatik ağrı oluşturulmuş sıçanlarda vildagliptinin nöropatik ağrı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar ile vildagliptin farklı nöropati tedavileri için de umut vadetmektedir.

Judit Üjhelyi ve arkadaşlarının 2014’de fareler üzerine yaptığı bir çalışmada vildagliptin ve sitagliptinin analjezik ve anti inflamatuvar etkisini araştırmış ve sitagliptinin CFA ile indüklenmiş artrit tedavisinde vildagliptine kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir. Sitagliptin, vildagliptine göre daha güçlü anti inflamatuvar etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca bu çalışmaya göre vildagliptin, mesanede kapsaisin kaynaklı plazma ekstrasvazyonunun inhibisyonunda daha yüksek etkinlik göstermiştir. Hot plate ile yapılmış sıcaklık duyarlılık testinde iki ilaç (vildagliptin ve sitagliptin) benzer etkinlik göstermiştir. Çalışmamızda bununla birlikte her iki ilacında benzer mekanizmalarla etki göstermesi ve ulaşılabilirliği açısından vildagliptin tercih edilmiştir.

Wister albino türü sıçanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada streptozosin ile indüklenmiş diyabetik nöropati tedavisi için sitagliptin, sitagliptin+metformin ve sitagliptin amitriptilin kombinasyonun etkisi incelenmiş ve hem sitagliptin hem de kombinasyonlar sıçanların kas kavrama gücünü anlamlı olarak artırmıştır. 35 günlük çalışmada hot plate testi ile gerçekleştirilen termal ağrı ölçümünde sitagliptin+amitriptilin alan sıçanların pençe geri çekme yanıtı normal kontrol gruba kıyasla daha farklılık göstermiştir. Ayrıca

Çalışmanın 35.gününde sitagliptin+amitriptilin uygulanan sıçanların ağrı eşiği kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre sitagliptinin amitriptilin ile kombinasyonu sıçanlarda kas kavrama gücü ve ağrı duyarlılığı artırmıştır (Shamrma AK ve ark, 2012). Benzer şekilde çalışmamızda da duloksetinin etkisi vildagliptin+duloksetin kombinasyonu ile daha da artırılmıştır.

Sonuç olarak, vildagliptin bir kemoterapötikle oluşturulan nöropatide mekanik ağrı eşiğini artırmıştır. Duloksetinle kombine edilmesi bu etkiyi daha da artırmıştır. Vildagliptinin duloksetin ile kombinasyonu tek başına uygulanan duloksetine kıyasla intraepidermal sinir lifi sayısını istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte arttırmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlarımızın ileride daha kapasamlı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol*, 2011; 18(1):18-25.
- Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ, Perreault MJ, Schwartzman RJ. Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in CRPS. *Pain*, 2005; 116(3): 213-219.
- Balogh M, Varga BK, Karádi DÁ, Riba P, Puskár Z, Kozsurek M, Al-Khrasani M, Király K. Similarity and dissimilarity in antinociceptive effects of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors, Diprotin A and vildagliptin in sıçan inflammatory pain models following spinal administsıçanion. *Brain Res Bull*, 2019; 147:78-85.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009; 139(2): 267-84.
- Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med*, 2010; 35(3): 294-303.
- Bianchi R, Cervellini I, Porretta-Serapiglia C, Oggioni N, Burkey B, Ghezzi P, Cavaletti G, Lauria G. Beneficial effects of PKF275-055, a novel, selective, orally bioavailable, long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor in streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012; 340(1): 64-72.
- Biswas SC, Buteau J, Greene LA. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) diminishes neuronal degenesıçanion and death caused by NGF deprivation by suppressing Bim induction. *Neurochem Res*, 2008; 33(9):1845-1851.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaud E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 2005; 114(1-2):29-36.
- Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*, 2019; 175(1-2):16-25.

- Brouwers EE, Huitema AD, Beijnen JH, Schellens JH. Long-term platinum retention after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *BMC Clin Pharmacol*, 2008; 8:7.
- Chiu GS, Maj MA, Rizvi S, Dantzer R, Vichaya EG, Laumet G, Kavelaars A, Heijnen CJ. Pifithrin- μ Prevents Cisplatin-Induced Chemobrain by Preserving Neuronal Mitochondrial Function. *Cancer Res*, 2017; 77(3): 742-752.
- Colleoni M, Sacerdote P. Murine models of human neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta*, 2010; 1802(10): 924-33.
- Cornu M, Yang JY, Jaccard E, Poussin C, Widmann C, Thorens B. Glucagon-like peptide-1 protects beta-cells against apoptosis by increasing the activity of an IGF-2/IGF-1 receptor autocrine loop. *Diabetes*, 2009; 58(8):1816-25.
- Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*, 2009; 32:1-32.
- Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy*, 1997 S; 17(5):917-28.
- Davidson EP, Coppey LJ, Dake B, Yorek MA. Treatment of streptozotocin-induced diabetic siçans with alogliptin: effect on vascular and neural complications. *Exp Diabetes Res*, 2011; 2011:810469.
- Deacon CF. Therapeutic stsiçanegies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes*, 2004; 53(9): 2181-9.
- Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, Mereu R, Ragonesi PD, Querci F, Franzetti IG, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccinni MN, D'Angelo A, Salvadeo SA. Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res*, 2010; 42(9): 663-9.
- Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, Hisama FM, Novella S, Tyrrell L, Marshall L, Waxman SG. Gain-of-function mutation in Nav1.7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. *Brain*, 2005; 128(8): 1847-54.
- Ehrsson H, Wallin I, Yachnin J. Pharmacokinetics of oxaliplatin in humans. *Med Oncol*, 2002; 19(4): 261-5.

- Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007; 50(6):1148-55.
- Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2015; 90(4): 532-545.
- He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L, Einolf H, Gu H, Mangold JB, Fischer V, Howard D. Absorption, metabolism, and excretion of [¹⁴C] vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos*, 2009; 37(3): 536-44.
- He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokinet*, 2012; 51(3):147-62.
- He YL, Wang Y, Bullock JM, Deacon CF, Holst JJ, Dunning BE, Ligueros-Saylan M, Foley JE. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. *J Clin Pharmacol*, 2007; 47(5): 633-41.
- He YL, Sadler BM, Sabo R, Balez S, Wang Y, Campestrini J, Laurent A, Ligueros-Saylan M, Howard D. The absolute oral bioavailability and population-based pharmacokinetic modelling of a novel dipeptidylpeptidase-IV inhibitor, vildagliptin, in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*, 2007; 46(9): 787-802.
- Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin*, 2011; 27(3): 547-58.
- Hu P, Yin Q, Deckert F, Jiang J, Liu D, Kjems L, Dole WP, He YL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2009; 49(1): 39-49.
- Jin HY, Liu WJ, Park JH, Baek HS, Park TS. Effect of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor (Vildagliptin) on peripheral nerves in streptozotocin-induced diabetic sçans. *Arch Med Res*, 2009; 40(7): 536-44.
- Jo CH, Kim S, Park JS, Kim GH. Anti-Inflammatory Action of Sitagliptin and Linagliptin in Doxorubicin Nephropathy. *Kidney Blood Press Res*, 2018; 43(3): 987-999.
- Johnson ML, Singh H. Patterns of antihypertensive therapy among patients with diabetes. *J Gen Intern Med*, 2005; 20(9): 842-6.

- Kim SK, Hayashi H, Ishikawa T, Shibata K, Shigetomi E, Shinozaki Y, Inada H, Roh SE, Kim SJ, Lee G, Bae H, Moorhouse AJ, Mikoshiba K, Fukazawa Y, Koizumi S, Nabekura J. Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. *J Clin Invest*, 2016; 126(5): 1983-97.
- Kim W, Chung Y, Choi S, Min BI, Kim SK. Duloxetine Protects against Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain and Spinal Neuron Hyperexcitability in Rodents. *Int J Mol Sci*, 2017; 18(12): 2626.
- Király K, Kozserek M, Lukácsi E, Barta B, Alpár A, Balázs T, Fekete C, Szabon J, Helyes Z, Bölcskei K, Tékus V, Tóth ZE, Pap K, Gerber G, Puskár Z. Glial cell type-specific changes in spinal dipeptidyl peptidase 4 expression and effects of its inhibitors in inflammatory and neuropathic pain. *Sci Rep*, 2018; 8(1):3490.
- Király K, Lambeir AM, Szalai J, Szentirmay A, Luyten W, Barna I, Puskár Z, Kozserek M, Rónai AZ. The dipeptidyl peptidase IV (CD26, EC 3.4.14.5) inhibitor vildagliptin is a potent antihyperalgesic in mice by promoting endomorphin-2 gene expression in the spinal cord. *Eur J Pharmacol*, 2011; 650(1):195-9.
- Kirchheiner J, Brockmöller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, Roots I. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 2002; 71(4):286-96.
- Larsson M, Broman J. Synaptic plasticity and pain: role of ionotropic glutamate receptors. *Neuroscientist*, 2011; 17(3): 256-73.
- Li Y, Tweedie D, Mattson MP, Holloway HW, Greig NH. Enhancing the GLP-1 receptor signaling pathway leads to proliferation and neuroprotection in human neuroblastoma cells. *J Neurochem*, 2010; 113(6):1621-31.
- Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13(10):947-54.
- Maccone A, Otis JAD. Neuropathic Pain. *Semin Neurol*, 2018; 38(6): 644-653.
- Matthews DR, DeJager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*, 2010; 12(9): 780-9.

- Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*, 2017; 21(6): 28.
- Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*, 1999; 57(1): 1-164.
- Mistry NB, Westheim AS, Kjeldsen SE. The angiotensin receptor antagonist valsartan: a review of the literature with a focus on clinical trials. *Expert Opin Pharmacother*, 2006; 7(5): 575-81.
- Moskovitz M, Wollner M, Haim N. Oxaliplatin-Induced Pulmonary Toxicity in Gastrointestinal Malignancies: Two Case Reports and Review of the Literature. *Case Rep Oncol Med*, 2015; 2015:341064.
- Nakagawa A, Satake H, Nakabayashi H, Nishizawa M, Furuya K, Nakano S, Kigoshi T, Nakayama K, Uchida K. Receptor gene expression of glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in rat nodose ganglion cells. *Auton Neurosci*, 2004; 110(1): 36-43.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2009; 32(1):193-203.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Dec;80(6):565-81
- Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide. *Clin Pharmacol Ther*, 2001; 69(6): 400-406.
- Özcan Ö ve Dikem M. Kanser Tedavisinde mTOR inhibitörleri. *Marmara Pharmaceutical J*, 2015; 19: 290-297.
- Peirs C, Williams SP, Zhao X, Walsh CE, Gedeon JY, Cagle NE, Goldring AC, Hioki H, Liu Z, Marell PS, Seal RP. Dorsal Horn Circuits for Persistent Mechanical Pain. *Neuron*, 2015; 87(4): 797-812.

- Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A, Mouton PR, Duffy K, Mattison JA, Greig NH. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. *Exp Neurol*, 2007; 203(2): 293-301.
- Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol*, 1998; 9(10): 1053-71.
- Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev*, 2009; 89(2): 707-58.
- Serra D, He YL, Bullock J, Riviere GJ, Balez S, Schwartz S, Wang Y, Ligueros-Saylan M, Jarugula V, Dole WP. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin, glyburide and pioglitazone in patients with Type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008; 46(7): 349-64.
- Seto Y, Takase M, Tsuji Y, To H. Pregabalin reduces cisplatin-induced mechanical allodynia in sıçans. *J Pharmacol Sci*, 2017; 134(3):175-180.
- Sharma AK, Sharma A, Kumari R, Kishore K, Sharma D, Srinivasan BP, Sharma A, Singh RP, Chawda HS, Singh R, Raikwar SK, Kurmi MK, Khatri P, Agarwal A, Munajjam A. Sitagliptin, sitagliptin and metformin, or sitagliptin and amitriptyline attenuate streptozotocin-nicotinamide induced diabetic neuropathy in sıçans. *J Biomed Res*, 2012; 26(3): 200-210.
- Shigematsu N., Kawashiri T., Kobayashi D., Shimizu S., Mine K., Hiromoto S., Uchida M., Shimazoe T. Neuroprotective effect of alogliptin on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in vivo and in vitro. *Scientific Reports*, 2020; 10 (1): 6734.
- Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*, 2004; 361(1-3):184-7.
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*, 2001; 37(4):1053-9.
- Taylor AM, Mehrabani S, Liu S, Taylor AJ, Cahill CM. Topography of microglial activation in sensory- and affect-related brain regions in chronic pain. *J Neurosci Res*, 2017; 95(6):1330-1335.

- Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, Kepp O, Martins I, Ghiringhelli F, Aymeric L, Michaud M, Apetoh L, Barault L, Mendiboure J, Pignon JP, Jooste V, van Endert P, Ducreux M, Zitvogel L, Piard F, Kroemer G. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene*, 2010; 29(4): 482-91.
- Todd RC, Lippard SJ. Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics*, 2009; 1(4): 280-91.
- Tripathi CD, Mehta AK, Yadav AM. Drug combinations in diabetic neuropathic pain: an experimental validation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016; 27(6): 617-624.
- Tsantoulas C, McMahon SB. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci*, 2014; 37(3):146-58.
- Újhelyi J, Újhelyi Z, Szalai A, László JF, Cayasso M, Vecsernyés M, Pórszász R. Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of sitagliptin and vildagliptin in mice. *Regul Pept*, 2014; 194-195:23-9.
- Wang HS, Yu G, Wang ZT, Yi SP, Su RB, Gong ZH. Changes in VGLUT1 and VGLUT2 expression in sıçan dorsal root ganglia and spinal cord following spared nerve injury. *Neurochem Int*, 2016; 99:9-15.
- White FA, Jung H, Miller RJ. Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007; 104(51): 20151-8.
- Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*, 2002; 41(5): 343-70.
- Woynarowski JM, Faivre S, Herzig MC, Arnett B, Chapman WG, Trevino AV, Raymond E, Chaney SG, Vaisman A, Varchenko M, Juniewicz PE. Oxaliplatin-induced damage of cellular DNA. *Mol Pharmacol*, 2000; 58(5): 920-7.
- Vranken JH. Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2012; 12(4):304-314.
- Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. *Adv Exp Med Biol*, 2016; 904:117-29.
- Yang Y, Zhang YG, Lin GA, Xie HQ, Pan HT, Huang BQ, Liu JD, Liu H, Zhang N, Li L, Chen JH. Spinal changes of a newly isolated neuropeptide endomorphin-2 concomitant with vincristine-induced allodynia. *PLoS One*, 2014; 9(2). 34.

Zhang G, Kim S, Gu X, Yu SP, Wei L. DPP-4 Inhibitor Linagliptin is Neuroprotective in Hyperglycemic Mice with Stroke via the AKT/mTOR Pathway and Anti-Apoptotic Effects. *Neurosci Bull*, 2020; 36(4):407-418.

Zhuo M, Wu G, Wu LJ. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol Brain*, 2011; 4:31.





Tarih: 04.11.2020

Toplantı Sayısı: 11

Karar No:20/150

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 04.11.2020 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Yusuf KONCA	Prof. Dr.	Ziraat Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Dr.Öğr.Üyesi	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Eray AKTUĞ	Arş. Gör. Dr.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜT
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Gencay EKİNCİ	Arş. Gör. Dr.	DeneySEL Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.'dan Doç. Dr. Zafer SEZER tarafından sunulan "Vildagliptinin Duloksetin ile Kombinasyonunun Sıçanlarda Oksaliplatinle Oluşturulan Nöropatik Ağrı Üzerine Etkisinin Araştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Turnitin Orjinallik Raporu

İşleme kondu: 01-Ara-2021 15:34 +03
 NUMARA: 1717338431
 Kelime Sayısı: 18274
 Gönderildi: 1

Y.L.Tez Mohammed Turdi tarafından

Benzerlik Endeksi

%16

Kaynağa göre Benzerlik

Internet Sources: %16
 Yayınlar: %13
 Öğrenci Ödevleri: %13

1% match (14-Tem-2020 tarihli internet)

https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-017-0629-5?code=0753ed05-f269-4d12-b022-ec8543b5c950&error=cookies_not_supported

1% match (24-Tem-2021 tarihli internet)

https://sagens.erciyes.edu.tr/Kilavuz/ornek_tez_2020.pdf

1% match (19-Eki-2019 tarihli internet)

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02699052.2019.1587000?src=recsys>

< 1% match (21-Nis-2020 tarihli internet)

https://link.springer.com/article/10.2165/11598080-000000000-00000?code=9e4cf647-b35e-4f48-b17d-21c709e79e2e&error=cookies_not_supported

< 1% match (31-Ara-2019 tarihli internet)

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13300-014-0061-3>

< 1% match (27-Ağu-2019 tarihli internet)

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-67577-0.pdf>

< 1% match (15-Tem-2020 tarihli internet)

https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0747-8?code=6b53b3be-849d-46e6-a575-46d8697eda70&error=cookies_not_supported

< 1% match (28-Ağu-2020 tarihli internet)

https://link.springer.com/article/10.1007/s40122-019-00147-2?code=8ee1667c-72c2-4986-8887-e23179ed5800&error=cookies_not_supported

< 1% match (09-Eki-2020 tarihli internet)

https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4939-1821-8_2

< 1% match (24-Tem-2021 tarihli internet)

https://sagens.erciyes.edu.tr/dergi/2019-3/pdf/2019-3_ful.pdf

< 1% match (31-Tem-2021 tarihli internet)

https://sagens.erciyes.edu.tr/dergi/2020-2/pdf/tam_sayi.pdf

< 1% match (25-Eki-2021 tarihli internet)

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15476286.2017.1371400>

< 1% match (01-Ağu-2019 tarihli internet)

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2015.977863>

< 1% match (10-Kas-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Erciyes Üniversitesi on 2017-11-10

< 1% match (03-Mar-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Erciyes Üniversitesi on 2017-03-03

< 1% match (22-Mar-2019 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Erciyes Üniversitesi on 2019-03-22

< 1% match (29-Ara-2020 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Erciyes Üniversitesi on 2020-12-29

< 1% match (30-Haz-2021 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Erciyes Üniversitesi on 2021-06-30

< 1% match (yayınlar)

Ann E. Weber, Nancy A. Thornberry, "Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors", Wiley, 2010

< 1% match (25-Ağu-2020 tarihli internet)

<https://www.dovepress.com/the-role-of-mir-190a-5p-contributes-to-diabetic-neuropathic-pain-via-t-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>

< 1% match (13-Ağu-2020 tarihli internet)

<https://www.dovepress.com/clinical-and-pharmacological-hallmarks-of-rifapentiners-use-in-diabete-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>

< 1% match (18-Eyl-2020 tarihli internet)

https://www.dovepress.com/front_end/evaluation-of-serum-levels-of-neurotrophin-4-and-brain-derived-nerve-g-peer-reviewed-fulltext-article-CCID

< 1% match (10-Kas-2021 tarihli internet)

<https://www.wjgnet.com/2307-8960/CitedArticlesInF6?id=10.1111%2Fcei.12781>

< 1% match (25-Eki-2021 tarihli internet)

<https://www.wjgnet.com/1948-9358/CitedArticlesInF6?id=10.1111%2Fjphp.12148>

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Mohmmad Turdi HAMEDI
Uyruğu : Afganistan

EĞİTİM

DERECE

Yüksek Lisans
Lisans
Lise

KURUM

Erciyes Üniversitesi
Kabil Üniversitesi
Qramqol Lisesi

MEZUNİYET

2021
2012
2007

İŞ DENEYİMLERİ

YIL

2015-2018

KURUM

Kabil Üniversitesi

GÖREV

Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce: Orta Türkçe: ileri Farsça: ileri