



DENEYSEL DİYABETİN NEDEN OLDUĞU DEPRESYON TEDAVİSİNDE MİNOSİKLİN VE MİNOSİKLİN+METFORMİN KULLANIMI

EFFECT OF MINOCYCLINE AND MINOCYCLINE+METFORMIN ON EXPERIMENTAL DIABETES-RELATED DEPRESSION

Merve İNCİ ÇAMÇI^{1*} , Meral ERDİNÇ² , Emre UYAR³ , İlker KELLE² 

¹Dicle Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye

³İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 44000, Malatya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Minosiklin, santral sinir sistemine geçebilen, ikinci kuşak tetrasiklin grubu bir antibiyotiktir. Minosiklinin anti-inflamatuar, mikroglial aktivasyonu azaltma, anti-apoptotik, antioksidan özellikleri olduğu bilinmektedir. Son yıllarda diyabet ve depresyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğunun ve fizyopatolojilerinde ortak yollardan birinin inflamasyon olduğunun ileri sürülmesi ile minosiklinin depresyon üzerine etkileri çalışılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada minosiklinin tek başına ve diyabet tedavisinde kullanılan metformin ile kombinasyonu şeklinde kullanımının, diyabet ile ilişkili depresyon üzerine etkilerinin ortaya konması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Farelerde insandakine benzer tip 2 diyabet modeli oluşturmak için 4 haftalık yüksek kalorili diyetin ardından ardışık beş gün, günde 1 defa streptozotosin (50mg/kg) uygulandı, uygulamadan 1 hafta sonra açlık kan glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde olan deneklerde diyabetin oluştuğu kabul edilip deneye dahil edildi. Streptozotosin (STZ) enjeksiyonundan iki hafta sonra minosiklin (40mg/kg), fluoksetin (20mg/kg) ve metformin (200mg/kg) 7 gün süre ile günde bir defa uygulandı. İlaç uygulamaları tamamlandıktan sonra; lokomotor aktivitenin belirlenmesi için açık alan testi, depresyon düzeyinin belirlenmesi için zorunlu yüzme testi yapıldı.

Sonuç ve Tartışma: Diyabetin ve uygulanan ilaçların lokomotor aktivitede anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı, minosiklin ve minosiklin-metformin kombinasyonunun ise depresyon tedavisinde en az fluoksetin kadar etkili olduğu sonucuna varıldı. Antidepresan etkinin kısa sürede başlamasının hastanın tedaviye uyuncu ve diyabetin prognozu açısından oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle de minosiklin uygulamasının gösterdiği antidepresan etki üzerine yapılan çalışmalar derinleştirilmeli, etkinin mekanizması araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, diyabet, minosiklin

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Merve İnci Çamçı
e-posta / e-mail: merveinci21@hotmail.com, Tel. / Phone: +905069394595

ABSTRACT

Objective: *Minocycline is a second-generation tetracycline group antibiotic that acts on the central nervous system. Minocycline reduces microglial activation and has anti-inflammatory, anti-apoptotic, and antioxidant properties. Recently, it has been proposed that there is a bidirectional relationship between diabetes and depression and that inflammation is one of the common pathways in their pathophysiology. The effects of minocycline on depression were then investigated. This study aimed to reveal the effects of minocycline alone or in combination with metformin, which is used in the treatment of diabetes, on diabetes-related depression.*

Material and Method: *For this purpose, to establish a human-like type 2 diabetes model in mice, streptozotocin (STZ) (50mg/kg) was administered once a day for five consecutive days after a 4-week high-fat diet. Animals with blood glucose levels ≥ 200 mg/dl were considered diabetic and employed in this experiment. Minocycline (40 mg/kg), fluoxetine (20 mg/kg), and metformin (200 mg/kg) were given once a day for 7 days two weeks after STZ injection. After the drug injections were completed, an open field test was used to determine locomotor activity and a forced swimming test was used to determine depression level.*

Result and Discussion: *It was concluded that diabetes and the drugs administered did not induce a significant change in locomotor activity, and that the minocycline and minocycline-metformin combination was at least as effective as fluoxetine in treating depression. It is recognized that the initiation of antidepressant effects in a short period is critical for patient adherence to therapy and diabetes prognosis. In conclusion, antidepressant-like effects of subchronic minocycline treatment appear to be potent as classical antidepressants. The mechanisms underlying minocycline's effects on mood should be broadly investigated to increase our understanding of depression and unveil potential novel therapies in depression management.*

Keywords: *Depression, diabetes, minocycline*

GİRİŞ

Diabetes mellitus; insülin üretimi ve salınımının, kısmi veya tamamen bozulmasından kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize metabolik bozukluk durumudur. Uluslararası diyabet federasyonu; diyabet hastalarının 2011 yılında 336 milyon kişi olduğunu ve 2030 yılında 552 milyona yükseleceğini tahmin etmektedir. Kronik hiperglisemi; bazı organlarda uzun süreli hasar ve disfonksiyon sonucunda nöropati, nefropati, retinopati, makro/mikro anjiyopati gibi diyabetik komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olur [1]. Bunun yanı sıra diyabet ve mental bozukluklar arasında sıkı bir ilişki olduğu da dikkat çekmekte [2], diyabetik hastalarda depresyon görülme riski ve sıklığı belirgin şekilde artmaktadır [3].Yapılan çalışmalarda, diyabet ve mental bozuklukların (depresyon, anksiyete, kognitif bozukluklar) aynı anda görülmesinin, ayrı ayrı görülme olasılığından iki kat fazla olduğu ortaya konmuştur [4].

Minosiklin; anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-apoptotik etkileri olan, kan beyin bariyerini aşarak santral sinir sisteminde etki gösterebilen, ikinci kuşak tetrasiklin grubu bir antibiyotiktir [5].

Metformin; insülin duyarlılığını arttıran, kan beyin bariyerini aşarak beynin birçok bölgesine dağılabilen, biguanid türevi antidiyabetik bir ilaçtır [6].

Diyabet ile birlikte seyreden psikiyatrik bozukluklar diyabetin prognozunu kötüleştirerek, hastaların yaşam kalitesini düşürüp mortalite riskinin artışına sebep olabilmektedir. Bu çalışmada tüm diyabetlilerin %90-95' ini oluşturan tip 2 diyabetlilerin, diyabete bağlı olarak gelişen

depresyonun tedavisi için minosiklin ve minosiklin-metformin kombinasyonunun etkisi mevcut tedavide kullanılan metformin ile ve depresyon tedavisinde kullanılan fluoksetin ile mukayese ederek ortaya konmuştur.

Çalışmamızda; mevcut ilaçlarla tedaviye dirençli depresyon tedavisi için denenen ve umut verici sonuçları olan minosiklinin; STZ ve yüksek kalorili diyet ile oluşturulan diyabet modeline bağlı oluşan davranışsal bozukluklar üzerine etkisi incelendi. Bu amaçla deneysel tip 2 diyabetin oluşturulmasının ardından açık alan testi ve zorunlu yüzme testi gerçekleştirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kullanılan Deney Hayvanları

Deneyde, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM)' nden temin edilen 6-8 haftalık, 25-35 gram ağırlığında 64 adet erkek BALB/c fare kullanıldı. Hayvanlar, sabit oda sıcaklığında (22 ± 2 °C) ve standart laboratuvar koşullarında (12saat aydınlık/karanlık siklus), yeme/içme kısıtlaması olmaksızın, her kafeste 8 fare bulunacak şekilde barındırıldı. Hayvanlar deney protokollerinin başlangıcından 1 hafta önce, deneylerin gerçekleştirildiği DÜSAM-Tıbbi Farmakoloji Psikofarmakoloji Laboratuvarına getirildi. Deney protokolündeki tüm uygulamalar Avrupa Birliği Konseyi Direktifi 86 (24 Kasım 1986; 86/609/EEC) kurallarına göre ve Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK, 2019-09)' ndan temin edilen etik onay çerçevesinde gerçekleştirildi. Deneye olası hayvan kayıpları göz önünde bulundurularak her grupta 8 hayvan bulunacak şekilde başlandı. Ancak diyabet oluşturmak için uygulanan STZ toksisitesi ve deney sürecinin uzunluğu gibi sebeplerle yaşanan hayvan kayıpları sonucunda literatür ile uyumlu olarak gruplarda 6-8 hayvan kaldı [7].

Çalışma Dizayını

Çalışmamızda kullanılan minosiklin (Sigma Aldrich-M9511), fluoksetin (Sigma Aldrich-F132) ve metformin (Sigma Aldrich-PHR 1084) %0.9 salin çözeltisinde, STZ (Sigma Aldrich- S0130) ise pH:4.5 olan 0.1 M sodyum sitrat tamponunda çözülerek deneklere 0.1 ml/10g hacminde, intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Daha önce yapılan bir çalışma ile benzer biçimde diyabet modeli oluşturulan tüm gruplara 4 haftalık yüksek kalorili diyet ile beslenmenin (D12492-Research Diets, %60 kCal yağ içerikli diet) ardından 5 gün, günde 1 defa 50mg/kg dozunda STZ uygulanırken, diyabet oluşturulmayan gruplara 5 gün, günde 1 defa sodyum sitrat çözeltisi verildi [7]. STZ enjeksiyonunu takiben 72 saat sonra gelişebilecek hipoglisemiye önlemek için %5' lik glukoz çözeltisi verildi ve enjeksiyonlardan 1 hafta sonra diyabetin oluşup oluşmadığı açlık kan glukoz (AKG) düzeyi ölçümü ile kontrol edildi. $AKG > 200 \text{mg/dl}$ olan tüm deneklerde diyabetin oluştuğu kabul edildi. Takip eden günlerde de diyabet

oluşturulan gruplar, yüksek kalorili diyet ile beslenmeye devam edildi. STZ enjeksiyonundan 2 hafta sonra 7 gün boyunca günde 1 defa minosiklin (40 mg/kg, i.p.), metformin (200 mg/kg, i.p.), fluoksetin (20 mg/kg, i.p.) uygulandı. Kontrol grubuna enjeksiyondan kaynaklanan stresi eşitlemek maksadı ile salin çözeltisi enjekte edildi. Tüm enjeksiyonlar her gün aynı saatlerde yapıldı. Kullanılan tüm ilaçların dozları yapılan önceki çalışmalara göre belirlendi [8-10]. Çalışmamızda deneklerin ağırlık değişimini ortaya koymak için tüm deney protokolü boyunca haftalık kilo takibi ve AKG düzeyi takibi yapıldı. Buna göre; 1. ölçüm deney başlangıcındaki ölçümü, 2. ölçüm 4 haftalık yüksek kalorili diyet ile beslenme sonrası alınan ölçümü, 3. ölçüm STZ enjeksiyonlarının bitiminden 1 hafta sonra yapılan ölçümü, 4. ölçüm tüm deney prosesinin tamamlanmasından sonra sakrifikasyon öncesi alınan ölçümü ifade etmektedir. Tüm ilaç enjeksiyonları tamamlandıktan sonra denekler açık alan testi ve zorunlu yüzme testine tabi tutuldu. Çalışmanın sonunda HbA1c değeri ölçümü yapıldı.

Tablo 1. Çalışma Dizayını.

	Gruplar		1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5 gün	6. hafta	7. hafta	8. hafta
1	Kontrol	KONTROL								
2	Tip 2 Diyabet	DM	*	*	*	*	*	*	*	*
3	Tip 2 Diyabet + Minosiklin	DM+MİN	*	*	*	*	*	*	*	*
4	Tip 2 Diyabet + Fluoksetin	DM+FLU	*	*	*	*	*	*	*	*
5	Tip 2 Diyabet + Metformin	DM+MET	*	*	*	*	*	*	*	*
6	Tip 2 Diyabet + Metformin + Minosiklin	DM+MET+MİN	*	*	*	*	*	*	*	*
7	Minosiklin	MİN								
8	Metformin	MET								

Uygulamalar		
Yüksek Kalorili Diyet	Ad libitum	*
Sodyum Sitrata Çözeltisi		
%0.9 Salin		
Minosiklin	40 mg/kg, i.p (7 gün, günde 1 defa)	
Metformin	200 mg/kg, i.p.(7 gün, günde 1 defa)	
Fluoksetin	20 mg/kg, i.p.(7 gün, günde 1 defa)	
STZ	50mg/ kg, i.p(5 gün, günde 1 defa)	

Açık alan testi

Açık alan testi düzeneği her bir kenarı 42 cm, yüksekliği 30 cm olan kare şeklinde, tüm zeminleri siyah renkli bir düzeneştir. Denekler düzeneğe birer birer bırakılıp hareketleri 5 dk boyunca

kaydedilerek kat ettikleri toplam mesafe ve hız Ethovision XT program ile hesaplanmaktadır. Elde edilen veriler lokomotor aktivite hakkında bilgi vermektedir [11].

Zorunlu Yüzme Testi

1977 yılında ilk kez porsolt tarafından tanımlanan bu test, deneklerin zemine temas etmelerini önleyecek miktarda su ile dolu silindir içerisinde sadece kafalarının suyun dışında batmadan kaldığı ve sudan kurtulma çabasından vazgeçip (öğrenilmiş çaresizlik) pasif geçirdikleri sürelerin (hareketsiz geçirdikleri süreler) karşılaştırılması esasına dayanmaktadır [12].

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, SPSS 21 programı kullanılarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmesi durumunda, post hoc Tukey testi ile farklılıkların hangi gruplar arasında olduğu belirlendi. AKG düzeyi ve ağırlık değişimi 1., 2., 3. ve 4. ölçüm olarak ifade edilen herbir veriyi bir önceki veri ile kıyaslamamızı sağlayan eşleştirilmiş t testi (paired t test) kullanılarak analiz edildi. P değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar, ortalama \pm standart hata (SEM) olarak ifade edildi.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Diyabet oluşturulan grupların ağırlıkları, 4 hafta yüksek kalorili diyet ile beslenme sonrası anlamlı olarak artarken ($p<0.05$) (2. ölçüm), STZ uygulanmasından sonra anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p<0.05$) (3. ölçüm). DM+FLU grubunda yapılan son ağırlık ölçümü anlamlı biçimde artarken ($p<0.05$), DM grubunda anlamlı olarak azalmıştır (4. ölçüm) ($p<0.05$, Tablo 2).

Tablo 2. Deneklerin Ağırlık Değişimi.

GRUPLAR	1.ÖLÇÜM	2.ÖLÇÜM	3. ÖLÇÜM	4. ÖLÇÜM
KONTROL	28,06 \pm 0,47	27,15 \pm 1,34	26,79 \pm 1,34	25,56 \pm 0,90
DM	28,06 \pm 1,67	31,04 \pm 1,67*	23,27 \pm 1,71*	21,09 \pm 1,28*
DM+MİN	26,61 \pm 0,76	29,97 \pm 1,09*	25,56 \pm 0,74*	25,27 \pm 0,71
DM+FLU	28,5 \pm 1,45	31,48 \pm 1,83*	22,5 \pm 1,05*	26,13 \pm 1,08*
DM+MET	29,00 \pm 1,12	31,36 \pm 1,11*	24,66 \pm 1,69*	24,34 \pm 1,10
DM+MET+MİN	28,35 \pm 0,41	31,87 \pm 0,85*	25,98 \pm 0,93*	25,73 \pm 0,86
MİN	25,78 \pm 0,65	25,52 \pm 0,86	24,97 \pm 0,78	25,22 \pm 0,58
MET	31,53 \pm 0,57	31,07 \pm 0,68	29,97 \pm 1,01	27,59 \pm 0,97*

Hesaplamalarda eşleştirilmiş t testi (paired t test) kullanıldı (* $p<0.05$).

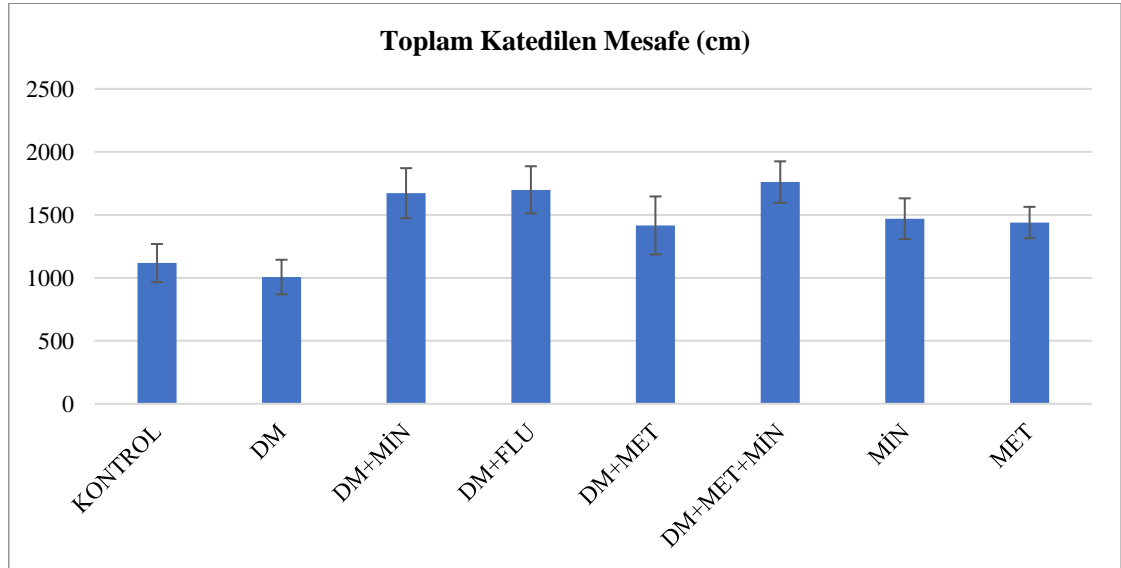
Deneklerin AKG düzeyleri her hafta ölçülmüştür. Diyabet oluşturulan grupların AKG düzeyleri STZ uygulanmasından bir hafta sonra anlamlı biçimde artmıştır (3. ölçüm) ($p<0.05$, Tablo 3). Yapılan son ölçümde (4. ölçüm) DM, DM+MİN gruplarında AKG anlamlı biçimde artarken, DM+MET grubunda AKG anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$, Tablo 3).

Tablo 3: Deneklerin AKG Düzeyi Değişimi.

GRUPLAR	1.ÖLÇÜM	2.ÖLÇÜM	3.ÖLÇÜM	4.ÖLÇÜM
KONTROL	97,25±3,89	88,25±8,13	97,25±2,74	93,88±3,55
DM	114,86±2,25	101±6,73	269,43±9,75*	322,29±15,73*
DM+MİN	106,86±9,04	105±6,14	266,85±4,70*	309,14±12,35*
DM+FLU	114,17±5,35	108,5±9,23	311±16,91*	336±30,48
DM+MET	116,80±4,03	108,6±7,78	262,4±4,61*	219,4±4,56*
DM+MET+MİN	121,71±6,58	103,85±9,41	332,29±21,8*	306,29±30,13
MİN	97,44±7,17	91,44±3,64	91,78±4,57	101,78±3,96
MET	98,75±3,99	90,13±4,88	89,63±2,69	92,75±4,18

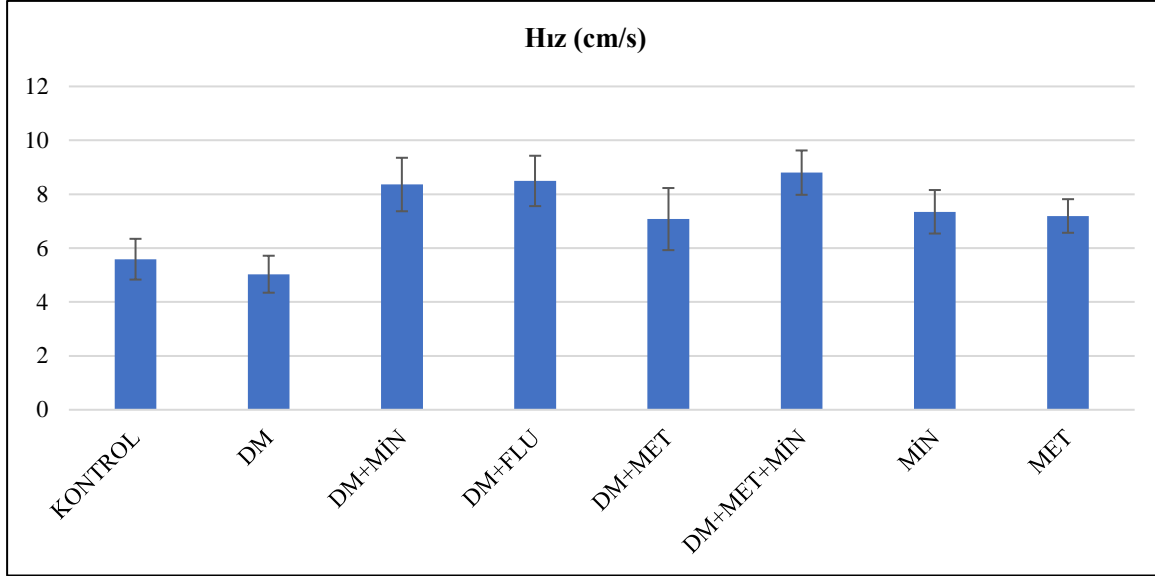
Hesaplamalarda eşleştirilmiş t testi (paired t test) kullanıldı (* $p<0.05$).

Açık alan testinden elde edilen verilere göre gruplar arasında toplam katedilen mesafe ve hız bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Diyabet ile lokomotor aktivitede bir değişiklik olmadığı, uygulanan ilaçlarında lokomotor aktivitede anlamlı bir değişiklik meydana getirmediği gösterilmiştir (Şekil 1, Şekil 2) ($p>0.05$).



Şekil 1. Açık Alan Testi, Toplam Katedilen Mesafe Bulguları.

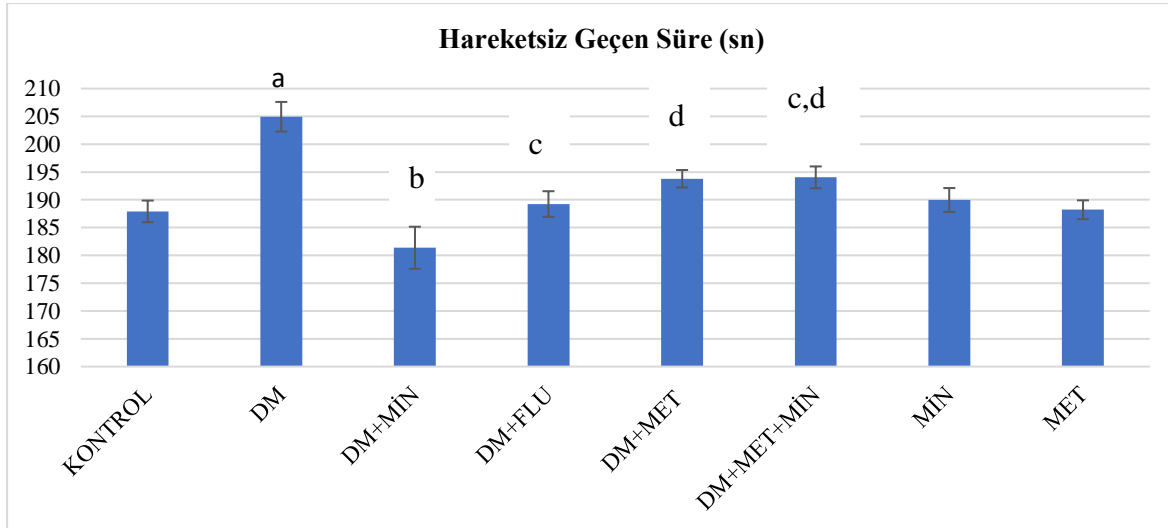
Her sütun 6-8 farenin, ortalama \pm SEM değerlerini belirtmektedir. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); takiben post hoc Tukey testi kullanıldı.



Şekil 2. Açık Alan Testi, Hız Bulguları.

Her sütun 6-8 farenin, ortalama \pm SEM değerlerini belirtmektedir. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); takiben post hoc Tukey testi kullanıldı.

Zorunlu yüzme testine göre, KONTROL grubu ile karşılaştırıldığında DM grubunda hareketsiz geçen sürenin anlamlı olarak arttığı ($p < 0.05$), DM+MİN, DM+FLU ve DM+MET+MİN gruplarında ise hareketsiz geçen sürenin DM grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir ($p < 0.05$, Şekil 3).



Şekil 3. Zorunlu Yüzme Testi, Hareketsiz Geçen Süre Bulguları.

Her sütun 6-8 farenin, ortalama \pm SEM değerlerini belirtmektedir. ^a $p < 0.001$ KONTROL grubu ile karşılaştırıldığında, ^b $p < 0.001$ DM grubu ile karşılaştırıldığında, ^c $p < 0.05$ DM grubu ile karşılaştırıldığında, ^d $p < 0.05$ DM+ MİN grubu ile karşılaştırıldığında. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); takiben post hoc Tukey testi kullanıldı.

Diyabetli grupların tümünde HbA1c değeri KONTROL grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$, Tablo 4).

Tablo 4. Grupların HbA1c Değerleri (mmol/L)

GRUPLAR	HbA1c değeri (mmol/L)
KONTROL	5,43±0,14
DM	11,96±0,04 ^a
DM+MİN	11,58±0,32 ^a
DM+FLU	10,74±0,23 ^a
DM+MET	10,70±0,24 ^a
DM+MET+MİN	11,30±0,39 ^a
MİN	5,13±0,08
MET	5,43±0,05

^a $p<0,05$ KONTROL grubu ile karşılaştırıldığında. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); takiben post hoc Tukey testi kullanıldı.

Diyabetin kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir bozukluk olduğu, diyabete sekonder gelişen komplikasyonların diyabetin prognozunu kötüleştirdiği bilinmekte, diyabet ile depresyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir [13]. Ayrıca çalışmamızın konusunu oluşturan insülin direnci ile seyreden tip 2 diyabetin tüm diyabetlilerin %90-95'ini etkilediği ve yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetlilerde diyabet olmayanlara göre depresyon görülme insidansının %24 arttığı belirtilmiştir [14].

Diyabet oluşturulan gruplarda yüksek kalorili beslenme sonrası anlamlı bir ağırlık artışı, STZ uygulamasından sonra ise anlamlı bir kilo kaybı görülmüştür. Bunun yanı sıra STZ uygulamasından sonra AKG düzeylerinde görülen artış ile HbA1c değerindeki artış diyabetik tablo ile bütünleşmektedir.

Açık alan testinden elde edilen toplam katedilen mesafe ve hız verisine göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Yapılan bir çalışmada diyabetin lokomotor aktiviteyi baskıladığı[15], bir diğerinde ise etkilemediği belirtilmiştir [16].

Bu çalışmada, daha önce yapılan çalışmalarla benzer biçimde DM grubunun zorunlu yüzme testinde geçirdiği hareketsiz sürenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir [15, 17, 18].

Çalışmada kullandığımız yüksek kalorili diyet ve STZ ile oluşturulan deneysel tip 2 diyabet modeli araştırmalarda sıklıkla kullanılan ve kabul gören bir yöntemdir [19-21]. Diyabet durumunda ağırlık artışının azalması, AKG düzeyinin ve HbA1c değerinin artışı, lokomotor aktivitede değişiklik gözlenmeksizin depresyon benzeri davranış görülmesi deneysel diyabet modelinin ve diyabet ile ilişkili depresyonun başarılı bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir.

Diyabet ve depresyon patofizyolojisinde inflamatuvar yolağın rol oynadığının rapor edilmesinin üzerine bu hastalıkların tedavisinde santral sinir sistemi üzerinde etkili olduğu bilinen, ikinci kuşak tetrasiklin grubu bir antibiyotik olan minosiklin denenmeye başlanmıştır. Çalışmamızda minosiklinin diyabetle ilişkili depresyon benzeri davranış üzerine etkileri incelendi.

Çalışmada fluoksetin haricindeki ilaçların ağırlık değişimi üzerine etkisinin bulunmadığı, metformin haricindeki ilaçların da AKG üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Ancak, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, minosiklinin gümüş nanopartikülünün AKG' yi düşürdüğü bildirilmiştir[22].

Çalışmada, açık alan testinden elde edilen verilere göre, lokomotor aktivitenin belirlenmesi için ölçülen katedilen toplam mesafe ve hızları değişmeksizin zorunlu yüzme testinden elde edilen verilere göre STZ uygulanan diyabetik grupta hareketsiz sürenin arttığı, fluoksetin, minosiklin ve metformin uygulamalarıyla bu artışın geri çevrilebildiği gözlemlenmiştir. Bu da adı geçen ilaç uygulamaları ile antidepresan-benzeri etki oluştuğunu gösterir. DM+MET+MİN grubunda hareketsiz geçirilen zamanın DM+MİN grubundan fazla olmasının sebebi çalışmamızda metforminin lokomotor aktiviteyi az da olsa baskılamasına bağlanabilir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ile; diyabetin sebep olduğu depresyon üzerine subkronik minosiklin ve minosiklin-metformin kombinasyonunun en az fluoksetin kadar etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Minosiklinin deneysel iskemik felç sonrası meydana gelen depresyon ve anksiyete üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, minosiklinin (30mg/kg, i.p., 14 gün) lokomotor aktiviteyi değiştirmeksizin antidepresan-benzeri etkiler gösterdiği bildirilmiştir [23]. STZ ile diyabet oluşturulan farelere kronik olarak uygulanan (4 hafta) minosiklinin (100mg/kg, p.o) zorunlu yüzme testinde geçirilen hareketsiz zamanı azalttığı, bu etkinin proinflamatuvar sitokin düzeyi ve mikrogial aktivasyonun azalması yolu ile ortaya çıktığı bildirilmiştir[18].Başka bir çalışmada da benzer biçimde STZ uygulanarak diyabet oluşturulan ratlarda kronik minosiklin (80mg/kg, p.o., 3 hafta) tedavisi ile zorunlu yüzme testinde geçirdikleri hareketsiz zamanın azaldığı gösterilmiştir [24].

Minosiklinin; gerek diyabet durumunda uyarılan gerekse son zamanlarda depresyon gelişimine zemin hazırladığı işaret edilen inflamatuvar yolak üzerine etki göstererek her iki hastalığın tedavisi için iyi bir alternatif olabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda diyabetin sebep olduğu depresyon tedavisi için minosiklinin ve minosiklin-metformin kombinasyonunun uygulaması ile fluoksetine eşdeğer antidepresan etkiler gözlenmiştir. Antidepresan etkinin mevcut tedavide yaklaşık 3 haftalık süre sonunda gözlenmeye başladığı, klasik antidepresan tedaviler ile etki başlangıcı gecikmekte ve bu süreçte görülen yan etkilerden dolayı hastanın tedaviye uyuncunun büyük oranda yitirildiği bilinmektedir. Bu sebeptendir ki antidepresan etkinin mümkün olan en kısa sürede başlaması oldukça önem arz etmektedir.

Minosiklinin hızlı başlayan antidepresan etkisi ve metforminin diyabete bağlı bozulan metabolizmayı düzenlemesi iki ilacın beraber kullanımının diyabet tedavisinde yeni bir alternatif

olabileceğini düşündürmektedir. Bu anlamda daha evvel yapılan çalışma olmaması, çalışmamızda da bu kombinasyonun AKG düzeyini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaltması ve antidepresan benzeri etkiler göstermesi gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Sonuç olarak, minosiklin ve minosiklin-metformin kombinasyonu antidepresan etkiler göstermiştir. Bu etkiden daha ziyade minosiklinin sorumlu olduğu metforminin antidepresan etkiyi arttırmadığı söylenebilir. İleride yapılacak çalışmalar ile bu etkiden sorumlu mekanizmalar aydınlatılıp depresyon patojenezinde inflamatuvar yolların rolü anlaşılabilir ve bu yolak üzerine etkili alternatif antidepresan tedaviler geliştirilebilir.

Sınırlılıklar

Çalışmada DM+MET+FLU grubunun olması DM+MET+MIN grubu ile elde edilen verileri daha iyi analiz etmemizi sağlayabilirdi.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından TIP.21.012' nolu araştırma proje numarası ile desteklenmiştir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: *M.İ.Ç.*; Tasarım: *M.İ.Ç.*; Denetim: *M.İ.Ç., M.E.*; Kaynaklar: *M.İ.Ç.*; Malzemeler: *M.İ.Ç., M.E.*; Veri Toplama ve/veya işleme: *M.İ.Ç., E.U.*; Analiz ve/veya yorumlama: *M.İ.Ç., M.E., E.U., İ.K.*; Literatür taraması: *M.İ.Ç.*; Makalenin yazılması: *M.İ.Ç., M.E., E.U., İ.K.*; Kritik inceleme: *M.İ.Ç., M.E., E.U., İ.K.*; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız T.C. Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK) tarafından 2019/09 protokol numarasıyla 12.11.2019 tarihinde onay almıştır.

KAYNAKLAR

1. Alam, U., Asghar, O., Azmi, S., Malik, R. A. (2014). General aspects of diabetes mellitus. *Handbook of Clinical Neurology*, 126, 211-222. [\[CrossRef\]](#)
2. Vancampfort, D., Correll, C. U., Gallinger, B., Probst, M., De Hert, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Lally, J., Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*, 15(2), 166-174. [\[CrossRef\]](#)
3. Buchberger, B., Huppertz, H., Krabbe, L., Lux, B., Mattivi, J. T., Siafarikas, A. (2016). Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 70, 70-84. [\[CrossRef\]](#)
4. Holt, R. I., de Groot, M., Golden, S. H. (2014). Diabetes and depression. *Current Diabetes Reports*, 14(6), 491. [\[CrossRef\]](#)
5. Rosenblat, J. D., McIntyre, R. S. (2018). Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Affective Disorders*, 227, 219-225. [\[CrossRef\]](#)
6. Tumminia, A., Vinciguerra, F., Parisi, M., Frittitta, L. (2018). Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: role of insulin signalling and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3306. [\[CrossRef\]](#)
7. Chen, Y., Hu, W., Li, Q., Zhao, S., Zhao, D., Zhang, S., Wei, Z., Yang, X., Chen, Y., Li, X., Liao, C., Han, J., Miao, Q. R., Duan, Y. (2021). NGBR is required to ameliorate type 2 diabetes in mice by enhancing insulin sensitivity. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100624. [\[CrossRef\]](#)
8. Naderi, Y., Sabetkasaei, M., Parvardeh, S., Zanjani, T. M. (2017). Neuroprotective effect of minocycline on cognitive impairments induced by transient cerebral ischemia/reperfusion through its anti-inflammatory and anti-oxidant properties in male rat. *Brain Research Bulletin*, 131, 207-213. [\[CrossRef\]](#)
9. Chen, J. L., Luo, C., Pu, D., Zhang, G. Q., Zhao, Y. X., Sun, Y., Zhao, K. X., Liao, Z. Y., Lv, A. K., Zhu, S. Y., Zhou, J., Xiao, Q. (2019). Metformin attenuates diabetes-induced tau hyperphosphorylation in vitro and in vivo by enhancing autophagic clearance. *Experimental Neurology*, 311, 44-56. [\[CrossRef\]](#)
10. Kudryashov, N. V., Kalinina, T. S., Shimshirt, A. A., Korolev, A. O., Volkova, A. V., Voronina, T. A. (2018). Antidepressant-like effect of fluoxetine may depend on translocator protein activity and pretest session duration in forced swimming test in mice. *Behavioural Pharmacology*, 29(4), 375-378. [\[CrossRef\]](#)
11. Seibenhener, M. L., Wooten, M. C. (2015). Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of Visualized Experiments* 96, 52434. [\[CrossRef\]](#)
12. Porsolt, R. D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730-732. [\[CrossRef\]](#)

13. Alzoubi, A., Abunaser, R., Khassawneh, A., Alfaqih, M., Khasawneh, A., Abdo, N. (2018). The bidirectional relationship between diabetes and depression: a literature review. *Korean Journal of Family Medicine*, 39(3), 137-146. [\[CrossRef\]](#)
14. Nouwen, A., Winkley, K., Twisk, J., Lloyd, C. E., Peyrot, M., Ismail, K., Pouwer, F. (2010). Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 53(12), 2480-2486. [\[CrossRef\]](#)
15. Zhou, X., Gan, T., Fang, G., Wang, S., Mao, Y., Ying, C. (2018). Zeaxanthin improved diabetes-induced anxiety and depression through inhibiting inflammation in hippocampus. *Metabolic Brain Disease*, 33(3), 705-711. [\[CrossRef\]](#)
16. da Silva Dias, I. C., Carabelli, B., Ishii, D. K., de Moraes, H., de Carvalho, M. C., Rizzo de Souza, L. E., Zanata, S. M., Brandão, M.L., Cunha, T.M., Ferraz, A.C., Cunha, J.M., Zanoveli, J. M. (2016). Indoleamine-2,3-dioxygenase/kynurenine pathway as a potential pharmacological target to treat depression associated with diabetes. *Molecular Neurobiology*, 53(10), 6997-7009. [\[CrossRef\]](#)
17. Zhu, X., Zhang, Y. M., Zhang, M. Y., Chen, Y. J., Liu, Y. W. (2021). Hesperetin ameliorates diabetes-associated anxiety and depression-like behaviors in rats via activating Nrf2/ARE pathway. *Metabolic Brain Disease*, 36(7), 1969-1983. [\[CrossRef\]](#)
18. Sakurai, M., Iwasa, R., Sakai, Y., Morimoto, M. (2021). Minocycline prevents depression-like behavior in streptozotocin-induced diabetic mice. *Neuropathology*, 41(2), 109-117. [\[CrossRef\]](#)
19. Zhang, C., Deng, J., Liu, D., Tuo, X., Xiao, L., Lai, B., Yao, Q., Liu, J., Yang, H., Wang, N. (2018). Nuciferine ameliorates hepatic steatosis in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice through a PPAR α /PPAR γ coactivator-1 α pathway. *British Journal of Pharmacology*, 175(22), 4218-4228. [\[CrossRef\]](#)
20. Path, G., Mehana, A. E., Pilz, I. H., Alt, M., Baumann, J., Sommerer, I., Hoffmeister, A., Seufert, J. (2020). NUPRI preserves insulin secretion of pancreatic beta-cells during inflammatory stress by multiple low-dose streptozotocin and high-fat diet. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 319(2), 338-344. [\[CrossRef\]](#)
21. Cheng, Y., Yu, X., Zhang, J., Chang, Y., Xue, M., Li, X., Lu, Y., Li, T., Meng, Z., Su, L., Sun, B., Chen, L. (2019). Pancreatic kallikrein protects against diabetic retinopathy in KK Cg-A^y/J and high-fat diet/streptozotocin-induced mouse models of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 62(6), 1074-1086. [\[CrossRef\]](#)
22. Kazmi, S. A. R., Qureshi, M. Z., Sadia, Alhewairini, S. S., Ali, S., Khurshid, S., Saeed, M., Mumtaz, S., Mughal, T. A. (2021). Minocycline-derived silver nanoparticles for assessment of their antidiabetic potential against alloxan-induced diabetic mice. *Pharmaceutics*, 13(10). [\[CrossRef\]](#)
23. Camargos, Q. M., Silva, B. C., Silva, D. G., Toscano, E. C. B., Oliveira, B. D. S., Bellozi, P. M. Q., Jardim, B. L. D. O., Vieira, É. L. M., Oliveira, A. C. P. D., Sousa, L.P., Teixeira, A. L., Miranda, A. S. D., Rachid, M. A. (2020). Minocycline treatment prevents depression and anxiety-like behaviors and promotes neuroprotection after experimental ischemic stroke. *Brain Research Bulletin*, 155, 1-10. [\[CrossRef\]](#)
24. Amorim, D., Puga, S., Bragança, R., Braga, A., Pertovaara, A., Almeida, A., Pinto-Ribeiro, F. (2017). Minocycline reduces mechanical allodynia and depressive-like behaviour in type-1 diabetes mellitus in the rat. *Behavioural Brain Research*, 327, 1-10. [\[CrossRef\]](#)