



REBOKSETİN'İN DİYABETİK SIÇANLARDA BOZULMUŞ DAVRANIŞ PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ YARARLI ETKİLERİ

BENEFICIAL EFFECTS OF REBOXETINE ON IMPAIRED BEHAVIORAL PARAMETERS OF DIABETIC RATS

Nazlı TURAN YÜCEL^{1*} , Ümmühan KANDEMİR² , Umut İrfan ÜÇEL³ ,
Özgür Devrim CAN¹ , Ümide DEMİR ÖZKAY¹ 

¹Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 26470, Eskişehir, Türkiye

²Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 26470, Eskişehir,
Türkiye

³Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, 69000, Bayburt, Türkiye

ÖZ

Amaç: Diyabetik hastalarda duygu-durum hastalıklarının ve kognitif bozukluk insidansının genel popülasyona oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, klinikte antidepresan etkinliği için reçete edilen reboksetin'in sıçanlarda diyabet ile indüklenen davranışsal ve bilişsel değişiklikler üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sıçanlarda deneysel diyabet modeli 50 mg/kg tek doz streptozotosin enjeksiyonu (i.v.) ile oluşturulmuştur. Reboksetin tedavisine diyabetik komplikasyonların oluşması için 4 hafta beklendikten sonra başlanmıştır. Deney hayvanlarının depresyon ve anksiyete düzeyleri sırasıyla modifiye zorlu yüzme ve yükseltilmiş artı şekilli labirent testleri ile araştırılmış; kognitif performansları ise Morris su tankı ve pasif sığınma testleri ile değerlendirilmiştir. Hayvanların motor aktiviteleri de aktivite kafesi ve Rota-rod testleri ile incelenmiştir.

Sonuç ve Tartışma: Deneyler sonucunda, diyabetik sıçanların depresyon ve anksiyete düzeylerinin yükseldiği ve bilişsel performanslarının zayıfladığı belirlenmiştir. İki hafta süre ile uygulanan reboksetin tedavisi (8 ve 16 mg/kg) diyabetik sıçanların yüksek depresyon ve anksiyete düzeylerini azaltırken, zayıflamış olan bilişsel performanslarını kayda değer ölçüde güçlendirmiştir. Elde edilen bulgular reboksetin'in diyabete bağlı olarak ortaya çıkan davranışsal ve bilişsel bozuklukların tedavisinde terapötik bir potansiyele sahip olabileceğine işaret etmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, depresyon, Diabetes mellitus, kognisyon, reboksetin

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nazlı Turan Yücel
e-posta / e-mail: nazlituran@anadolu.edu.tr, Tel. / Phone: +902223350580/3751

Gönderilme / Submitted : 27.07.2022

Kabul / Accepted : 07.10.2022

Yayınlanma / Published : 20.01.2023

ABSTRACT

Objective: *The incidence of emotional and cognitive disorders are higher in diabetic patients with respect to the general population. In this study, it was aimed to investigate the efficacy of reboxetine, a clinically prescribed drug for its antidepressant effect, on behavioral and cognitive alterations caused by diabetes in rats.*

Material and Method: *An experimental diabetes model in rats was induced with a single 50 mg/kg injection of streptozotocin (i.v.). Reboxetine treatment was started 4 weeks after the induction of diabetes in order to observe diabetic complications. Depression and anxiety levels of experimental animals were investigated by modified forced swimming and elevated plus-maze tests, respectively; cognitive performances were evaluated by Morris water-maze and passive avoidance experiments. The motor activities of the animals were also examined with the activity cage and Rota-rod tests.*

Result and Discussion: *Obtained results indicated that the depression and anxiety levels of diabetic rats were increased and their cognitive performances were weakened. Reboxetine treatment (8 and 16 mg/kg) for two weeks reduced the elevated depression and anxiety levels in diabetic rats, while significantly improving their weakened cognitive performance. The findings indicated that reboxetine might possess a therapeutic potential for the cure of behavioral and cognitive impairments concomitant with diabetes.*

Keywords: *Anxiety, cognition, depression, Diabetes mellitus, reboxetine*

GİRİŞ

Diabetes mellitus insülin salıverilmesi ve/veya işlevlerindeki bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkabilen; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında problemlerin ve süregelen hipergliseminin gözlemlendiği metabolik bir rahatsızlıktır [1]. Diyabet hipoglisemi koması, diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperozmolar durum ve laktik asidoz koması gibi, hastalarda ölümle sonuçlanabilen akut komplikasyonlara neden olabilmektedir [2,3]. Bu hastalık ayrıca, uzun dönem metabolik aksaklıklardan kaynaklı olarak çeşitli organların disfonksiyonu ile karakterize kronik komplikasyonlara da yol açabilmektedir [4]. Diyabetin kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, makrovasküler; nöropati, nefropati ve retinopati ise mikrovasküler komplikasyonlar arasındadır [5].

Diabetes mellitus'un santral sinir sisteminde (SSS) yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir. *Diabetes mellitus*'un SSS ile ilişkili komplikasyonları bazı araştırmacılarca "diyabetik ensefalopati" olarak tanımlanmıştır [6,7]. Birçok çalışma diyabetik hastalarda nöro-psikiyatrik komplikasyonların gelişimini insülin'in disfonksiyonu ve buna bağlı olarak ortaya çıkan hiperglisemi ile ilişkilendirmiştir [7,8]. Diğer yandan, yoğun insülin uygulamasına maruz kalan tip-1 diyabetik hastalardaki hipoglisemik epizodların da SSS hasarına yol açabileceği bildirilmiştir [9]. Kronik hiperglisemi ve insülin disfonksiyonuna bağlı olarak görülen komplikasyonlar 'primer diyabetik ensefalopati'; diyabetik vasküler hastalıklar veya yoğun insülin uygulaması ile indüklenen hipoglisemi epizodlarına bağlı olarak meydana gelen komplikasyonlar ise 'sekonder diyabetik ensefalopati' olarak adlandırılmıştır [10].

Diabetes mellitus'un SSS komplikasyonları sıklıkla deneysel diyabet modelleri kullanılarak araştırılmaktadır [6,10]. Tip-1 diyabet modeli oluşturulmuş deney hayvanları ile yapılan çalışmaların sonuçları, bu hayvanların beyinlerinde morfolojik ve elektrofizyolojik bozulmalar meydana geldiğini; nöron yoğunluklarında, nörotransmitter düzeylerinde, apoptoz aktivitesinde ve kognitif işlevlerde önemli değişimler görüldüğünü bildirmiştir [6,10]. Deney hayvanlarının davranış parametrelerindeki değişimlerin incelendiği çalışmalar, diyabetli kemirgenlerin, yeni ortamda daha fazla grooming (süslenme) hareketi yaptıklarına, daha az sosyal etkileşim gösterdiklerine, psikofarmakolojik testlerde depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar sergilediklerine ve spontan lokomotor aktivitelerinin değiştiğine işaret etmiştir [11-13].

Diğer yandan, diyabetik hayvanların bilişsel işlevlerinin de zayıfladığı bildirilmiştir [14]. Bu hayvanlarda çevre ile ilgili iç uyarıların oluşturulması, dikkat, bilginin depolanması/ yorumlanması ve problem çözme benzeri bilişsel işlevlerin bozulduğu rapor edilmiştir [6,15]. Nitekim tip-1 diyabet

hastalarında da yeni bilgi öğrenme, hatırlama ve problem çözme gibi kognitif işlevlerin genel popülasyona oranla daha zayıf olduğu gösterilmiştir [16]. Benzer şekilde tip-2 diyabetli hastalarda özellikle yeni bilgi oluşturmayı ve depolamayı gerektiren kompleks bilişsel işlevlerde bozukluklar gözlemlendiği; kompleks psikomotor aktivitenin azaldığı, soyut yargılamanın zayıfladığı ve demans riskinin yükseldiği bildirilmiştir [6,17].

Günümüze kadar yapılan çalışmalarla diyabetin hastalarda neden olduğu davranışsal ve bilişsel bozukluklar aydınlatılmış olmasına rağmen, diyabetik komplikasyonların tedavisinde çoklu yarar sağlayabilecek spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Bu nedenle, diyabet kaynaklı komplikasyonların tedavisi için yeni ajanların geliştirilmesi veya günümüzde kullanılan ilaçların söz konusu endikasyonlar için repozisyonu çalışmaları önem kazanmıştır. Reboksetin duygudurum, dikkat, öğrenme ve bellek fonksiyonlarında kritik rol oynadığı bilinen bir nörotransmitter olan noradrenalin'in santral nörotransmisyonunu artırarak gerek emosyon gerekse kognisyon üzerine olumlu etkiler gösterdiği bilinen antidepressan bir ilaçtır [18-22]. Literatürde reboksetin'in diyabetik deneklerde plazma glukoz seviyeleri, nöropatik ağrı parametreleri ve barsak mikrobiyomu üzerine etkilerinin araştırıldığı bazı çalışmalar bulunmakla birlikte, bu antidepressanın diyabete bağlı olarak gelişen depresyon, anksiyete ve öğrenme/bellek zayıflıkları üzerine etkileri daha önce araştırılmamıştır [23-25]. Bu nedenle bu çalışmada, reboksetin'in, deney hayvanlarında diyabet ile indüklenen emosyonel ve bilişsel bozukluklar üzerine farmakolojik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları

Deneyler 250-300 g ağırlığında erişkin, erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar yeterli derecede havalandırılan, 12 saat karanlık /12 saat aydınlık döngüsüne (8⁰⁰-20⁰⁰) sahip, 24 ± 1°C sıcaklıktaki odalarda üretilmiş ve barındırılmıştır. Deneylerde kullanılan hayvanlar standart yem ile beslenmişlerdir.

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Reboksetin (Edronax[®], Pfizer, NY, ABD) ticari olarak temin edilmiştir. Streptozotosin (STZ) ve pirasetam Sigma-Aldrich'ten (St Louis, MO, ABD); trisodyum sitrat ve sitrik asit Merck'ten (Darmstadt, Almanya), serum fizyolojik ise Adeka'dan (Samsun, Türkiye) alınmıştır.

Deneyel Diyabet Modelinin Oluşturulması

Deneyel diyabet modeli oluşturmak amacı ile STZ, 0.1 M, pH=4.5 sitrat tamponu içerisinde hazırlanarak deney hayvanlarının kuyruk venlerinin içine (*i.v.*) 50 mg/kg dozda uygulanmıştır. Hipoglisemik şok gelişimini önlemek üzere, STZ uygulamalarından sonra sıçanlara suluklar içerisinde 5 mmol/L glukoz solüsyonu verilmiştir [26].

Enjeksiyondan 72 saat sonra, 12 saat aç bırakılmış deney hayvanlarının kuyruklarından kan örnekleri alınmış ve açlık plazma glukoz düzeyleri Accu-Chek[®] Performa Nano (Roche, Basel, İsviçre) cihazı ile ölçülmüştür [27,28]. Ölçüm değeri 300 mg/dl'den yüksek bulunan deney hayvanları diyabetik olarak kimliklendirilmiştir [29].

Diyabet modeli başarı ile oluşturulmuş sıçanlarda kronik komplikasyonların oluşabilmesi için 4 hafta süre ile beklenmiş ve ilaç tedavilerine bu sürenin sonunda başlanmıştır. Deneylerin bitiminde tüm hayvanların açlık plazma glukoz düzeyleri ölçülerek kaydedilmiştir.

İlaç Uygulamaları

Reboksetin sıçanlardaki etkin dozları olan 8 ve 16 mg/kg dozlarda kullanılmış ve hayvanlara oral yolla 14 gün süre ile uygulanmıştır [24]. Normoglisemik ve diyabetik kontrol gruplarına da, reboksetin'in çözücüsü olarak kullanılan serum fizyolojik solüsyonu oral yolla, aynı süre boyunca uygulanmıştır.

Spontan lokomotor aktivite, motor koordinasyon, modifiye zorlu yüzme ve yükseltilmiş artı labirent teslerinin hepsinin aynı deney hayvanları ile yapılması uygun olmadığından, bu testler için 2 ayrı deney seti (Set 1: önce yükseltilmiş artı labirent testinin sonra Rota-rod deneylerinin yapıldığı grup

ve Set 2: önce aktivite kafesi ölçümlerinin sonra modifiye zorlu yüzme testinin yapıldığı grup) oluşturulmuştur.

Morris su testi ve pasif sakınma teslerinin de aynı hayvanlarda yapılması uygun olmadığından, bu testler için de 2 ayrı deney seti oluşturulmuştur.

Her bir deney seti serum fizyolojik uygulanan normoglisemik (Kontrol), serum fizyolojik uygulanan diyabetik (DM), 8 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-16) deney gruplarından oluşmuştur. Diğer yandan öğrenme ve bellek parametrelerinin değerlendirildiği testler için standart ilaç olarak pırasetam (300 mg/kg, *p.o.*) verilen bir başka grup daha oluşturulmuştur (DM+PRS) [30]. Her deney grubunda 8 adet sıçan yer almaktadır.

Davranış Deneyleri

Aktivite Kafesi Ölçümleri

Sıçanların hem yatay hem de dikey yönlerdeki lokomotor aktivitelerinin sayıları “aktivite kafesi” cihazı ile (Ugo Basile, 7420, Varese, İtalya) 10 dakika boyunca kaydedilmiştir [31].

Rota-Rod Ölçümleri

Deney hayvanlarının motor aktivitelerindeki olası bir değişiklik Rota-Rod testi (Ugo Basile, 47700, Varese, İtalya) ile değerlendirilmiştir. Testten önce, ardışık üç gün boyunca antrenman (training) yapılmış ve sıçanlar dönen bir milin üzerinde yürümeyi öğrendikten sonra test fazına geçilmiştir. Test fazında hayvanlar 8 rpm sabit hızda dönen milin üzerine yerleştirilmiş ve düşme süreleri kaydedilmiştir [32].

Modifiye Zorlu Yüzme Testi

Deney hayvanlarının depresyon-benzeri davranışları modifiye zorlu yüzme testi ile değerlendirilmiştir. Test için, 30 cm çapta ve 50 cm yükseklikte; 40 cm su ile doldurulmuş bir silindir kullanılmıştır. Deneylerden 24 saat önce sıçanlar düzenekte yüzdürülerek antrenman (training) yapılmıştır. Test aşamasında deney hayvanlarının suyun içinde 5 s'den uzun süren hareketsizlik (immobilite), yüzme (su yüzeyinde yatay yöndeki hareketler) ve tırmanma (ön-ayaklar ile silindirin kenarında yukarı doğru hareketler) davranışlarının süreleri bir kronometre yardımı ile 5 dakika süresince kaydedilmiştir [31,33].

Yükseltilmiş Artı Şekilli Labirent Testi

Deney hayvanlarının anksiyete-benzeri davranışları yükseltilmiş artı şekilli labirent testi ile araştırılmıştır. Yerden 50 cm yukarıya konumlandırılan düzenek, 2 açık kolu (uzunluk: 50 cm; genişlik: 10 cm), iki kapalı kolu (uzunluk: 50 cm; genişlik: 10 cm; yükseklik: 40 cm) ve bir merkez bölgesi (10x10 cm² boyutlarında bir kare) bulunan “artı” şeklinde bir labirent’den (Ugo-basile, 40142, Varese, İtalya) ibarettir.

Test sırasında, deney hayvanlarının kapalı ve açık kollara girme sayıları ve bu alanlarda geçirdikleri süreler bir kronometre yardımıyla 10 dakika süre ile kaydedilmiştir. Sıçanların anksiyete davranışlarını değerlendirmek üzere; her bir hayvan için açık kollara giriş sayılarının yüzdesi (%AKGS) ve açık kollarda geçirilen zamanın yüzdesi (%AKGZ) aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır [34]:

$$\% \text{ AKGS} = \frac{\text{Açık kola giriş sayısı}}{\text{Her iki kola toplam giriş sayısı}} \times 100$$

$$\% \text{ AKGZ} = \frac{\text{Açık kolda geçirilen süre}}{\text{Her iki kolda geçirilen toplam süre}} \times 100$$

Morris Su Tankı Testi

Sıçanların uzamsal öğrenme ve bellek fonksiyonları Morris su tankı cihazı (Ugo-Basile, 40185, Varese, İtalya) kullanılarak değerlendirilmiştir [35]. Testler süresince kaçış platformunun yerini gizlemek üzere tank içerisindeki su, süt tozu ile opak hale getirilmiştir.

Deney hayvanları 5 ardışık gün boyunca deneye alınmışlardır. Deneyin ilk 4 günü, 5 dakika aralıklarla 4 denemeye tabi tutulan hayvanların platformu bulmalarına kadar geçen süre (kaçış süresi) kronometre ile ölçülerek kaydedilmiştir. Hayvana kaçış platformunu keşfetmesi için tanınan süre 120 s (cut-off)'dir. Bu süre içerisinde platformu bulabilen sıçanların burada 20 s süre ile kalmasına izin verilmiştir. Platformu tanınan süre içinde bulamayan hayvanların platformu bulmalarına manuel olarak yardımcı olunmuştur.

Deneyin beşinci gününde platform kaldırılmış ve bu kadran "hedef kadran" olarak belirlenmiştir. Daha sonra tank içerisine bırakılan sıçanın 120 saniye boyunca hedef kadranda geçirdiği süre kaydedilmiştir [35].

Pasif Sakınma Testi

Emosyonel belleğin değerlendirilmesi amacıyla pasif sakınma cihazı (Ugo Basile, 7551, Verase, İtalya) kullanılmıştır [36]. Deney hayvanlarına önce deneme eğitimi uygulanmıştır. Bu amaçla aydınlık bölmeye bırakılmış olan sıçanların; bölmeler arasındaki kapının 30 saniye sonra açılması ile karanlık alana serbestçe geçmeleri sağlanmıştır. Eğitimden 15 dakika sonra gerçekleştirilen edinim denemelerinde sıçanlar aydınlık bölmeye yerleştirilmiş ve cihazın kapısı açıldıktan sonra karanlık bölmeye geçiş süreleri ilk geçiş süresi (İGS) olarak kaydedilmiştir. Aydınlık bölmeden karanlık alana 300 saniye içerisinde geçmeyen hayvanlar deneylerden elimine edilmiştir. Sıçanlar karanlık bölmeye tamamen girdiklerinde kapı otomatik olarak kapanmış ve hayvana cihazın ızgara zemini aracılığı ile 3 s süre ile 0.5 mA elektrik şoku uygulanmıştır. Edinim denemelerinden 24 saat sonra bellek denemeleri gerçekleştirilmiş ve sıçanların karanlık bölmeye giriş süreleri ikinci giriş süresi (İkGS) olarak kaydedilmiştir. Karanlık alana girmesi için sıçanlara maksimum 300 saniye süre tanınmıştır.

İstatiksel Analiz

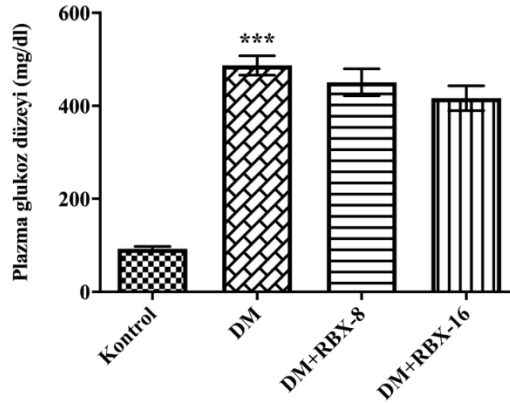
İstatiksel analizler GraphPad Prism ver. 8.4.3 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) programı ile yapılmıştır. Morris su tankı testinin ilk 4 günü kaydedilen kaçış süresi değerleri çift yönlü varyans analizi (ANOVA)-tekrarlı ölçüm testi ve takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılarak; diğer veriler ise tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi yapılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama±ortalamanın standart hatası olarak sunulmuş ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇ ve TARTIŞMA

Reboksetin Uygulamasının Plazma Glukoz Değerleri Üzerine Etkileri

Serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 8 ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların plazma glukoz düzeyleri Şekil 1'de gösterilmiştir [$F(3,28)=65.77$, $p<0.001$].

Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların plazma glukoz düzeylerinin normoglisemik kontrol hayvanlarının plazma glukoz düzeylerine göre önemli ölçüde yükseldiğini ortaya koymuştur. 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi diyabetik sıçanların artmış plazma glukoz düzeyleri üzerinde herhangi bir değişime sebep olmamıştır (Şekil 1).

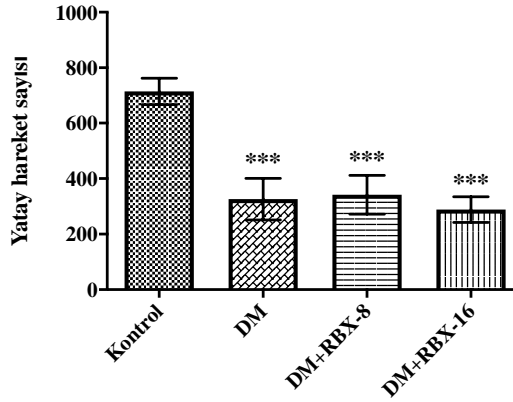


Şekil 1. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların (DM+RBX-16) plazma glukoz düzeyleri. *** $p < 0.001$: Kontrol grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Reboksetin Uygulamasının Motor Aktivite Parametreleri Üzerine Etkileri

Aktivite Kafesi Testine İlişkin Bulgular

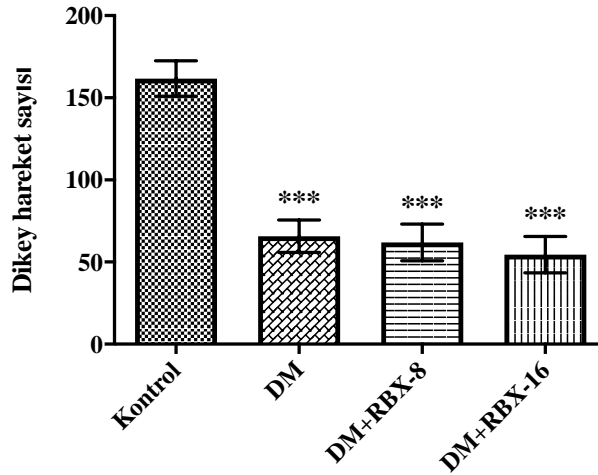
Serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 8 ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların aktivite kafesi testinde ölçülen yatay hareket sayıları Şekil 2’de gösterilmiştir [$F(3,28)=10.63$, $p < 0.001$].



Şekil 2. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların (DM+RBX-16) aktivite kafesi testinde ölçülen yatay hareket sayıları. *** $p < 0.001$: Kontrol grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların yatay yöndeki hareket sayılarının normoglisemik kontrol hayvanlarına göre önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi diyabetik sıçanların azalan lokomotor aktivite sayıları üzerinde herhangi bir değişime sebep olmamıştır (Şekil 2).

Şekil 3’de serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 8 ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların aktivite kafesi testinde kaydedilen dikey hareket sayıları gösterilmiştir [$F(3,28)=22.23$, $p < 0.001$].



Şekil 3. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların (DM+RBX-16) aktivite kafesi testinde ölçülen dikey hareket sayıları. *** $p<0.001$: Kontrol grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların dikey yöndeki hareket sayılarının normoglisemik kontrol hayvanlarına oranla anlamlı ölçüde azaldığına işaret etmiştir. 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi, diyabetik hayvanların yatay yöndeki lokomotor aktivite sayılarına benzer şekilde, dikey yöndeki lokomotor aktivite sayıları üzerinde de anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 3).

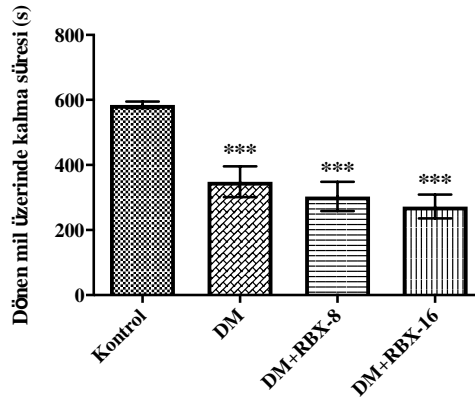
Dönen Mil Testine İlişkin Bulgular

Serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 8 ve 16 mg/kg reboksetin verilen diyabetik sıçanların motor koordinasyon parametrelerinin değişimi Şekil 4'te gösterilmiştir [$F(3,28)=14.14$, $p<0.001$].

Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların dönen mil üzerinde kalma sürelerinin, normoglisemik kontrol hayvanlarına göre anlamlı ölçüde kısaldığını göstermiştir. 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi diyabetik sıçanların dönen mil üzerinde kalma süreleri üzerinde kayda değer bir değişikliğe sebep olmamıştır (Şekil 4).

Diyabetik hayvanların yatay (Şekil 2) ve dikey (Şekil 3) yönlerdeki lokomotor aktivite sayılarının azalması ve ayrıca, bu hayvanların dönen milin üzerinde kalma sürelerinin de kısalmış olması (Şekil 4) diyabetin, hayvanların motor performanslarını bozucu yönde etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışma kapsamında elde edilen bulgular diyabetik hayvanlarda lokomotor aktivitenin azaldığını ve motor koordinasyonun bozulduğunu bildiren önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir [31,32].

Diyabetik hayvanlarda lokomotor aktivitenin azalması, bazal gangliyonlarda dopamin sentez, salınım ve turnover'ının azalması ve postsinaptik reseptör duyarlılığının zayıflaması ile ilişkilendirilmiştir [38,39]. Ayrıca, motor nöronlarda iletinin yavaşlaması, kortikospinal motor disfonksiyon, periferik nöropati ve iskelet kası disfonksiyonlarının da lokomotor aktivitede görülen azalmaya katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür [40]. Diğer yandan, bu çalışmada, reboksetin tedavisinin, diyabetik hayvanların spontan lokomotor aktivite sayılarında (Şekil 2 ve 3) ve dönen milin üzerinde kalma sürelerinde (Şekil 4) herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgu reboksetin'in bu çalışmada ortaya koyulan farmakolojik etkilerinin, hayvanların motor performanslarındaki herhangi bir değişiklikten etkilenmediğini ortaya koymuş olması açısından önemlidir.

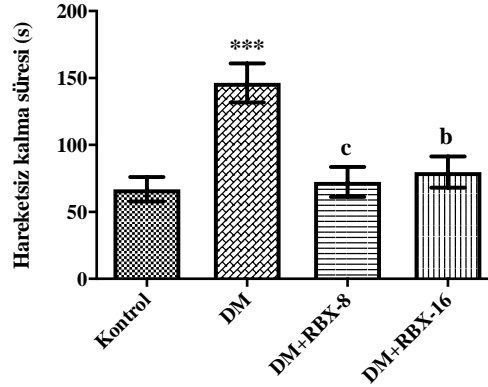


Şekil 4. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-16) sıçanların dönen milin üzerinde kalma süreleri. *** p<0.001: Kontrol grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

Reboksetin Uygulamasının Depresyon ve Anksiyete Parametreleri Üzerine Etkileri

Modifiye Zorlu Yüzme Testine İlişkin Bulgular

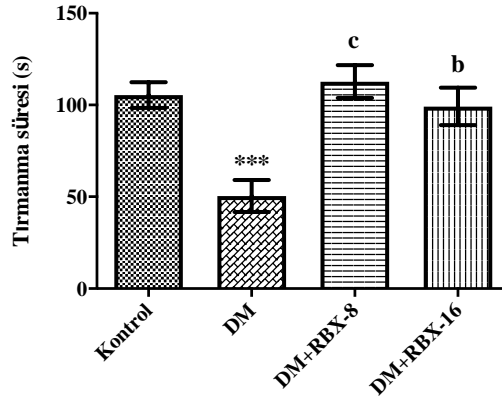
Serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 8 ve 16 mg/kg reboksetin verilen diyabetik sıçanların modifiye zorlu yüzme testinde kaydedilen hareketsizlik süreleri Şekil 5'te gösterilmiştir [F(3,28)=9.817, p<0.001].



Şekil 5. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-16) sıçanların modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri. *** p<0.001: Kontrol grubuna göre farklılık; ^bp<0.01, ^cp<0.001: Diyabet grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların hareketsiz kalma sürelerinin normoglisemik kontrol hayvanlarına göre anlamlı ölçüde uzun olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan, 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi uygulanan diyabetik sıçanların hareketsiz kalma süreleri reboksetin uygulanmayan diyabetik hayvanlara göre kayda değer ölçüde kısalmıştır (Şekil 5).

Serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 8 ve 16 mg/kg reboksetin verilen diyabetik sıçanların modifiye zorlu yüzme testinde kaydedilen tırmanma süreleri Şekil 6'da gösterilmiştir [F(3,28)=10.25, p<0.001].



Şekil 6. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-16) sıçanların modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen tırmanma süreleri. *** $p<0.001$: Kontrol grubuna göre farklılık; ^b $p<0.01$, ^c $p<0.001$: Diyabet grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların tırmanma sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde kısa olduğunu göstermiştir. Diğer yandan, 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi uygulanan diyabetik sıçanların tırmanma süreleri reboksetin uygulanmayan diyabetik hayvanlara göre kayda değer ölçüde uzamıştır (Şekil 6).

Şekil 7’de serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 8 ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen yüzme süreleri görülmektedir [$F(3,28)=7.003$, $p<0.01$]. Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların yüzme sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde kısa olduğunu göstermiştir. Diğer yandan, 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi uygulanan diyabetik sıçanların yüzme sürelerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (Şekil 7).

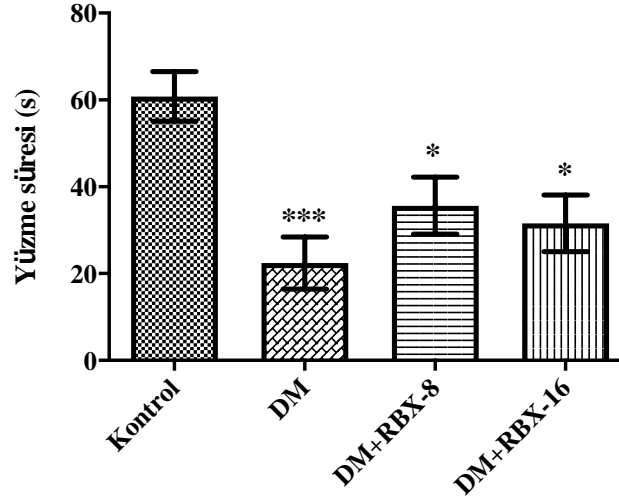
Modifiye zorlu yüzme testi, Porsolt’un geleneksel zorlu yüzme testinde bazı modifikasyonlar yapılarak dizayn edilmiş olan ve kemirgenlerin öğrenilmiş çaresizlik davranışlarını değerlendirmekte sıklıkla kullanılan bir testtir. Test, kemirgenlerin kaçmalarının mümkün olmadığı dar bir silindirde yüzme zorlanmaları esasına dayanır. Söz konusu silindire koyulan hayvan ilk olarak kurtulmak için çabalamakta ancak bir süre sonra çaresizliğe kapılıp hareketsiz (immobil) duruma geçmektedir. Deney hayvanlarının bu hareketsiz duruşu, depresyondaki anhedoni semptomlarını simüle etmektedir [33, 41].

Bu çalışmada modifiye zorlu yüzme testlerinde herhangi bir tedavi almayan diyabetik hayvanların hareketsiz kalma sürelerinin artmış ve aktif davranışlarının (tırmanma ve yüzme) sürelerinin kısalmış olması (Şekil 5-7), bu hayvanların depresyon-benzeri davranış gösterdiklerine işaret etmektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular diyabetik hayvanların depresyon-benzeri davranış gösterdiklerini bildiren önceki raporları desteklemektedir [6,12,13,42,43].

Diyabetik kemirgenler ile yapılan bazı çalışmalar bu hayvanların artmış depresyon-benzeri davranışlarını santral monoamin miktarlarında ve monoaminerjik fonksiyonlarda görülen değişimler ile ilişkilendirmiştir [6,44]. Çalışmalar sonucunda, SSS’de, diyabete bağlı olarak serotoninin, noradrenalinin ve dopaminin sentezlerinin azaldığı, turnover’ının yavaşladığı ve monoaminerjik işlevlerin zayıfladığı bildirilmiştir [6,38,44,45]. Monoaminerjik nörotransmisyonadaki söz konusu değişikliklerin, santral histaminerjik sistemi de etkilediği ileri sürülmüş ve diyabetik hayvanlarda görülen depresyon-benzeri davranışa histaminin H_1 reseptörlerinin aktivasyonunun da katkıda bulunduğu gösterilmiştir [46]. GABAerjik sistemin ve benzodiazepin reseptörlerinin disfonksiyonu da sıçanlarda diyabete bağlı olarak ortaya çıkan depresyon-benzeri davranışlar ile ilişkilendirilmiştir [6,13, 47].

Bu çalışmada diyabetik sıçanlarda depresyon benzeri davranışların ortaya koyulmasından sonra, reboksetin tedavisinin bu durum üzerine etkinliği araştırılmıştır. Reboksetin uygulandığı dozların her ikisinde de diyabetik sıçanların uzamış olan immobilité sürelerini kısaltarak, diyabetik hayvanlar

üzerinde antidepresan etkinliğini göstermiştir (Şekil 5). Diğer yandan bu ilaç, diyabetik sıçanların yüzme sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmaksızın, azalan tırmanma sürelerini artırmıştır (Şekil 6 ve 7). Reboksetin'in diyabetik sıçanlardaki antidepresan etkinliğine katekolaminerjik sistemin aracılık ettiğine işaret eden [33] bu bulgular, selektif noradrenalin geri alım inhibitörü bir ilaç olan reboksetin'in antidepresan-benzeri etki mekanizması ile de uyumludur.



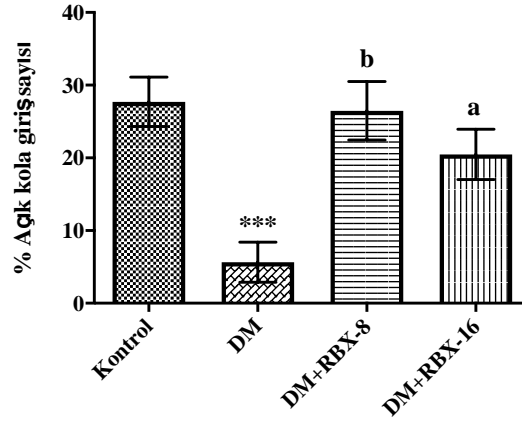
Şekil 7. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 8 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-16) sıçanların modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen yüzme süreleri. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$: Kontrol grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Yükseltilmiş Artı Şekilli Labirent Testine İlişkin Bulgular

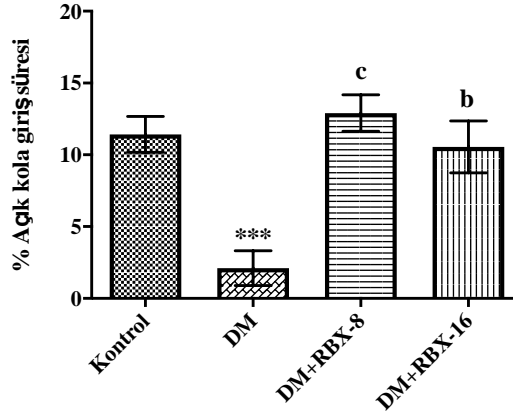
Serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 8 ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların yükseltilmiş artı şekilli labirent testindeki % açık kola giriş sayıları Şekil 8'de gösterilmiştir [$F(3,28)=8.635$, $p < 0.001$]. Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların % açık kola giriş sayılarının normoglisemik sıçanlara göre düşük olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan, 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi uygulanan diyabetik sıçanların % açık kola giriş sayıları, reboksetin uygulanmayan diyabetik sıçanlara göre kayda değer ölçüde yükselmiştir (Şekil 8).

Serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 8 ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların yükseltilmiş artı şekilli labirent testindeki % açık kola giriş süreleri Şekil 9'da gösterilmiştir [$F(3,28)=11.91$, $p < 0.001$]. Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların % açık kola giriş sürelerinin normoglisemik sıçanlara göre düşük olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan, 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi uygulanan diyabetik sıçanların % açık kola giriş süreleri, reboksetin uygulanmayan diyabetik sıçanlara göre kayda değer ölçüde yükselmiştir (Şekil 9).

Yükseltilmiş artı şekilli labirent testlerinde kemirgenlerin açık kolda kaldıkları sürenin ve açık kola giriş sayılarının azalması, hayvanların anksiyete düzeylerinin yüksekliğine işaret eder [48,49]. Bu çalışmada diyabetik hayvanların % açık kola giriş sayılarının (Şekil 8) ve % açık kola giriş sürelerinin (Şekil 9) anlamlı şekilde azalmış olması, diyabetin, hayvanların anksiyete düzeylerini yükselttiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular diyabetik hayvanlarda anksiyete düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren önceki raporlar ile örtüşmektedir [42,43].



Şekil 8. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-16) sıçanların yükseltmiş artı şekilli labirent testindeki % açık kola giriş sayıları. ***p<0.001: Kontrol grubuna göre farklılık; ^ap<0.05, ^bp<0.01: Diyabet grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.



Şekil 9. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-16) sıçanların yükseltmiş artı şekilli labirent testindeki % açık kola giriş süreleri. ***p<0.001: Kontrol grubuna göre farklılık; ^bp<0.01, ^cp<0.001: Diyabet grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

Çeşitli araştırmalar diyabetik hayvanlarda anksiyete düzeylerinin yükselişini GABAerjik [13,50] ve monoaminerjik nörotransmisyonların disfonksiyonu [51,52] ve histaminerjik etkinlikteki değişiklikler [53,46] ile ilişkilendirmiştir. Diğer yandan hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın hiperaktivitesi; adrenokortikotropik hormon ve kortikosteroid salınımında artış ve glukokortikoidlerin kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) üzerindeki negatif feed back mekanizmalarının sensitivitesinin azalması da diyabete bağlı anksiyetenin altında yatan bazı mekanizmalar olarak önerilmiştir [6,54-56].

Bu çalışmada, reboksetin tedavisinin, diyabetik sıçanların azalan % açık kola giriş sayılarını (Şekil 8) ve % açık kola giriş sürelerini (Şekil 9) artırdığı belirlenmiştir. Reboksetin'in diyabetik hayvanların artmış olan anksiyete düzeylerini azalttığını ortaya koyan bu bulgular, doğrudan bu ilacın anksiyolitik etkinliği [57-59] ile ilişkili olabilir. Diğer yandan reboksetinin SSS'de nörotrofik faktörleri destekleyici [60,61] ve nöroinflamasyonu/ nörodejenerasyonu azaltıcı [62] etkilerinin de, bu ilacın diyabet ile indüklenen emosyonel bozukluklara karşı etkinliğine katkıda bulunmuş olması mümkündür.

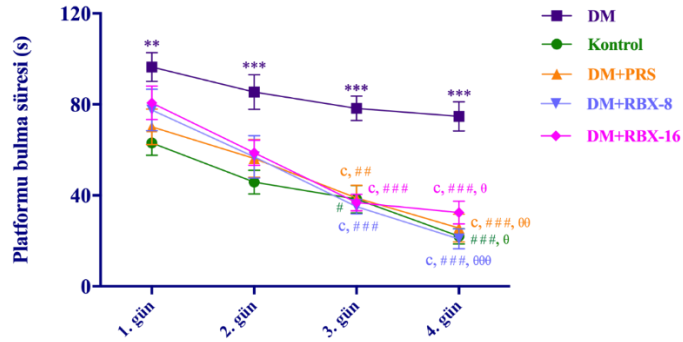
Reboksetin Uygulamasının Öğrenme ve Bellek Parametreleri Üzerine Etkileri

Morris Su Tankı Testine İlişkin Bulgular

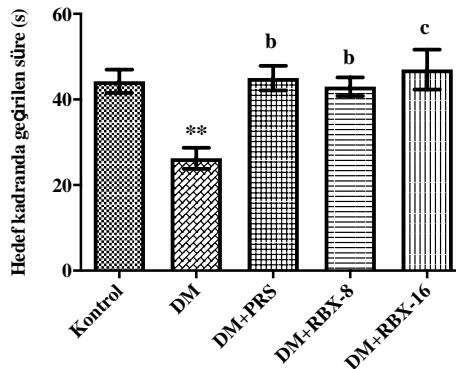
Serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 300 mg/kg pirasetam, 8 ve 16 mg/kg reboksetin verilen diyabetik sıçanların Morris su tankı testinde ölçülen platformu bulma süreleri Şekil 10'da gösterilmiştir. Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonuçları diyabetik sıçanların platformu bulma süreleri üzerinde tedavi [F(4.35)=22.80, $p<0.001$] ve zaman [F(3.105)=47.01, $p<0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Diğer yandan bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim bulunmamaktadır [F(12.105)=1.126, $p>0.05$].

Bonferroni testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların dört gün boyunca kaydedilen platformu bulma sürelerinin, normoglisemik kontrol hayvanlarına göre uzun olduğuna işaret etmiştir. Reboksetin tedavisi verilen diyabetik sıçanların deneyin üçüncü ve dördüncü günlerinde platformu keşfetme sürelerinin tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir. Referans ilaç pirasetam uygulamaları da deneyin üçüncü ve dördüncü günlerinde diyabetik sıçanların platformu bulma sürelerini tedavi edilmeyen diyabetik sıçanlara göre anlamlı ölçüde azaltmıştır (Şekil 10).

Şekil 11'de serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 300 mg/kg pirasetam, 8 ve 16 mg/kg reboksetin verilen diyabetik sıçanların, Morris su tankı testinde hedef kadranda geçirdikleri süreler gösterilmiştir [F(4.35)=7.319, $p<0.001$].



Şekil 10. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 300 mg/kg pirasetam uygulanan diyabetik (DM+PRS), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-16) sıçanların Morris su tankı testindeki platformu bulma süreleri. ** $p<0.01$, *** $p<0.001$: Karşılık gelen kontrol grubuna göre farklılık; ^c $p<0.001$: Karşılık gelen diyabet grubuna göre farklılık; # $p<0.05$, ## $p<0.01$, ### $p<0.001$: 1. güne göre farklılık; ⁰ $p<0.05$, ⁰⁰ $p<0.01$, ⁰⁰⁰ $p<0.001$: 2. güne göre farklılık. Çift Yönlü Tekrarlı ANOVA, post hoc Bonferroni, $n=8$.

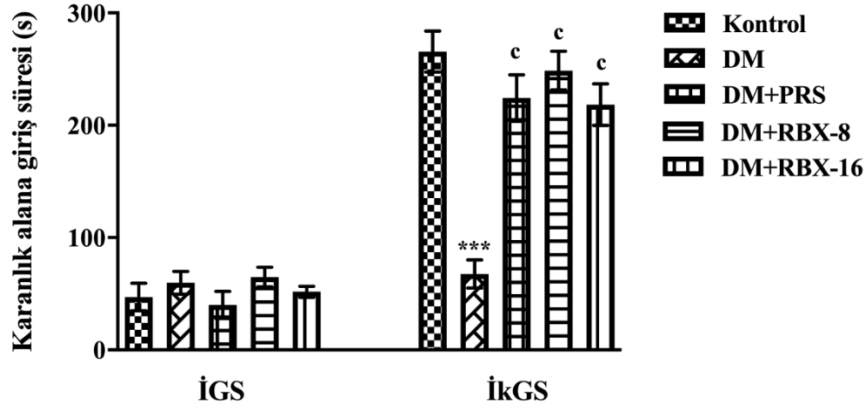


Şekil 11. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 300 mg/kg pirasetam uygulanan diyabetik (DM+PRS), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik (DM+RBX-16) sıçanların hedef kadranda geçirdikleri süre. ** $p<0.01$: Kontrol grubuna göre farklılık; ^b $p<0.01$, ^c $p<0.001$: Diyabet grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Tukey testi sonuçları, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanların hedef kadranda kalma sürelerinin normoglisemik hayvanlara göre daha kısa olduğunu göstermiştir. Diğer yandan, 8 ve 16 mg/kg reboksetin tedavisi alan ve referans ilaç pirasetam uygulanan diyabetik sıçanların hedef kadranda, tedavi verilmeyen diyabetik sıçanlara göre daha uzun süre geçirdikleri belirlenmiştir (Şekil 11).

Pasif Sakınma Testine İlişkin Bulgular

Serum fizyolojik verilen normoglisemik (kontrol) ve serum fizyolojik, 300 mg/kg pirasetam, 8 ve 16 mg/kg reboksetin verilen diyabetik sıçanların pasif sakınma testinde kaydedilen karanlık alana giriş süreleri Şekil 12’de gösterilmiştir [$F(4,35)=20.14$, $p<0.001$].



Şekil 12. Normoglisemik (Kontrol), diyabetik (DM), 300 mg/kg pirasetam uygulanan diyabetik (DM+PRS), 8 mg/kg (DM+RBX-8) ve 16 mg/kg reboksetin uygulanan diyabetik sıçanların (DM+RBX-16) pasif sakınma testindeki karanlık alana giriş süreleri. *** $p<0.001$: Kontrol grubuna göre farklılık; ^c $p<0.001$: Diyabet grubuna göre farklılık. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Tukey testi sonuçları, pasif sakınma testinin 1. gününde sıçanların edinim denemeleri sırasında ölçülen İGS değerlerinde gruplar arasında bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur. Ancak testin 2. gününde tedavi verilmeyen diyabetik hayvanların İkGS değerleri normoglisemik kontrol grubuna göre kısalmıştır. Diğer yandan referans ilaç pirasetam ve 8 ve 16 mg/kg reboksetin uygulamaları diyabetik sıçanların İkGS değerlerini kayda değer ölçüde uzatmıştır (Şekil 12).

Morris su tankı ve pasif sakınma testleri, sırasıyla, deney hayvanlarının uzamsal ve emosyonel öğrenme ve bellek parametrelerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan testlerdir [36]. Bu çalışmada yapılan Morris su tankı testinde diyabetik sıçanların saklı platformu normoglisemik hayvanlara kıyasla daha geç sürede buldukları (Şekil 10); hedef kadranda geçirdikleri sürelerin ise normoglisemik kontrollerden daha kısa olduğu belirlenmiştir (Şekil 11). Bu veriler diyabetin, sıçanların uzamsal öğrenme ve bellek süreçlerinde bozulmaya neden olduğunu ortaya koymuştur.

Pasif sakınma testinde ikinci gün yapılan ölçümlerde ise diyabetik hayvanların karanlık alana giriş sürelerinin normoglisemik kontrol hayvanlarına göre anlamlı derecede kısaldığı görülmüştür (Şekil 12). Diğer bir ifade ile hayvanların emosyonel bellek işlevlerinde aksaklık olmuş ve karanlık alanda karşılaştıkları elektrik şokunu, normoglisemik hayvanlar kadar başarılı şekilde hatırlayamamışlardır. Pasif sakınma testlerinden elde edilen ve diyabetin kognitif işlevleri bozduğuna işaret eden bu bulgular, Morris su tankı testlerinden elde edilen verileri desteklemiştir. Nitekim diyabetik hayvanlarda uzamsal [14,63] ve emosyonel [42,64] öğrenme ve bellek süreçlerinin bozulduğu daha önceki çalışmalar ile de gösterilmiştir.

Diyabetik hayvanlarda ortaya çıkan kognitif işlev bozuklukları hipokampusta GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonların disfonksiyonu [47,65]; beynin hipokampus, frontal korteks ve amigdala gibi alanlarında serotonerjik disfonksiyon, dopamin ve noradrenalin seviyelerindeki değişiklikler [44,45], zayıflamış kolinerjik nörotransmisyon [8,66] ve nitrik oksit'in sentez ve

işlevlerinde bozulma [67] ile ilişkilendirilmiştir. Diğer yandan, prefrontal korteks, hipokampus ve oksipital korteks gibi öğrenme alanlarındaki nöronlarda yapısal bozulma [68], sinaptik plastisite bozuklukları, nöronal apoptozis [6,69] ve serebral kan akımındaki azalma [69] diyabete bağlı kognitif işlev bozukluklarından sorumlu tutulan diğer bazı mekanizmalardır.

Bu çalışmada, reboksetin tedavisinin, diyabetik sıçanların uzayan platformu bulma sürelerini kısalttığı (Şekil 10); kısalan hedef kadranda kalma sürelerini ise uzattığı (Şekil 11) gösterilmiştir. Pasif sakınma testinde ise reboksetin, diyabetik sıçanların karanlık alana giriş sürelerinde, tedavi edilmeyen diyabetik sıçanlara göre anlamlı bir uzamaya neden olmuştur (Şekil 12). Morris su tankı ve pasif sakınma testlerinden elde edilen bu veriler reboksetin'in diyabetik hayvanlarda hem uzamsal hem de emosyonel öğrenme ve bellek parametrelerini güçlendirdiğine işaret etmiştir.

Elde edilen bu bulgular reboksetin'in bilişsel performans üzerine etkilerine ilişkin önceki çalışmaların bulguları ile örtüşmektedir. Örneğin bu ilacın, yeni nesne tanıma testleri uygulanan sağlıklı [70,71] ve depresif sıçanlarda [71] tanıma belleğini güçlendirdiği gösterilmiş ve bu etkiye dopaminerjik sistemin aracılık ettiği ileri sürülmüştür. Diğer yandan, reboksetin'in skopolamin ile deneysel amnezi oluşturulmuş hayvanlarda anti-amnezik etki gösterdiği rapor edilmiştir [72]. Neonatal klomipramin uygulaması ile depresyon modeli oluşturulan sıçanlara uygulanan reboksetin tedavisinin, uzamsal öğrenme ve bellek hasarını düzelttiği bildirilmiştir [73]. Ayrıca intermittent yüzme stresi nedeni ile Morris su tankında öğrenme ve hatırlama işlevleri bozulan deney hayvanlarına uygulanan reboksetin tedavisinin de bozulan kognitif performansı iyileştirdiği rapor edilmiştir [22]. Söz konusu prelinik bulguların yanı sıra yapılan klinik çalışmalar da reboksetin'in depresif hastaların bilişsel fonksiyonlarının hızını ve dikkat sürdürme yeteneklerini güçlendirdiğini; duygu-durum bozukluğu olan hastaların yanı sıra bu tip rahatsızlığa sahip olmayan bireylerde de bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur [21,73,74]. Söz konusu literatür bilgileri ışığında, bu antidepresan diyabetik sıçanların kognitif performanslarını artırıcı etkisi, doğrudan sahip olduğu nootropik etkinlik potansiyeli ile ilişkilendirilebilir.

Bununla birlikte reboksetin'in SSS'de diyabet ile indüklenen moleküler düzeydeki bozuklukları restore etmiş olması da mümkün olabilir. Nitekim reboksetin'in de üyesi olduğu antidepresan ilaçların diyabetik deneklerin beyinlerindeki yetersiz LTP indüksiyonunu, azalan sinaptik protein seviyelerini (sinaptofizin, postsinaptik yoğunluk 95 gibi) ve zayıflayan sinaptik gücü [75,76] iyileştirme potansiyeline sahip oldukları bilinmektedir [73,77-79]. Bu düşüncüyü destekler nitelikte olmak üzere; araştırma grubumuz tarafından daha önce yapılan bir çalışmada antidepresan bir ilaç olan agomelatin'in (40 ve 80 mg/kg, 2 hafta) STZ-diyabetik sıçanların öğrenme ve bellek performanslarında kayda değer bir iyileşme sağladığı ve bu hayvanların beyinlerinde hipokampal alt alanlardaki nöron kayıplarını önlediği gösterilmiştir [80]. Yapılan bir başka çalışmada da selektif serotonin geri alım inhibitörü bir ilaç olan fluoksetin'in STZ ile diyabet oluşturulmuş farelerde, uzamsal çalışma belleğindeki bozulmayı ve anksiyete-benzeri davranışları düzelttiği gösterilmiştir [81]. 10 gün süre ile 10 mg/kg dozda uygulanan fluoksetin tedavisinin STZ-diyabetik farelerin dentat gyrus'larında azalan nörogenezi ve nöronal farklılaşmayı arttırdığı; hilar yoğunluk kaybını önleyici etkinlik gösterdiği bildirilmiştir [82]. Bu bağlamda, bu çalışmada reboksetin'in diyabete bağlı olarak gelişen emosyonel ve kognitif değişiklikler üzerindeki etkilerinin, bu ilacın doğrudan antidepresan, anksiyolitik ve nootropik potansiyelinden kaynaklanması mümkünse de; söz konusu farmakolojik etkilere bir antidepresan olarak sağladığı nörotrofik desteğin ve nöroprotektif etkinliğin katkısını da göz ardı etmemek gerekir.

Diğer yandan, bilişsel işlevleri iyileştirmede, noradrenalin transportunu bloke eden antidepresanların, seçici olarak serotonin transportunu bloke eden antidepresanlara kıyasla daha etkili olduğu [21,83] bilgisinden hareketle, farklı antidepresan ilaçların diyabetin santral komplikasyonları üzerine etkinliklerinin de farklı olabileceği düşünülebilir. Bu bağlamda farklı etki mekanizmasına sahip antidepresan ilaçların, diyabet ile indüklenen emosyonel ve kognitif bozukluklar üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı kapsamlı prelinik ve klinik çalışmaların, diyabete bağlı söz konusu komplikasyonların tedavisinde kullanılacak ilk seçim ilaçların belirlenmesi açısından yararlı olacağı açıktır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, reboksetin tedavisinin diyabetik sıçanların artmış depresyon ve anksiyete düzeylerini azalttığı ve zayıflamış bilişsel performanslarını güçlendirdiği belirlenmiştir. Araştırma grubumuz tarafından yürütülen daha önceki çalışmalarda, reboksetin'in 8 ve 16 mg/kg dozlarında diyabete bağlı nöropatik ağrının tedavisinde de

kayda değer bir potansiyele sahip olduğu belirlenmiştir [24]. Bu bilgilerin ve bu araştırmada elde edilen verilerin ışığında reboksetin'in diyabete eşlik eden çeşitli komplikasyonların tedavisinde çoklu yarar sağlayabilecek bir ajan olabileceği ileri sürülebilir.

Reboksetin'in diyabetik popülasyonda kullanım potansiyeline ilişkin diğer bir avantaj ise, bu ilacın sıçanlarda diyabetik komplikasyonlara karşı etkin olduğu gösterilmiş olan dozlarında, plazma glukoz seviyeleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamasıdır (Şekil 1). Bu bulgu daha önceki literatür bilgileri ile de örtüşmektedir [23,24]. Bu durum reboksetin'in diyabetik hastalarda glisemik kontrolü bozucu bir yan etkiyi indüklemeye potansiyeli taşımadığına işaret ettiği için önemlidir.

Özet olarak bu çalışmada reboksetin'in diyabetik hastalarda insidansı yüksek olan davranışsal ve bilişsel bozuklukların tedavisi için kayda değer bir potansiyele sahip olduğu ilk kez ortaya koyulmuştur. Elde edilen bu prelinik bulgular doğrultusunda, bu ilacın diyabetik komplikasyonların tedavisindeki potansiyelini ortaya koyacak klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu araştırma, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: 1809S307).

YAZAR KATKILARI

Kavram: N.T.Y., Ü.D.Ö., Ö.D.C.; Tasarım: N.T.Y., Ü.D.Ö.; Denetim: Ö.D.C., U.İ.Ü.; Kaynaklar: Ü.D.Ö.; Malzemeler: Ü.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme: N.T.Y., U.İ.Ü., Ü.K.; Analiz ve/veya Yorumlama: Ö.D.C., Ü.D.Ö.; Literatür Taraması: N.T.Y., U.İ.Ü., Ü.K.; Makalenin Yazılması: N.T.Y., Ö.D.C., Ü.D.Ö.; Kritik İnceleme: N.T.Y., Ö.D.C., U.İ.Ü., Ü.D.Ö., Ü.K.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

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

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar tarihi: 9/11/2018; Karar No: 2018/51).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35(1), 64-87. [\[CrossRef\]](#)
2. Wolfsdorf, J., Glaser, N., Sperling, M.A. (2006). Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 29(5), 1150-1159. [\[CrossRef\]](#)
3. Venkatraman, R., Singhi, S.C. (2006). Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Indian Journal of Pediatrics*, 73(1), 55-60. [\[CrossRef\]](#)
4. Tripathi, B.K., Srivastava, A.K. (2006). Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 12(7), 130-147.
5. Forbes, J.M., Cooper, M.E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137-188. [\[CrossRef\]](#)
6. Can, O.D., Öztürk, Y. (2009). Diabetes mellitus'un diğer yüzü: Psikiyatrik ve nörodejeneratif komplikasyonlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 29(4), 968-975.
7. Kovacs, M., Goldston, D., Obrosky, D.S., Bonar, L.K. (1997). Psychiatric disorders in youths with IDDM: Rates and risk factors. *Diabetes Care*, 20(1), 36-44. [\[CrossRef\]](#)
8. Pasquier, F., Boulogne, A., Leys, D., Fontaine, P. (2006). Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes & Metabolism*, 32(5), 403-414. [\[CrossRef\]](#)
9. Yager, J.Y. (2002). Hypoglycemic injury to the immature brain. *Clinics in Perinatology*, 29(4), 651-674. [\[CrossRef\]](#)
10. Sima, A.A., Kamiya, H., Li, Z.G. (2004). Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system

- complications in diabetes. *European Journal of Pharmacology*, 490(1), 187-197. [\[CrossRef\]](#)
11. Ahmad, Q., Merali, Z. (1988). The spontaneously diabetic Wistar-BB rat manifests altered grooming and catalepsy responses: Implications of impaired dopamine function. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 12(2), 291-298. [\[CrossRef\]](#)
 12. Hilakivi-Clarke, L.A., Wozniak, K.M., Durcan, M.J., Linnoila, M. (1990). Behavior of streptozotocin-diabetic mice in tests of exploration, locomotion, anxiety, depression and aggression. *Physiology & Behavior*, 48(3), 429-433. [\[CrossRef\]](#)
 13. Miyata, S., Hirano, S., Kamei, J. (2005). Abnormal benzodiazepine receptor function in the depressive-like behavior of diabetic mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 82(4), 615-620. [\[CrossRef\]](#)
 14. Kamal, A., Biessels, G.J., Duis, S.E., Gispen, W.H. (2000). Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: Interaction of diabetes and ageing. *Diabetologia*, 43(4), 500-506. [\[CrossRef\]](#)
 15. Bannerman, D.M., Good, M.A., Butcher, S.P., Ramsay, M., Morris, R.G. (1995). Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. *Nature*, 378(6553), 182-186. [\[CrossRef\]](#)
 16. McCarthy, A.M., Lindgren, S., Mengeling, M.A., Tsalikian, E., Engvall, J.C. (2002). Effects of diabetes on learning in children. *Pediatrics*, 109(1), E9. [\[CrossRef\]](#)
 17. Ryan, C.M., Geckle, M. (2000). Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes /Metabolism Research and Reviews*, 16(5), 308-315. [\[CrossRef\]](#)
 18. James, T., Kula, B., Choi, S., Khan, S.S., Bekar, L.K., Smith, N.A. (2021). Locus coeruleus in memory formation and Alzheimer's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 54(8), 6948-6959. [\[CrossRef\]](#)
 19. van Stegeren, A.H. (2008). The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychologica*, 127(3), 532-541. [\[CrossRef\]](#)
 20. Hakamata, Y., Mizukami, S., Izawa, S., Okamura, H., Mihara, K., Marusak, H., Moriguchi, Y., Hori, H., Hanakawa, T., Inoue, Y., Tagaya, H. (2022). Implicit and explicit emotional memory recall in anxiety and depression: Role of basolateral amygdala and cortisol-norepinephrine interaction. *Psychoneuroendocrinology*, 136, 105598. [\[CrossRef\]](#)
 21. Ferguson, J.M., Wesnes, K.A., Schwartz, G.E. (2003). Reboxetine versus paroxetine versus placebo: Effects on cognitive functioning in depressed patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 18(1), 9-14. [\[CrossRef\]](#)
 22. Warner, T.A., Drugan, R.C. (2012). Morris water maze performance deficit produced by intermittent swim stress is partially mediated by norepinephrine. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 101, 24-34. [\[CrossRef\]](#)
 23. Khanam, R., Pillai, K.K. (2005). Lack of hypo/hyperglycemic effects of reboxetine in diabetic and non-diabetic rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19(6), 657-659. [\[CrossRef\]](#)
 24. Turan Yücel, N., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü. (2020). Catecholaminergic and opioidergic system mediated effects of reboxetine on diabetic neuropathic pain. *Psychopharmacology*, 237(4), 1131-1145. [\[CrossRef\]](#)
 25. Aydın, S., Ozkul, C., Yucel, N.T., Karaca, H. (2021). Gut microbiome alteration after Reboxetine administration in type-1 diabetic rats. *Microorganisms*, 9(9), 1948. [\[CrossRef\]](#)
 26. Skalska, S., Kyselova, Z., Gajdosikova, A., Karasu, C., Stefek, M., Stolc, S. (2008). Protective effect of stobadine on NCV in streptozotocin-diabetic rats: Augmentation by vitamin E. *General Physiology and Biophysics*, 27(2), 106-114. [\[CrossRef\]](#)
 27. Zaghoul, R.A., Abdelghany, A.M., Samra, Y.A. (2022). Rutin and selenium nanoparticles protected against STZ-induced diabetic nephropathy in rats through downregulating Jak-2/Stat3 pathway and upregulating Nrf-2/HO-1 pathway. *European Journal of Pharmacology*, 175289. [\[CrossRef\]](#)
 28. Ramzani Ghara, A., Ezzati Ghadi, F., Hosseini, S.H., Piacente, S., Cerulli, A., Alizadeh, A., Mirmahmoudi, R. (2021). Antioxidant and antidiabetic effect of capparid edgew (forssk.) extract on liver and pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 8(1), 76-82.
 29. Üçel, U.İ., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Öztürk, Y. (2015). Antihyperalgesic and antiallodynic effects of mianserin on diabetic neuropathic pain: A study on mechanism of action. *European Journal of Pharmacology*, 756, 92-106. [\[CrossRef\]](#)
 30. Scheuer, K., Rostock, A., Bartsch, R., Müller, W.E. (1999). Piracetam improves cognitive performance by restoring neurochemical deficits of the aged rat brain. *Pharmacopsychiatry*, 32(1), 10-16. [\[CrossRef\]](#)
 31. Can, O.D., Öztürk, Y., Özkay, U.D. (2011). Effects of insulin and St. John's Wort treatments on anxiety, locomotory activity, depression, and active learning parameters of streptozotocin-diabetic rats. *Planta Medica*, 77(18), 1970-1976. [\[CrossRef\]](#)
 32. Spolidório, P.C., Echeverry, M.B., Iyomasa, M., Guimarães, F.S., Del Bel, E.A. (2007). Anxiolytic effects induced by inhibition of the nitric oxide-cGMP pathway in the rat dorsal hippocampus. *Psychopharmacology*, 195(2), 183-192. [\[CrossRef\]](#)

33. Cryan, J.F., Markou, A., Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: Recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(5), 238-245. [\[CrossRef\]](#)
34. Zanolini, P., Rivasi, M., Zavatti, M., Brusiani, F., Baraldi, M. (2005). New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 102(1), 102-106. [\[CrossRef\]](#)
35. Can, Ö.D., Ulupinar, E., Özkay, Ü.D., Yegin, B., Öztürk, Y. (2012). The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet. *Behavioural Pharmacology*, 23(5-6), 582-592. [\[CrossRef\]](#)
36. Üçel, U.İ., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Ulupinar, E. (2020). Antiamnesic effects of tofisopam against scopolamine-induced cognitive impairments in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 190, 172858. [\[CrossRef\]](#)
37. Nagayach, A., Patro, N., Patro, I. (2014). Experimentally induced diabetes causes glial activation, glutamate toxicity and cellular damage leading to changes in motor function. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 355. [\[CrossRef\]](#)
38. Trulsson, M.E., Himmel, C.D. (1983). Decreased brain dopamine synthesis rate and increased [³H] spiroperidol binding in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Neurochemistry*, 40(5), 1456-1459. [\[CrossRef\]](#)
39. Shimizu, H., Shimomura, Y., Takahashi, M., Kobayashi, I., Kobayashi, S. (1990). Dopamine receptor in the streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental and Clinical Endocrinology*, 95(2), 263-266. [\[CrossRef\]](#)
40. Abbruzzese, G., Schenone, A., Scramuzza, G., Caponnetto, C., Gasparetto, B., Adezati, L., Abbruzzese, M., Viviani, G.L. (1993). Impairment of central motor conduction in diabetic patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89(5), 335-340. [\[CrossRef\]](#)
41. Porsolt, R.D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266, 730-732. [\[CrossRef\]](#)
42. Tabatabaei, S., Ghaderi, S., Bahrami-Tapehebur, M., Farbood, Y., Rashno, M. (2017). Aloe vera gel improves behavioral deficits and oxidative status in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 279-290. [\[CrossRef\]](#)
43. Rahmani, G., Farajdokht, F., Mohaddes, G., Babri, S., Ebrahimi, V., Ebrahimi, H. (2020). Garlic (*Allium sativum*) improves anxiety- and depressive-related behaviors and brain oxidative stress in diabetic rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(2), 95-100. [\[CrossRef\]](#)
44. Bellush, L.L., Reid, S.G., North, D. (1991). The functional significance of biochemical alterations in streptozotocin-induced diabetes. *Physiology & Behavior*, 50(5), 973-981. [\[CrossRef\]](#)
45. Sumiyoshi, T., Ichikawa, J., Meltzer, H.Y. (1997). The effect of streptozotocin-induced diabetes on dopamine₂, serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 16(3), 183-190. [\[CrossRef\]](#)
46. Hirano, S., Miyata, S., Onodera, K., Kamei, J. (2006). Effects of histamine H₁ receptor antagonists on depressive-like behavior in diabetic mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 83(2), 214-220. [\[CrossRef\]](#)
47. Kalueff, A., Nutt, D.J. (1996). Role of GABA in memory and anxiety. *Depression and Anxiety*, 4(3), 100-110. [\[CrossRef\]](#)
48. Adamec, R., Shallow, T. (2000). Effects of baseline anxiety on response to kindling of the right medial amygdala. *Physiology & Behavior*, 70(1-2), 67-80. [\[CrossRef\]](#)
49. Simon, P., Dupuis, R., Costentin, J. (1994). Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. *Behavioural Brain Research*, 61(1), 59-64. [\[CrossRef\]](#)
50. Gomez, R., Vargas, C.R., Wajner, M., Barros, H.M. (2003). Lower in vivo brain extracellular GABA concentration in diabetic rats during forced swimming. *Brain Research*, 968(2), 281-284. [\[CrossRef\]](#)
51. Figlewicz, D.P., Brot, M.D., McCall, A.L., Szot, P. (1996). Diabetes causes differential changes in CNS noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat: A molecular study. *Brain Research*, 736(1-2), 54-60. [\[CrossRef\]](#)
52. Gotoh, M., Li, C., Yatoh, M., Okabayashi, N., Habu, S., Hirooka, Y. (2006). Hypothalamic monoamine metabolism is different between the diabetic GK (Goto-Kakizaki) rats and streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Research*, 1073-1074, 497-501. [\[CrossRef\]](#)
53. Gill, D.S., Thompson, C.S., Dandona, P. (1988). Increased histamine in plasma and tissues in diabetic rats. *Diabetes Research*, 7(1), 31-34. [\[CrossRef\]](#)
54. Chan, O., Inouye, K., Riddell, M.C., Vranic, M., Matthews, S.G. (2003). Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Minerva Endocrinologica*, 28(2), 87-102.
55. De Nicola, A.F., Fridman, O., Del Castillo, E.J., Foglia, V.G. (1976). The influence of streptozotocin

- diabetes on adrenal function in male rats. *Hormone and Metabolic Research*, 8(5), 388-392. [\[CrossRef\]](#)
56. Scribner, K.A., Walker, C.D., Cascio, C.S., Dallman, M.F. (1991). Chronic streptozotocin diabetes in rats facilitates the acute stress response without altering pituitary or adrenal responsiveness to secretagogues. *Endocrinology*, 129(1), 99-108. [\[CrossRef\]](#)
57. Lapmanee, S., Charoenphandhu, J., Charoenphandhu, N. (2013). Beneficial effects of fluoxetine, reboxetine, venlafaxine, and voluntary running exercise in stressed male rats with anxiety- and depression-like behaviors. *Behavioural Brain Research*, 250, 316-325. [\[CrossRef\]](#)
58. Stahl, S.M., Mendels, J., Schwartz, G.E. (2002). Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: Results of a pooled evaluation of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(4), 388-392. [\[CrossRef\]](#)
59. Tashakori, A., Arabgol, F., Panaghi, L. (2007). Effect of reboxetine on reduction of anxiety symptoms in depressed children and adolescents. *Jundishapur Scientific Medical Journal*, 6 (2), 210-218.
60. Gao, S., Zhang, X., Xu, H., Miao, D., Qian, J., Wu, Z., Shi, W. (2022). Promoting the hippocampal PPAR α expression participates in the antidepressant mechanism of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor. *Behavioural Brain Research*, 416, 113535. [\[CrossRef\]](#)
61. Młyniec, K., Nowak, G. (2015). Up-regulation of the GPR39 Zn²⁺-sensing receptor and CREB/BDNF/TrkB pathway after chronic but not acute antidepressant treatment in the frontal cortex of zinc-deficient mice. *Pharmacological Reports*, 67(6), 1135-1140. [\[CrossRef\]](#)
62. Gutiérrez, I.L., González-Prieto, M., Caso, J.R., García-Bueno, B., Leza, J.C., Madrigal, J. (2019). Reboxetine treatment reduces neuroinflammation and neurodegeneration in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease: Role of CCL2. *Molecular Neurobiology*, 56(12), 8628-8642. [\[CrossRef\]](#)
63. Liu, P., Li, H., Wang, Y., Su, X., Li, Y., Yan, M., Ma, L., Che, H. (2020). Harmine ameliorates cognitive impairment by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and enhancing the BDNF/TrkB signaling pathway in STZ-induced diabetic rats. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 535. [\[CrossRef\]](#)
64. Baluchnejadmojarad, T., Kiasalari, Z., Afshin-Majd, S., Ghasemi, Z., Roghani, M. (2017). S-allyl cysteine ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-diabetic rats via suppression of oxidative stress, inflammation, and acetylcholinesterase. *European Journal of Pharmacology*, 794, 69-76. [\[CrossRef\]](#)
65. Gardoni, F., Kamal, A., Bellone, C., Biessels, G.J., Ramakers, G.M., Cattabeni, F., Gispen, W.H., Di Luca, M. (2002). Effects of streptozotocin-diabetes on the hippocampal NMDA receptor complex in rats. *Journal of Neurochemistry*, 80(3), 438-447. [\[CrossRef\]](#)
66. Lakhman, S.S., Kaur, G. (1994). Effect of alloxan-induced diabetes on acetylcholinesterase activity from discrete areas of rat brain. *Neurochemistry International*, 24(2), 159-163. [\[CrossRef\]](#)
67. Arrick, D.M., Sharpe, G.M., Sun, H., Mayhan, W.G. (2007). Diabetes-induced cerebrovascular dysfunction: Role of poly(ADP-ribose) polymerase. *Microvascular Research*, 73(1), 1-6. [\[CrossRef\]](#)
68. Martínez-Tellez, R., Gómez-Villalobos, M., Flores, G. (2005). Alteration in dendritic morphology of cortical neurons in rats with diabetes mellitus induced by streptozotocin. *Brain Research*, 1048(1-2), 108-115. [\[CrossRef\]](#)
69. Manschot, S.M., Biessels, G.J., Cameron, N.E., Cotter, M.A., Kamal, A., Kappelle, L.J., Gispen, W.H. (2003). Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin-diabetic rats. *Brain Research*, 966(2), 274-282. [\[CrossRef\]](#)
70. Feltmann, K., Konradsson-Geuken, Å., De Bundel, D., Lindskog, M., Schilström, B. (2015). Antidepressant drugs specifically inhibiting noradrenaline reuptake enhance recognition memory in rats. *Behavioral Neuroscience*, 129(6), 701-708. [\[CrossRef\]](#)
71. De Bundel, D., Femenía, T., DuPont, C.M., Konradsson-Geuken, Å., Feltmann, K., Schilström, B., Lindskog, M. (2013). Hippocampal and prefrontal dopamine D1/5 receptor involvement in the memory-enhancing effect of reboxetine. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(9), 2041-2051. [\[CrossRef\]](#)
72. Barth, V., Need, A.B., Tzavara, E. T., Giros, B., Overshiner, C., Gleason, S.D., Wade, M., Johansson, A.M., Perry, K., Nomikos, G.G., Witkin, J.M. (2013). In vivo occupancy of dopamine D3 receptors by antagonists produces neurochemical and behavioral effects of potential relevance to attention-deficit-hyperactivity disorder. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 344(2), 501-510. [\[CrossRef\]](#)
73. Harmer, C.J., Hill, S.A., Taylor, M.J., Cowen, P.J., Goodwin, G.M. (2003). Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: Increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *The American Journal of Psychiatry*, 160(5), 990-992. [\[CrossRef\]](#)
74. Harmer, C.J., O'Sullivan, U., Favaron, E., Massey-Chase, R., Ayres, R., Reinecke, A., Goodwin, G.M., Cowen, P.J. (2009). Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *The American Journal of Psychiatry*, 166(10), 1178-1184. [\[CrossRef\]](#)

75. Lee, J.H., Ji, S.H., Jung, J.Y., Lee, M.Y., Lee, C.K. (2021). High blood glucose levels affect auditory brainstem responses after acoustic overexposure in rats. *Audiology & Neuro-otology*, 26(4), 257-264. [\[CrossRef\]](#)
76. Wang, Y., Yang, Y., Liu, Y., Guo, A., Zhang, Y. (2022). Cognitive impairments in type 1 diabetes mellitus model mice are associated with synaptic protein disorders. *Neuroscience Letters*, 777, 136587. [\[CrossRef\]](#)
77. Parekh, P.K., Johnson, S.B., Liston, C. (2022). Synaptic mechanisms regulating mood state transitions in depression. *Annual Review of Neuroscience*, 45, 581-601. [\[CrossRef\]](#)
78. Lu, C., Wei, Z., Wang, Y., Li, S., Tong, L., Liu, X., Fan, B., Wang, F. (2022). Soy isoflavones alleviate lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior by suppressing neuroinflammation, mediating tryptophan metabolism and promoting synaptic plasticity. *Food & Function*, 13(18), 9513-9522. [\[CrossRef\]](#)
79. Fan, X.X., Sun, W.Y., Li, Y., Tang, Q., Li, L.N., Yu, X., Wang, S.Y., Fan, A.R., Xu, X.Q., Chang, H.S. (2022). Honokiol improves depression-like behaviors in rats by HIF-1 α -VEGF signaling pathway activation. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 968124. [\[CrossRef\]](#)
80. Can, Ö.D., Üçel, U.İ., Demir Özkay, Ü., Ulupınar, E. (2018). The effect of agomelatine treatment on diabetes-induced cognitive impairments in rats: Concomitant alterations in the hippocampal neuron numbers. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2461. [\[CrossRef\]](#)
81. Yuan, P., Zhang, J., Li, L., Song, Z. (2019). Fluoxetine attenuated anxiety-like behaviors in streptozotocin-induced diabetic mice by mitigating the inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2019, 4315038. [\[CrossRef\]](#)
82. Beauquis, J., Roig, P., De Nicola, A.F., Saravia, F. (2009). Neuronal plasticity and antidepressants in the diabetic brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1153, 203-208. [\[CrossRef\]](#)
83. Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Guàrdia-Olmos, J., Hinojosa-Calvo, E., Herrera-Abarca, J.E. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 43(9), 855-863. [\[CrossRef\]](#)