

Diyabetik Nöropati Oluşturulmuş Sıçanlarda Mirtazapinin Antinöreseptif Etkisi

Antinociceptive Effect of Mirtazapine in Rats with Diabetic Neuropathy

Ahmet İNAL¹, Murat BÜYÜKŞEKERCİ², Hasan Basri ULUSOY¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Ankara İl Sağlık Müdürlüğü, İlaç Eczacılık Şube Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen nöropatik ağrıya, mirtazapinin antinöreseptif etkisinin ve bu etkinin mekanizmasının araştırılmasıdır.

Yöntem: Deneyler Sprague Dawley türü sıçanlarda hot-plate testi kullanılarak yapıldı. Kontrol ölçümleri elde edilen sıçanlara intra-peritoneal yolla streptozotosin (STZ) uygulandı. Uygulamadan 3 gün sonra kuyruk veninden alınan kanda glukoz düzeyi 240 mg/dL ve üzerinde tespit edilen sıçanlar diyabetik kabul edildi. Üç hafta sonra ikinci hot-plate testi uygulandı. Bu test ölçümlerinde kontrol ölçümlere göre %20 ve üstünde azalma görülen sıçanlarda nöropati geliştiği varsayıldı. Nöropati gelişen sıçanlara ilaç veya ilaç kombinasyonları (mirtazapin (5, 10 ve 15 mg/kg), nalokson (opioidergik antagonist), metergolin (serotonergik antagonist) ve

BRL44408 (adrenerjik antagonist) uygulanarak 3. hot-plate testi yapıldı.

Bulgular: Mirtazapin 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozlarında anlamlı olarak antinöreseptif etkiye yol açtı. Nalokson, metergolin ve BRL44408 tek başlarına uygulandıklarında anlamlı bir antinöreseptif etki oluşmadı. Diğer yandan bu ilaçların mirtazapin (15 mg/kg) ile kombinasyonu onun antinöreseptif etkisini anlamlı olarak azalttı.

Sonuç: Diyabetik nöropatide, mirtazapinin belirgin bir antinöreseptif etkinlik gösterdiği ve bu etkide opioidergik, serotonergik ve adrenerjik sistemin rol aldığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Nosisepsiyon, diyabetik nöropati, mirtazapin

ABSTRACT

Introduction: To evaluate the antinociceptive effect of mirtazapine and the mechanisms mediating this effect in neuropathic pain in rats with diabetes.

Methods: The experiments were performed in Sprague Dawley rats using a hot-plate device. Streptozotocin (STZ) was administered to the rats after taking control measurements. Rats with a blood glucose level of 240 mg/dL or above in the blood specimen obtained from the tail vein 3 days after STZ administration were considered as being diabetic. Three weeks after STZ administration, the hot-plate test was performed. Compared with the control measurements, rats that exhibited >20% decrease in the second hot-plate test measurements were considered to have developed neuropathy. Drugs [mirtazapine, naloxone (opioidergic antagonist), metergoline (serotonergic antagonist), and BRL44408 (adrenerjik antagonist)] and

drug combinations were administered to those rats that developed neuropathy. After administrating the drugs or drug combinations, the third hot-plate test was performed.

Results: Mirtazapine at doses of 10 and 15 mg/kg exhibited a significant antinociceptive effect. Naloxone, metergoline, or BRL44408 alone did not cause an antinociceptive effect. However, combinations of these drugs with mirtazapine (15 mg/kg) significantly decreased the antinociceptive effect of mirtazapine.

Conclusion: It is suggested that mirtazapine has a significant antinociceptive effect in diabetic neuropathy and that opioidergic, serotonergic, and adrenergic systems have roles to play in this effect.

Keywords: Nociception, diabetic neuropathy, mirtazapine

GİRİŞ

Diyabetin kronik komplikasyonlarından biri olan ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini belirgin olarak etkileyen diyabetik nöropati, diyabet tanısını izleyen 20 yıl içerisinde hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkmaktadır (1). Nöropati tedavisinde trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin), antiepileptikler (karbamazepin, fenitoin), venlafaksin, amantadin, tramadol, oksikodon, gabapentin, bupropion ve kapsaisin gibi farklı ilaçlar kullanılmaktadır (1). Mirtazapin diğer antidepresanlardan farklı etki mekanizmasına sahip olan yeni bir antidepresandır. Diğer antidepresan ilaçlara göre ciddi yan etkileri daha azdır (2).

Mirtazapin hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde presinaptik α -2 adreno reseptörleri bloke eder, α -1 adreno reseptörlerine afinitesi ise düşüktür. Ayrıca zayıf olarak serotonin-1 (5-hidroksitriptamin-1, 5-HT-1) ve güçlü olarak 5-HT-2 ve 5-HT-3 reseptörlerini bloke eder. Diğer yandan noradrenalin geri alımını etkilemez ve β -adrenerjik reseptör alt tiplerini önemli derecede bloke etmez (2).

Mirtazapin, düşük yan etki profili nedeniyle diyabetik nöropati tedavisinde iyi bir alternatif olabilir. Sunulan bu çalışmada mirtazapinin diyabetik nöropati oluşturulmuş sıçanlar üzerindeki antinöreseptif etkisi ve bu etkide opioidergik, serotonergik ve adrenerjik sistemin rolü araştırılmıştır. Opioidergik sistemin rolünü araştırmak için nalokson kullanılmıştır. Nalokson kompetitif opioid μ (mü) reseptör antagonistidir. Opioidlerin tok-sitesine bağlı solunum depresyonunu ortadan kaldırır (3). Serotonergik sistemin rolünü araştırmak için non selektif serotonin reseptör antago-



Yazışma Adresi/Correspondence Address: Ahmet İnal, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
E-posta: drahmetinal@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.03.2015

©Copyright 2016 by Turkish Association of Neuropsychiatry - Available online at www.noropskiyatrisivi.com
©Telif Hakkı 2016 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatrisivi.com web sayfasından ulaşılabilir.

nisti olan metergolin (4) ve adrenerjik sistemin rolünü araştırmak için α -2 adrenerjik reseptör antagonisti olan BRL44408 kullanılmıştır (5).

YÖNTEM

Bu çalışma hayvan deneyleri yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmada Sprague-Dawley türü 170-225 gr ağırlığındaki sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar her grupta 4 erkek ve 4 dişi sıçan olmak üzere 11 gruba ayrıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ışık döngüsünde, 20°C oda sıcaklığında ve %50-60 nem ortamında barındırıldı, standart pelet yem ve su ile beslendi. Sıçanlar ortam şartlarına alışabilmeleri için deneylerden 1 saat önce deney ortamına getirildi.

Sensorimotor Performans

Deneye alınacak sıçanların motor aktivitesinin tespiti için rota-rod testi kullanıldı. Motor aktivitenin yeterliliği rod üzerinde minimum 120 sn kalabilme şeklinde belirlendi.

Nosiseptif Test (Hot-plate Testi)

Hot-plate cihazının tablası 52,5°C'ye getirildikten sonra, sıçan tablaya konuldu. Tablaya bırakılmasından itibaren sıçanın arka ayağını salladığı veya hızla çektiği ana kadar geçen süre bir kronometre ile ölçüldü.

İlaçlar ve Kimyasal Maddeler

Streptozotosin (STZ; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) ve nalokson (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) serum fizyolojik (sf) içerisinde, mirtazapin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) %10'luk polietilenglikol içerisinde, metergolin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) ve BRL44408 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) ise %10'luk etil alkol içerisinde çözüldü. Solüsyonlar uygulamadan hemen önce hazırlandı ve 0,3-0,45 mL hacminde intraperitoneal (i.p.) yolla enjekte edildi.

DeneySEL İşlemler

Deneyin ilk aşamasında sıçanların bazal hot-plate testi ölçümleri yapıldı. Mirtazapin, diyabet oluşturulmadan önce 5, 10 ve 15 mg/kg dozlarında uygulandı. Daha sonra diyabet oluşturmak için, sıçanlara 50 mg/kg STZ i.p. yoldan enjekte edildi (6,7). Üç ila 5. günlerde kuyruk veninden alınan kan örneğinden glukoz düzeyi bir glukometre cihazı (Accu-check Active) ile ölçüldü. Kan glukoz düzeyi 240 mg/dl ve üzeri olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi.

Üç haftalık bekleme periyodundan sonra, diyabetik nöropatiye bağlı hiperaljezi gelişip gelişmediğini kontrol etmek için ikinci hot-plate testi ölçümleri yapıldı. Bu ölçüm değerleri bazal değerlere göre %20 azalmış olan sıçanlarda hiperaljezi geliştiği kabul edildi. Hiperaljezi gelişmiş sıçanlara deney gruplarına özgü ilaçlar uygulandı (Tablo 1). İlaç uygulamalarından 30 ve 60 dakika sonra hot-plate testi yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Shapiro-wilk testi ile gruplar arasındaki normallik değerlendirildi. Veriler normal dağıldığı için, gruplar arasındaki farklılık varyans analizi ile değerlendirildi. Diğer 10 grubun antinosseptif ölçüm değerleri kontrol grubuyla kıyaslanırken dunnet testi kullanıldı. Anlamli çıkan grup içi değerlerin ikili kıyaslamasında ise eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

STZ Uygulamasına Bağlı Etkiler

STZ uygulanan sıçanların yaklaşık %75'inde hiperglisemi (diyabet) gelişti. Bu sıçanların diyabet sonrası vücut ağırlıkları diyabet öncesine göre anlamlı derecede düşüktü (p<0,05; Tablo 2). Sadece STZ enjekte edilen grubun hot-plate testi değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlılık bulunmadı (Şekil 1). STZ enjeksiyonundan 3 hafta sonra elde edilen hot-plate testi değerleri, enjeksiyondan önceki değerler ile karşılaştırıldığında ortalama olarak yaklaşık %20 oranında azaldı. Bu da sıçanlarda hiperaljezi geliştiğinin

12 bir göstergesi olarak kabul edildi (p<0,05; Tablo 3).

Mirtazapin ve Antagonistlerin Etkileri

Rota-rod cihazında yapılan testlerde, ilaçların lokomotor aktivitede bozukluğa yol açmadığı gözlemlendi (Tablo 4). Mirtazapin (10 ve 15 mg/kg) henüz diyabet oluşturulmamış sıçanlarda anlamlı olarak antinosseptif etkiye yol açtı (p<0,05; Şekil 2). Mirtazapin (15 mg/kg) diyabetik nöropatiye bağlı hiperaljezi gelişmiş sıçanlarda da anlamlı olarak antinosseptif etkiye yol açtı (p<0,05; Şekil 3). Nalokson, metergolin ve BRL44408 mirtazapinin (15 mg/kg) antinosseptif etkisini anlamlı olarak inhibe etti. Ancak kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman mirtazapin ve diğer ilaçların kombinasyonu yine de antinosseptif etki gösterdi (p<0,05; Şekil 4). Bu ilaçlar tek başlarına uygulandıklarında kontrol grubuna göre farklı bir etki oluşturmazlar (Şekil 5). Metergolinin çözülmesinde kullanılan polietilenglikol ve BRL44408'in çözülmesinde kullanılan etil alkolün tek başlarına uygulanması da kontrol grubundan farklı bir etki oluşturmaz (Şekil 6).

TARTIŞMA

Bu çalışmada STZ ile diyabetik nöropati oluşturulan sıçanlarda mirtazapinin antinosseptif etkisi araştırılmıştır. Literatürde STZ'nin diyabet oluşturma oranı verilmemekle birlikte hemen hemen bütün çalışmalarda diyabet gelişmeyen vakaların olduğu bildirilmektedir (8,9).

Tablo 1. Hiperaljezi gelişen sıçanlara uygulanan ilaçlar ve dozları

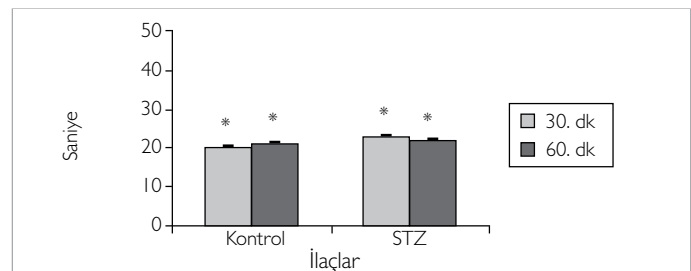
Deney grupları	İlaçlar ve dozları	Hiperaljezi gelişen sıçan sayısı
Grup 1	Kontrol (sf)	4
Grup 2	Mirtazapin 5 mg/kg	5
Grup 3	Mirtazapin 10 mg/kg	4
Grup 4	Mirtazapin 15 mg/kg	6
Grup 5	Nalokson 1 mg/kg	4
Grup 6	Metergolün 2 mg/kg	5
Grup 7	BRL 44408 4 mg/kg	4
Grup 8	Mirtazapin 15 mg/kg + Nalokson 1 mg/kg	6
Grup 9	Mirtazapin 15 mg/kg + Metergolün 2 mg/kg	5
Grup 10	Mirtazapin 15 mg/kg + BRL 44408 4 mg/kg	4
Grup 11	Streptozotosin 50 mg/kg	4

Sf: Serum fizyolojik

Tablo 2. Sıçanlara STZ enjeksiyonundan önce ve sonra (3 gün) venöz kanda ölçülen glukoz değerleri ile STZ enjeksiyonundan önce ve 21 gün sonra hayvanların vücut ağırlıkları

	STZ öncesi (Ort±SH)	STZ sonrası (Ort±SH)
Kan glukoz düzeyi (mg/dL)	115±1,12	384±1,23*
Ağırlık (gr)	186±1,24	145±1,35*

*p<0,05. STZ: streptozotosin; Ort: ortalama; SH: standart hata



Şekil 1. Hot-plate testinde STZ'nin nosiseptif etkisinin, kontrol grubuyla karşılaştırması

*Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı

Tablo 3. STZ öncesi ve 3 hafta sonrası hot-plate ölçüm değerleri

Grup	Hot-plate değerleri(sn) (Ort±SH)
STZ öncesi	21±3,21
STZ sonrası	17±2,43*

*p<0,05. Ort: ortalama; SH: standart hata; STZ: streptozotosin

Tablo 4. İlaçların sensorimotor performans üzerine etkileri

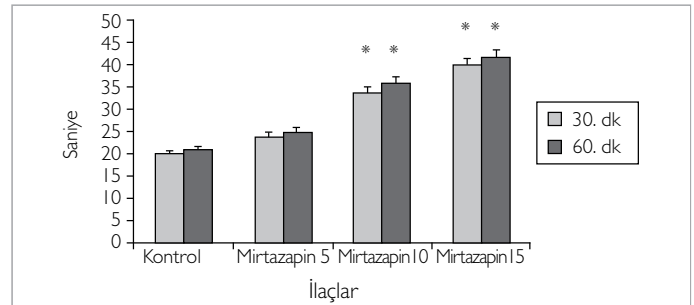
İlaç (mg/kg)	Rod üzerinde 2 dk durabilen hayvan yüzdesi	Grubun rod üzerinde durabildiği süre (sn) (Ort±SH)
Kontrol	100	120±1,8*
Mirtazapin 5	100	120±0*
Mirtazapin 10	97	118±1*
Mirtazapin 15	91	117±3*
Nalokson 1	100	120±0*
Metergolin 2	98	119±2,5*
BRL44408 4	94	112±3,1*

*Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ort: ortalama; SH: standart hata

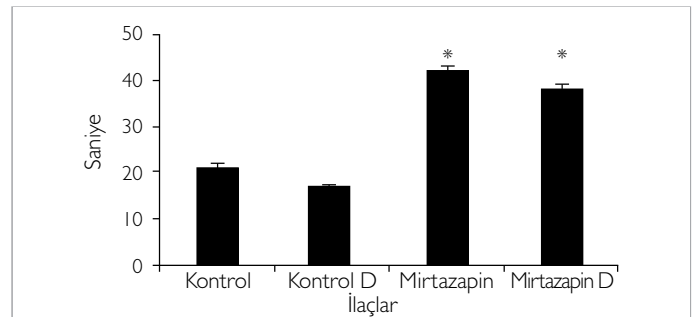
Diyabetik nöropati, diyabetin sık görülen komplikasyonlarından birisi olup hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. Diyabetik nöropati gelişmiş hastalarda termal, kimyasal ve mekanik hiperaljezi gözlemlendiği bildirilmektedir (10). STZ ile oluşturulmuş deneysel diyabette termal hiperaljezi gelişimi konusunda literatürde farklı görüşler vardır. Bazı araştırmacılar deneysel diyabette termal duyarlılıkta bir değişiklik olmadığını savunurken, diğerleri termal hiperaljezinin geliştiğini ileri sürmektedirler (10,11). Sunulan bu çalışmada ise hot-plate testi ile diyabetik sıçanlarda gelişen termal hiperaljezi, diyabetik nöropatinin bir göstergesi olarak kabul edildi. Literatürde deneysel diyabetik nöropatinin, STZ ile diyabet gelişimini takiben 2 veya 3 hafta içerisinde olduğu gösterilmiştir (12). Bu çalışmada da yaklaşık 3 hafta sonra diyabetik nöropati gelişimi tespit edildi. Bilindiği gibi hayvan deneylerinde ağrı ölçümü bir nosiseptif uyaran verilerek yapılmaktadır. Bu uyaran termal, mekanik veya kimyasal nitelikte olabilmektedir. Bomholt ve ark. (13) yaptığı bir çalışmada farklı ağrı modelleri kullanılarak antidepresan ilaçların antinosiseptif etkileri değerlendirilmiştir. Amitriptilin, duloksetin, mirtazapin ve sita-lopam bir akut ağrı modeli olan kuyruk çekme testinde etkisiz bulunmuştur, diğer yandan duloksetin ve mirtazapin, hot-plate testinde anlamlı bir antinosiseptif etki göstermiştir. Bu yüzden sunulan bu çalışmada hot-plate testinin kullanılması tercih edilmiştir.

Sunulan bu çalışmada, mirtazapinin sıçanlarda belirgin bir antinosiseptif etkinliği olduğu gösterilmiştir. Mirtazapin, 5 ile 15 mg/kg doz aralığında, doza bağımlı bir antinosiseptif etkinlik göstermiştir. Schreiber ve ark. (14) hot-plate testi ile farelerde yaptıkları çalışmada, mirtazapin 10 mg/kg dozunda antinosiseptif etkinlik gösterirken, 15 mg/kg dozunda kısmen etkisiz bulunmuştur. Aradaki bu farklılık kullanılan hayvan türüne bağlı olabilir.

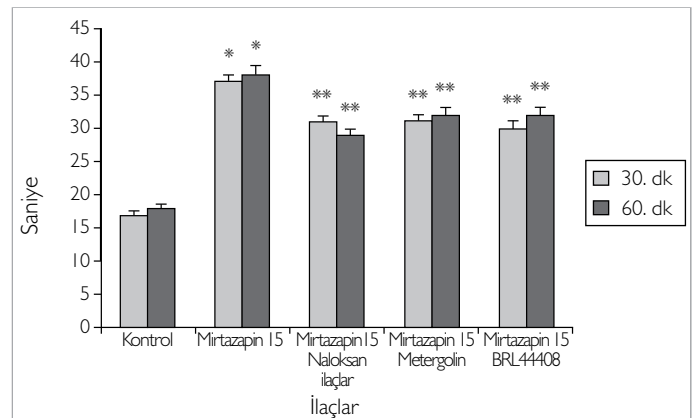
Mirtazapin ile oluşturulan antinosiseptif etki nalokson [opioiderjik sistem katılımı; (14,15)], metergolin (serotonerjik sistem katılımı; 14) ve BRL44408 [adrenerjik sistem katılımı; (14,16)] ile kısmen antagonize edilmiştir. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak Schreiber ve ark. (14) mirtazapinin antinosiseptif etkisine opioiderjik, serotonerjik ve adrenerjik sistemin aracılık ettiğini öne sürmüşlerdir. Sıçanlarda yapılan bazı çalışmalarda nalokson antinosiseptif etkinlik göstermiştir (17,18). Bizim çalışmamızda ise nalokson tek başına uygulandığında antinosiseptif etki göstermezken, 15 mg/kg mirtazapin ile birlikte uygulandığında bu ilacın antinosiseptif etkinliğini anlamlı derecede azaltmıştır. Bu da mirtazapinin analjezik etkisinin kısmen opioiderjik sistem aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir. Literatürde iki çalışmada antidepresanların opioid reseptörleri üzerinde doğru-

**Şekil 2.** Hot-plate testinde mirtazapinin (5, 10, 15 mg/kg) nosiseptif eşik üzerine etkisi

*p<0,05

**Şekil 3.** Mirtazapinin (15 mg/kg) hot-plate testinde, diyabetik nöropatiye bağlı hiperaljezi gelişen (D) ve normal sıçanlarda antinosiseptif etkisi

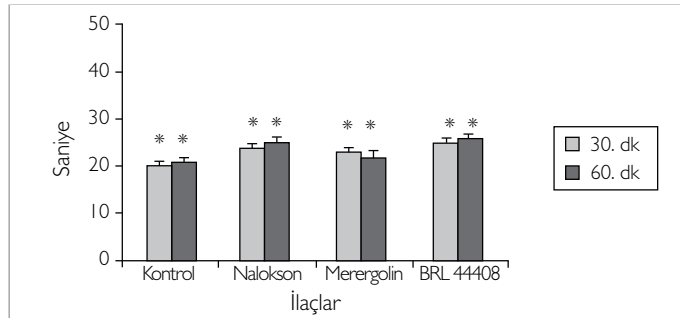
*p<0,05

**Şekil 4.** Diyabetik sıçanlarda hot-plate testinde, mirtazapinin 30 ve 60 dakikalardaki antinosiseptif etkisine nalokson, metergolin ve BRL44408'in etkisi

*Mirtazapin 15 mg/kg kontrol grubuyla karşılaştırıldığında antinosiseptif etki gösterdi (p<0,05)

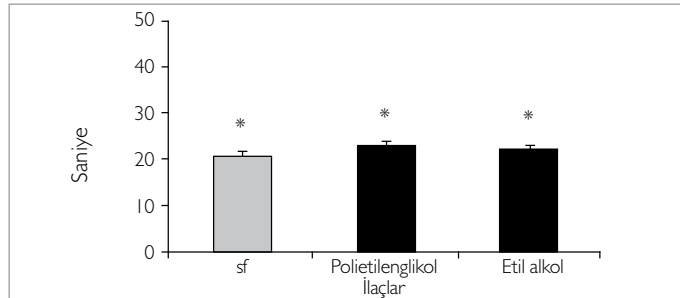
**Nalokson, metergolin ve BRL44408 mirtazapinin (15 mg/kg) antinosiseptif etkisini inhibe etti (p<0,05)

dan etkilerinin olduğu ve analjezik etkilerine kısmen opioid reseptörlerinin aracılık ettiği öne sürülmüştür (19,20). Bir trisiklik antidepresan ilaç olan klomipramin'in antinosiseptif etkisinin opioid reseptör antagonistleri olan nalokson ve naltrekson ile bloke edilmesi de bu önerilere kanıt olarak gösterilmektedir (21). Daha önce yapılan birçok çalışmada yeni nesil antidepresanların antinosiseptif etki mekanizmaları araştırılmıştır (17,18,22). Bu antidepresanların çoğu, analjezik etki göstermeyen dozda opioidlerle birlikte uygulandıklarında, bu ilaçların etkilerini artırmışlardır. Benzer şekilde bir serotonin (güçlü), noradrenalin (orta) ve dopamin (zayıf) geri alım inhibitörü olan venlafaksin, antinosiseptif etkisini hem opioiderjik hem de adrenerjik sistem aracılığıyla göstermektedir (23). Tüm bu çalışmaların ve bizim çalışmamızın bulguları mirtazapinin antinosiseptif etkisinde opioiderjik sistemin rol aldığına işaret etmektedir.



Şekil 5. Diyabetik sıçanlarda hot-plate testinde nalokson, metergolin ve BRL44408'in antinosiseptif etkisi (30 ve 60 dakika sonra)

*Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı



Şekil 6. Polietilenglikol ve etil alkolün hot-plate testinde alınan ölçüm değerlerinin kontrol (sf) grubu ile karşılaştırması

*Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı

Mirtazapin, selektif olarak 5-HT₂ ve 5-HT₃ tipi serotonin reseptörleri, oto ve heteroadrenoreseptörleri bloke etmek suretiyle serotonerjik ve adrenerjik nörotransmisyonu artırır (2). Net etki post-sinaptik 5-HT₁ tipi serotonin reseptörlerinin uyarılmasıdır. Sunulan bu çalışmada, metergolin tek başına antinosiseptif etki göstermezken mirtazapin ile birlikte uygulandığında bu ilacın antinosiseptif etkisini anlamlı derecede azaltmıştır. Serotonerjik nöronlar adrenerjik nöronlarla birlikte beyin sapından dorsolateral funikulus boyunca omuriliğe inerek (inici inhibitör yolak) arka boynuzda sonlanır. Burada ağrının modülasyonunda rol alırlar. Bu olay serotonin ve adrenerjik reseptör antagonistleri tarafından tersine çevrilmektedir (4). Metergolin mirtazapinin nosiseptif etkisini bahsedilen bu mekanizma ile bloke etmiş olabilir.

Sunulan bu çalışmada, mirtazapinin antinosiseptif etki mekanizmasında opioiderjik ve serotonerjik sistemden başka adrenerjik sistemin de rolü araştırıldı. α -2 adrenerjik reseptör antagonisti bir ilaç olan BRL44408 tek başına antinosiseptif etki göstermezken mirtazapinle birlikte uygulandığında bu ilacın antinosiseptif etkisini anlamlı olarak bloke etti. Bu durum mirtazapinin antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin de rolünün olduğunu düşündürmektedir. Schreiber ve ark. da (14) mirtazapinin farelerdeki nosiseptif etkisinde opioiderjik ve serotonerjik sisteme ek olarak noradrenerjik sistemin de rolünün olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde trisiklik antidepressanlar tarafından oluşturulan analjezinin α -2 adrenerjik reseptör antagonisti RX 821002 tarafından ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (24). Ghelardini ve ark. da (25) farelerde abdominal kasılma ve hot-plate testi ile yaptıkları çalışmanın sonunda trisiklik antidepressanlar tarafından oluşturulan antinosesepsiyonun rezepin (adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınımını azaltan bir ilaç) ve bir α -2 adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin tarafından önlendiğini bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmaların ve bizim çalışmamızın bulguları mirtazapinin antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin de rol aldığına işaret etmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

14 **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetic Neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122:406-415. [CrossRef]
- Ağargün Y, Ebrinç S. (Mirtazapin: A review). *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998; 8:59-68.
- Sabzghabae AM, Eizadi-Mood N, Yaraghi A, Zandifar S. Naloxone therapy in opioid overdose patients: intranasal or intravenous? A randomized clinical trial. *Arch Med Sci* 2014; 10:309-314. [CrossRef]
- Doğrul A, Seyrek M. Systemic morphine produce antinociception mediated by spinal 5-HT₇, but not 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors in the spinal cord. *Br J Pharmacol* 2006; 149:498-505. [CrossRef]
- Miksa M, Das P, Zhou M, Wu R, Dong W, Ji Y, Goyert SM, Ravikummar TS, Wang P. Pivotal Role of the α 2A-Adrenoceptor in Producing Inflammation and Organ Injury in a Rat Model of Sepsis. *PLoS One* 2009; 4:5504. [CrossRef]
- Majithiya JB, Balaraman R, Giridhar R, Yadav MR. Effect of bis[curcumino]oxovanadium complex on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 18:211-217. [CrossRef]
- Hwang HJ, Kim SW, Lim JM, Joo JH, Kim HO, Kim HM. Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 2005; 76:3069-3080. [CrossRef]
- Eidi M, Eidi A, Zamanizadeh H. Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 100:310-3. [CrossRef]
- Distinct vasculopathic profile of major key organs. *Eur J Phar* 2005; 514:69-78. [CrossRef]
- Lynch JJ 3rd, Jarvis MF, Kowaluk EA. An adenosine kinase inhibitor attenuates tactile allodynia in a rat model of diabetic neuropathic pain. *Eur J Phar* 1999; 364:141-146. [CrossRef]
- Malcangio M, Tomlinson DR. A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats. *Pain* 1998; 76:151-157. [CrossRef]
- Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat. *Pain* 1999; 81:307-316. [CrossRef]
- Bomholt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2005; 48:252-263. [CrossRef]
- Schreiber S, Rigai T, Katz Y, Pick CG. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res Bull* 2002; 58:601-605. [CrossRef]
- Wang JW, Lundeberg T, Yu LC. Antinociceptive role of oxytocin in the nucleus raphe magnus of rats, an involvement of μ -opioid receptor. *Regul Pept* 2003; 115:153-159. [CrossRef]
- Khasar S, Green P, Chou B, Levine JD. Peripheral nociceptive effects of α 2-adrenergic receptor agonists in the rat. *Neuroscience* 1995; 66:427-432. [CrossRef]
- Capuano A, De Corato A, Treglia M, Tringali G, Curro D, Dello Russo C, Navarra P. Peripheral antinociceptive effects of low doses of naloxone in an in vivo and in vitro model of trigeminal nociception. *Neuropharmacology* 2010; 58:784-792. [CrossRef]
- Wheeler-Aceto H, Cowan A. Naloxone causes apparent antinociception and pronociception simultaneously in the rat paw formalin test. *Eur J Pharmacol* 1993; 236:193-199. [CrossRef]
- Sierralta F, Pinardi G, Mendez M, Miranda HF. Interreaction of opioids with antidepressant-induced antinociception. *Psychopharmacology* 1995; 122:374-378. [CrossRef]
- Zurek JR, Nadeson R, Goodchild C. Spinal and supraspinal components of opioid antinociception in streptozotocin induced diabetic neuropathy in rats. *Pain* 2001; 90:57-63. [CrossRef]
- Godfroy F, Butler SH, Weil-Fugazza J, Besson JM. Do acute or chronic tricyclic antidepressants modify morphine antinociception in rats? *Pain* 1986; 25:233-244. [CrossRef]
- Yaksh TL. Spinal opiate analgesia: Characteristics and principles of action. *Pain* 1981; 11:293-346. [CrossRef]
- Schreiber S, Backer MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through both opioid and serotonergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999; 273:85-88. [CrossRef]
- Gray AM, Pache DM, Sewell RD. Do α 2-adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *Eur J Phar* 1999; 378:161-168. [CrossRef]
- Ghelardini C, Baleotti N, Bartolini A. Antinociception induced by amitriptyline and imipramine is mediated by α 2A-adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82:130-137. [CrossRef]