

## PAROKSETİNİN KAN GLUKOZ DÜZEYİNDE YAPTIĞI DEĞİŞİKLİKLERİN OLASI MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI

Yrd.Doç.Dr. Murat Kesim  
Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı -TRABZON

## KAN GLUKOZ DÜZEYİNİN REGÜLASYONU

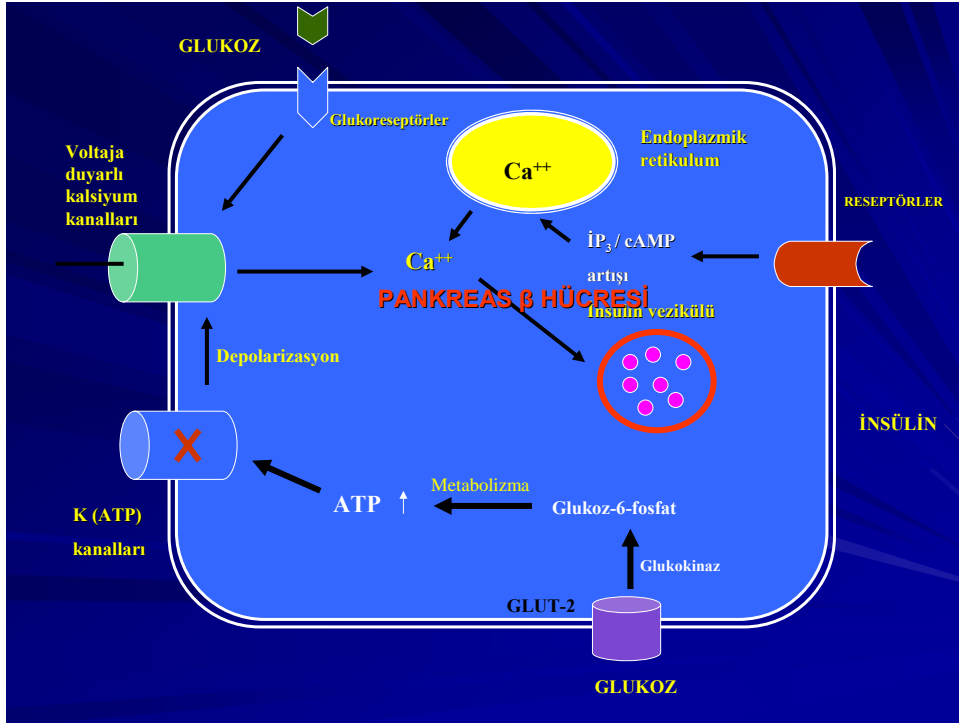
- KARACİĞER
  - Glukoneojenez
  - Glikojenoliz
  - Glikojenez
- PANKREAS
  - **İnsülin**
  - Glukagon
- Periferik dokular (glukozun utilizasyonu)

HÜCRE	HORMON	PANKREAS İÇİNDEKİ % ORANI
A ( $\alpha$ ) hücreleri	Glukagon	20
B ( $\beta$ ) hücreleri	<b>İNSÜLİN</b>	75
D ( $\Delta$ ) hücreleri	Somatostatin	5
F hücreleri	Pankreatik polipeptid	< 2

## İNSÜLİN HORMONU SALGILANMASI

---

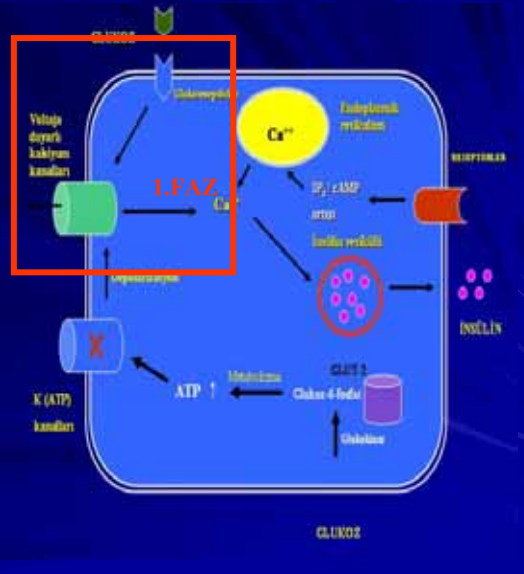
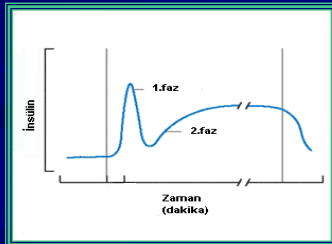
1. Besinler : **GLUKOZ**
2. Aminoasidler
3. Yağ asidleri
4. Glukagon
5. Barsak hormonları
6.  $\beta$  adrenerjik uyarı



## İNSÜLİN SALIVERİLMESİ (1)

### 1.FAZ (Kısa süreli):

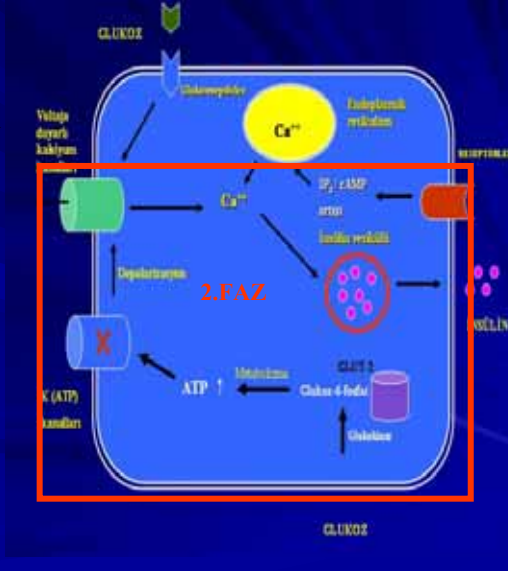
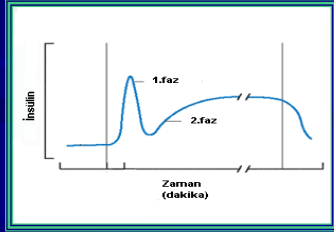
- Glukoreseptörlerin uyarılması
- Kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girişi



## İNSÜLİN SALIVERİLMESİ (2)

### ■ 2.FAZ:

- Hücre içine giren glukozun metabolizması
- ATP'ye duyarlı  $K^+$  kanallarının kapanması
- Voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılması
- Fosfolipaz C ve adenilat siklaz aktivasyonuna ikincil hücre içi kalsiyum artışı



HİPOGLİSEMİYE NEDEN OLANLAR	Pankreas	Karaciğer	Perifer
Salisilatlar	+		
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri			+
Etanol		+	
$\beta$ -adrenerjik reseptör antagonistleri		+	+
Teofilin	+		
HİPERGLİSEMİYE NEDEN OLANLAR	Pankreas	Karaciğer	Perifer
$\beta$ - Adrenerjik reseptör agonistleri	+	+	+
Kalsiyum kanal blokörleri	+		
$H_2$ reseptör blokörleri	+		
Glukokortikoidler		+	+
Diazoksid	+		

Goodman & Gilman's (2006)

## ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Trisiklik antidepresanlar (TSA)  
Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRİ)

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda kan glukoz ve insülin düzeylerinde **farklı etkiler** (yükselme/ düşme)

İLAÇLAR	KAN GLUKOZ DÜZEYİNE ETKİLERİ	YAPILAN ÇALIŞMALAR
SERTRALİN	Hipoglisemi Hiperglisemi	Pollak P.T et al; 2001, Sansone R.A et al; 2003, Erenmemisoglu A et al; 1999, Gomez R. et al; 2001.
FLUOKSETİN	Hipoglisemi Hiperglisemi	Goodnick P.J; 1995, Deeg M.A et al; 1996, Gomez R. et al; 2001, Erenmemisoglu A et al; 1999
FLUVOKSAMİN	Hiperglisemi	Oswald P et al; 2003
NORTRİPTİLİN	Hiperglisemi	Erenmemisoglu A et al; 1999

## ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN KLİNİK KULLANIMI

1. Psikiyatrik hastalıklar
  - Depresyon
  - Panik bozukluk
  - Obsesif kompulsif bozukluklar
2. Diyabette gelişen depresyon
3. Diyabette gelişen periferik nöropati tedavisi

(Mourilhe P et al. 1988; Max MB et al. 1992; Goodnick PJ et al.1995; Joss JD 1999; Lustman PJ et al. 2000; Goodnick PJ. Et al. 2001; DUBY JJ 2004)

## PAROKSETİN

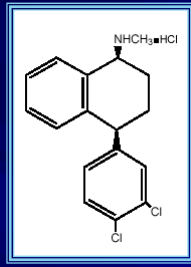
- Selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRİ) bir ilaçtır.

### KULLANILDIĞI YERLER

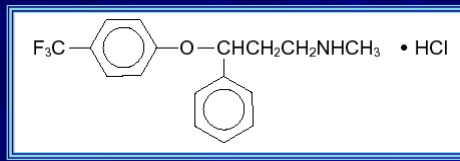
1. Psikiyatrik hastalıklar
  2. Diyabette gelişen depresyon ve nöropati tedavisi.
- Diğer SSRİ ilaçlarla karşılaştırıldığında **serotonin geri alım inhibisyonu, kimyasal yapısı ve farmakokinetik özellikleri** açısından farklılık göstermektedir.

SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİ	SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİSYONU	NORADRENALİN GERİ ALIM İNHİBİSYONU	DOPAMİN GERİ ALIM İNHİBİSYONU
<b>PAROKSETİN</b>	++++	+++	+++
<b>FLUOKSETİN</b>	+++	++	++
<b>SERTRALİN</b>	+++	-	-
<b>SİTALOPRAM</b>	++	+	+

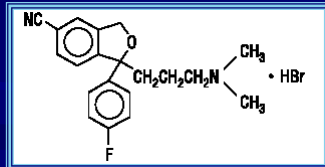
## ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN KİMYASAL YAPILARI



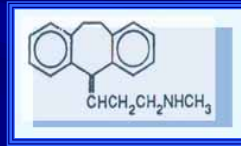
**SERTRALİN**



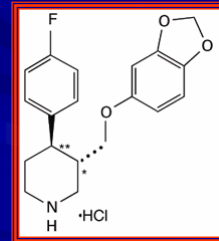
**FLUOKSETİN**



**SİTALOPRAM**



**NORTRİPTİLİN**



**PAROKSETİN**

## ÇALIŞMANIN AMACI

- SSRI ilaçların (sertralin, fluoksetin, fluvoksamin) kan glukoz ve insülin düzeyi üzerine yaptığı değişiklikler ile ilgili pek çok çalışma var.
- Paroksetinin bu yöndeki etkilerini inceleyen çalışma yoktur.

Paroksetinin farelerde ve sağlıklı gönüllü insanlarda **kan glukoz** ve **insülin** düzeyinde yaptığı değişiklikler ve bu değişikliklerin olası mekanizmalarının araştırılması

## GEREÇ VE YÖNTEM

### DENEYSEL ÇALIŞMA

- A. Hayvanlarda yürütülen deneysel çalışma
- B. İnsanlarda yürütülen deneysel çalışma



## GEREÇ VE YÖNTEM (1)

### A-HAYVANLARDA YÜRÜTÜLEN DENEYSEL ÇALIŞMA

- Her iki cinsiyetten
- Ağırlıkları 25-40 g
- 200 adet yetişkin fare
- Güniçi değişimleri engellemek için deneyler aynı zaman diliminde (09-17) yapıldı.
- Kan glukoz ölçümü için hayvanların kuyruk venlerinden kan alındı.
- Kan glukozu ölçüm yöntemi olarak glukoz ölçüm cihazı (glukometre ) kullanıldı.
- KTÜ Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay (No:2004/10) alındı.

## GEREÇ VE YÖNTEM (2)

### HAYVANLARIN ÇALIŞMA GRUPLARINA AYRILMASI

- İki büyük çalışma grubuna ayrıldı.

<u>ÇALIŞMA GRUPLARI</u>	<u>KAN GLUKOZ DÜZEYLERİ</u>
NORMOGLİSEMİK GRUP	60-160 mg/dl
HİPERGLİSEMİK GRUP	> 200 mg/dl

## GEREÇ VE YÖNTEM (3)

### NORMOGLİSEMİK DENEY GRUPLARI

■ İki deney grubu oluşturuldu.

<b>1.DENEY GRUBU</b>	İlaçların kan glukoz düzeyine olan etkilerinin araştırıldığı grup
<b>2.DENEY GRUBU</b>	İlaçların glukoz yükleme testi üzerine etkilerinin araştırıldığı grup

## GEREÇ VE YÖNTEM (4)

### GLUKOZ YÜKLEME TESTİ DENEY PROTOKOLÜ

■ Hayvanlar 12 saatlik açlık periyodundan sonra glukoz yükleme testine alındılar.



## GEREÇ VE YÖNTEM (5)

### HİPERGLİSEMİ PROTOKOLÜ

- Streptozosin (200 mg/kg; i.p) tek doz verildi.
- 72 saat sonra kan glukoz düzeyleri ölçüldü.
- 200 mg /dl üzerindeki kan glukoz düzeyleri hiperglisemik olarak değerlendirildi.
- Hiperglisemik olarak kabul edilen hayvanlarda çeşitli ilaçların kan glukoz düzeylerine etkileri araştırıldı.

### DENEY GRUPLARI (1)

<b>NORMOGLİSEMİK DENEY GRUBU</b>	<b>KAN GLUKOZ ÖLÇÜM ZAMANLARI (DAKİKA)</b>
<b>1a grubu (n=32)</b>	
i. Serum fizyolojik (n=8)	15, 30, 60, 90
ii. Paroksetin (5 mg/kg) (n=8)	15, 30, 60, 90
iii. Paroksetin (10 mg/kg) (n=8)	15, 30, 60, 90
iv. Paroksetin (20 mg/kg) (n=8)	15, 30, 60, 90
<b>1b grubu (n=24)</b>	
i. Diazoksit (25 mg/kg) (n=8)	15, 30, 60, 90, 120, 180
ii. Diazoksit (25 mg/kg) sonrası paroksetin (10 mg/kg) (n=8)	15, 30, 45, 75, 90, 105, 135, 195
iii. Paroksetin (10 mg/kg) sonrası diazoksit (25 mg/kg) (n=8)	15, 30, 45, 60, 75, 105
<b>1c grubu (n=8)</b>	
Verapamil (2,5 mg/kg) sonrası paroksetin (10 mg/kg)	15, 30, 60, 90
<b>1d grubu (n=8)</b>	
5-HT (20 mg/kg)	15, 30, 60, 90

## DENEY GRUPLARI (2)

### NORMOGLİSEMİK DENEY GRUBU

### KAN GLUKOZ ÖLÇÜM ZAMANLARI (DAKİKA)

#### 1e grubu (n=16)

- |  |                |
|--|----------------|
| i. Metizerjid (1 mg/kg) sonrası paroksetin (10 mg/kg) (n=8)  | 15, 30, 60, 90 |
| ii. Ketanserin (1 mg/kg) sonrası paroksetin (10 mg/kg) (n=8) | 15, 30, 60, 90 |

#### 1f grubu (n=16)

- |  |                |
|--|----------------|
| i. Metizerjid (1 mg/kg) sonrası 5-HT (20 mg/kg) (n=8)  | 15, 30, 60, 90 |
| ii. Ketanserin (1 mg/kg) sonrası 5-HT (20 mg/kg) (n=8) | 15, 30, 60, 90 |

#### 1g grubu (n=8)

- |   |                |
|---|----------------|
| Verapamil (2,5 mg/kg) ve ketanserin (1 mg/kg) sonrası paroksetin (10 mg/kg) | 15, 30, 60, 90 |
|---|----------------|

### GLUKOZ YÜKLEME TESTİ UYGULANAN GRUP

### KAN GLUKOZ ÖLÇÜM ZAMANLARI (DAKİKA)

- |                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| i. Serum fizyolojik (n=8)       | 5, 10, 15, 20, 30, 35, 45, 75, 120 |
| ii. Paroksetin (10 mg/kg) (n=8) | 5, 10, 15, 20, 30, 35, 45, 75, 120 |
| iii. 5-HT (20 mg/kg) (n=8)      | 5, 10, 15, 20, 30, 35, 45, 75, 120 |

## DENEY GRUPLARI (3)

### HİPERGLİSEMİK DENEY GRUBU

### KAN GLUKOZ ÖLÇÜM ZAMANLARI (DAKİKA)

#### 2a grubu (n=24)

- |                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| i. Paroksetin (5 mg/kg) (n=8)    | 15, 30, 60, 90 |
| ii. Paroksetin (10 mg/kg) (n=8)  | 15, 30, 60, 90 |
| iii. Paroksetin (20 mg/kg) (n=8) | 15, 30, 60, 90 |

#### 2b grubu (n=8)

- |                 |                |
|-----------------|----------------|
| 5-HT (20 mg/kg) | 15, 30, 60, 90 |
|-----------------|----------------|

#### 2c grubu (n=16)

- |  |                |
|--|----------------|
| i. Metizerjid (1 mg/kg) sonrası paroksetin (10 mg/kg) (n=8)  | 15, 30, 60, 90 |
| ii. Ketanserin (1 mg/kg) sonrası paroksetin (10 mg/kg) (n=8) | 15, 30, 60, 90 |

#### 2d grubu (n=16)

- |  |                |
|--|----------------|
| i. Metizerjid (1 mg/kg) sonrası 5-HT (20 mg/kg) (n=8)  | 15, 30, 60, 90 |
| ii. Ketanserin (1 mg/kg) sonrası 5-HT (20 mg/kg) (n=8) | 15, 30, 60, 90 |

## GEREÇ VE YÖNTEM (6)

### İNSANLARDA YÜRÜTÜLEN DENEYSEL ÇALIŞMA

- Açlık kan glukozu < 110 mg/dl
- Vücut kitle indeksi: 19-24
- 7 sağlıklı gönüllü erkek
- KTÜ Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay (No: 2005/41) alındı.

## GEREÇ VE YÖNTEM (7)

### İNSANLARDA YAPILAN ÇALIŞMANIN PROTOKOLÜ

- Denekler 12 saat açlık sonrası deneye alındılar.
- Deneye başlamadan önce kan glukozu ve insülin ölçümü yapıldı.
- **Deney sırasında:**
  - Glukoz düzeyleri: 30 dakikalık aralarla
  - İnsülin düzeyleri: 1 saatlik aralarla ölçüldü.
- Çalışmanın sonunda denekler standart bir öğünle beslendikten sonra (postprandiyal) kan glukoz ve insülin düzeyleri ölçüldü.
- Aynı protokol bir hafta sonra aynı deneklere paroksetin (20 mg/gün) tek doz ağızdan 200ml su verildikten sonra yineleni.

## GEREÇ VE YÖNTEM (8)

### KULLANILAN İLAÇLAR ve ÖLÇÜM ALETLERİ

- Kan glukoz ölçüm aleti (glukometre) (Medisense Optium, Abbott)
- Kan glukoz ölçüm stikleri: Medisense Optium plus

### DENEYSEL HAYVAN ÇALIŞMASI

- Paroksetin (SSRİ, Novartis)
- Serotonin (5-hidroksitriptamin, Sigma)
- Metizerjid (5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör blokörü, Sigma)
- Ketanserin (5-HT<sub>2</sub> reseptör blokörü, Sigma)
- Diazoksid (Selektif ATP duyarlı potasyum kanal aktivatörü, Sigma)
- Verapamil (Kalsiyum kanal blokörü, Sigma)
- İlaçlar diazoksid hariç distile suda çözüldü.
- Diazoksid 0,1 M NaOH'de çözümlenerek hazırlandı.

### DENEYSEL İNSAN ÇALIŞMASI

- Paroksetin (Paxil ® 20 mg'lık tablet, Glaxo-Smith Kline)

## GEREÇ VE YÖNTEM (9)

### İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

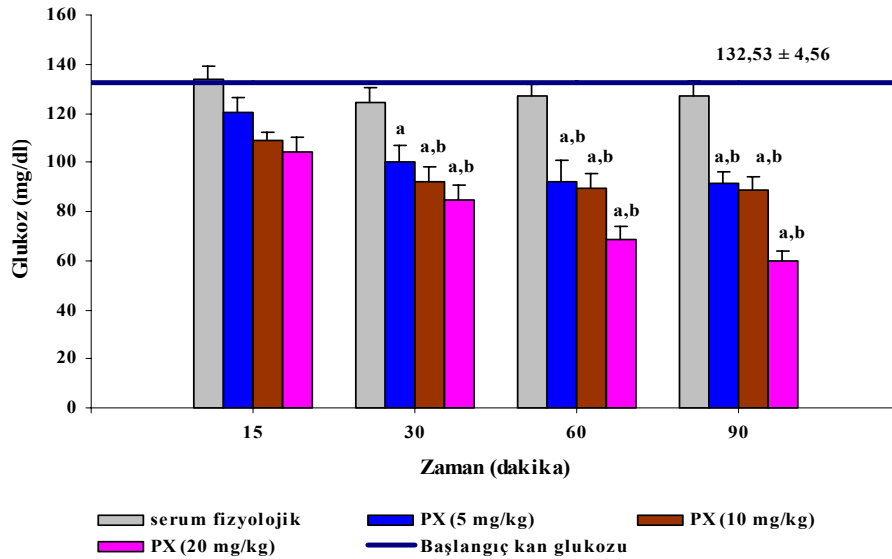
- Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunuldu.
- Grupların başlangıç kan düzeyine göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi.
- Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi ve post hoc Mann-Whitney U testi kullanıldı.
- Mann-Whitney U testi için anlamlılık değeri  $p < 0.05$  kabul edildi.
- Kruskal Wallis testi ve post hoc Mann-Whitney U testinde ise anlamlılık değeri olarak  $p < 0.016$ ,  $p < 0.008$  kabul edildi.

## BULGULAR (1)

### DENEYSEL HAYVAN ÇALIŞMASI BULGULARI

#### BAŞLANGIÇ KAN GLUKOZU

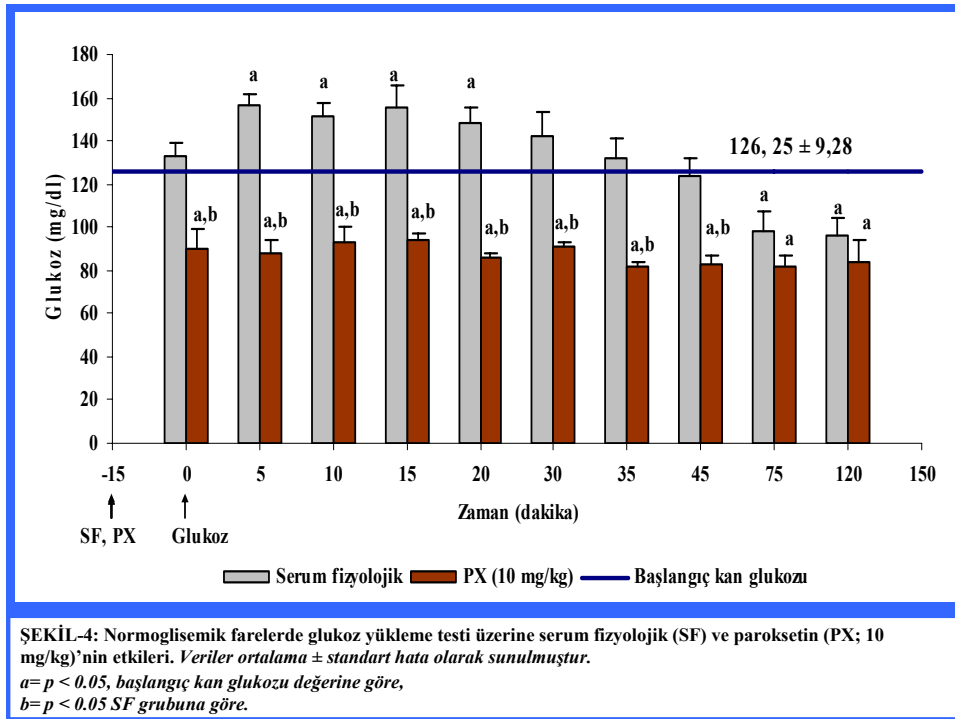
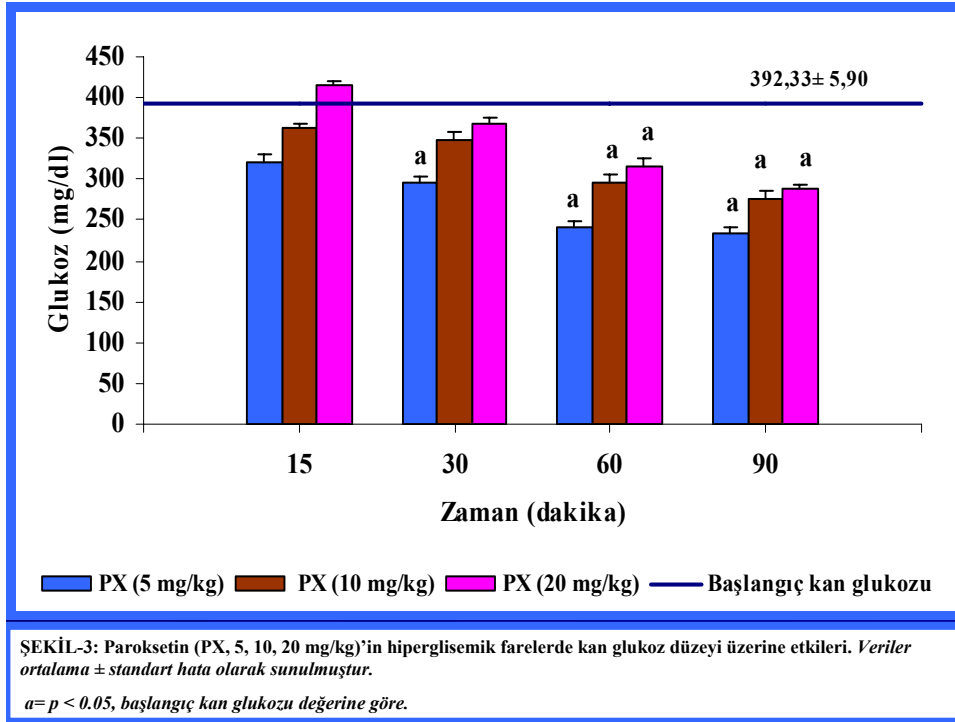
- Her deney protokolü öncesi o deney protokolünde yer alan gruplardaki hayvanların ilaç verilmeden önceki kan glukozu değerlerinin ortalamasıdır.
- Bu ortalama değer her grafikte düz çizgi ile ifade edilmiştir.



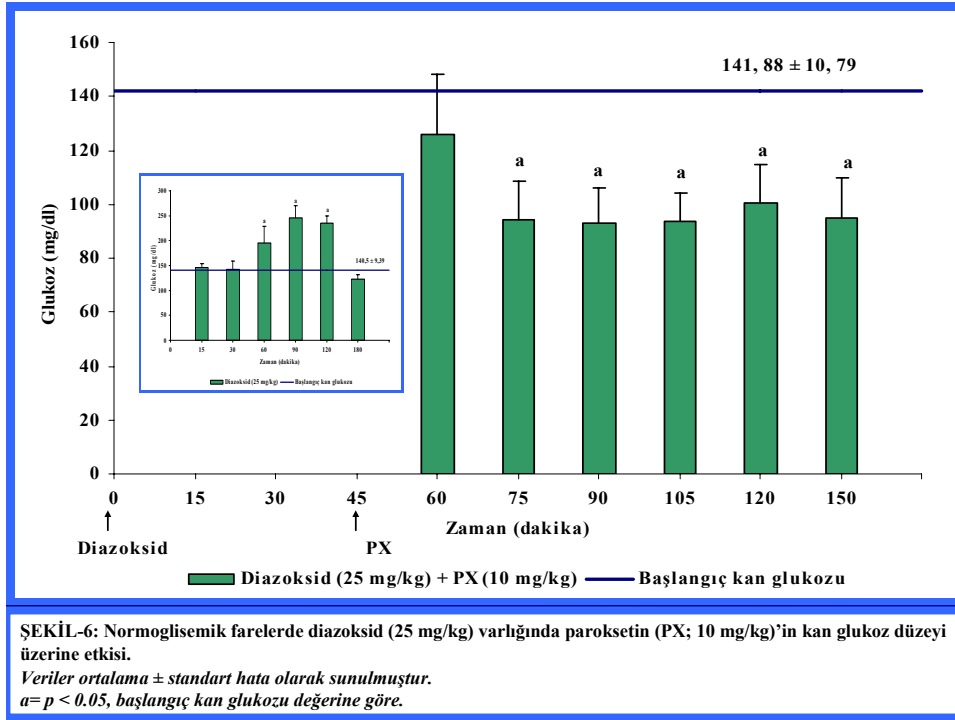
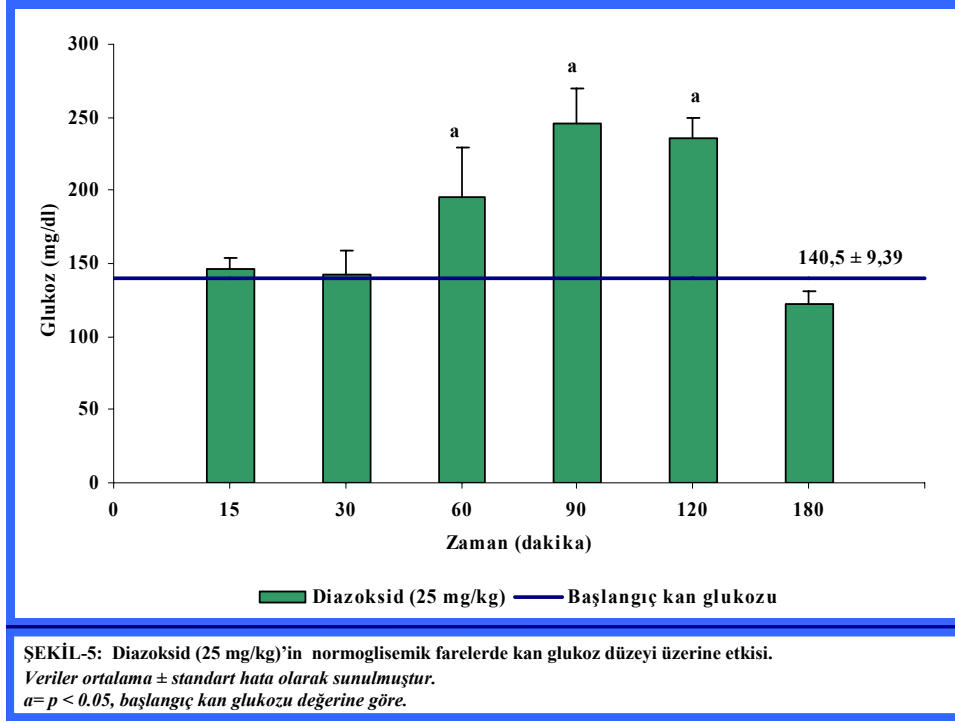
ŞEKİL-2: Normoglisemik farelerde serum fizyolojik ve paroksetin (PX; 5, 10, 20 mg/kg)'in kan glukoz düzeyleri üzerine etkileri. Veriler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur.

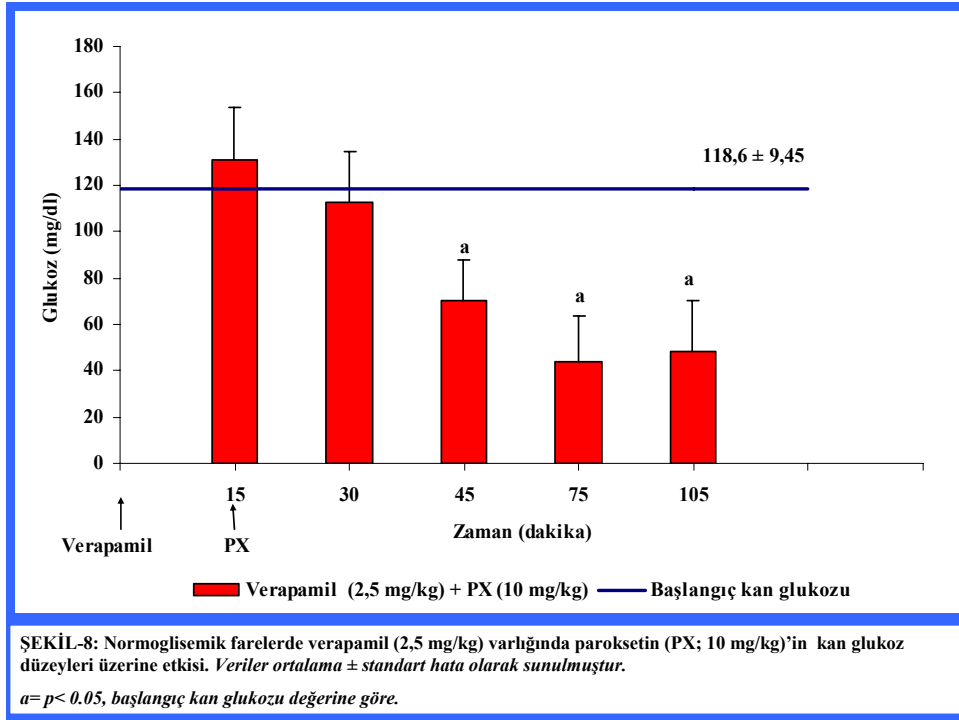
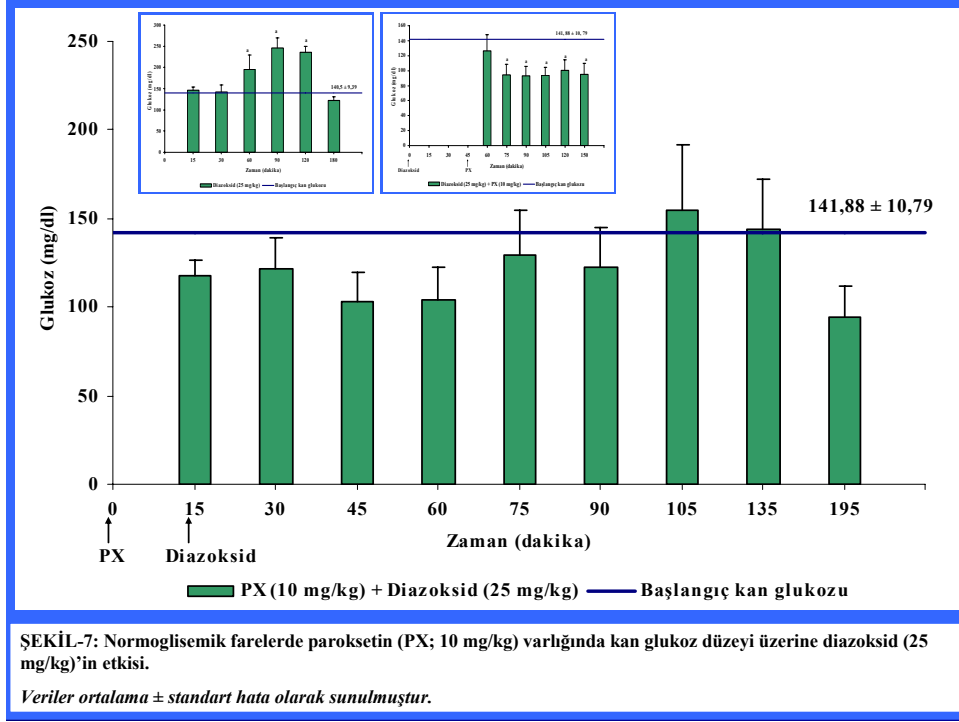
$a = p < 0.05$ , başlangıç kan glukozu değerine göre,

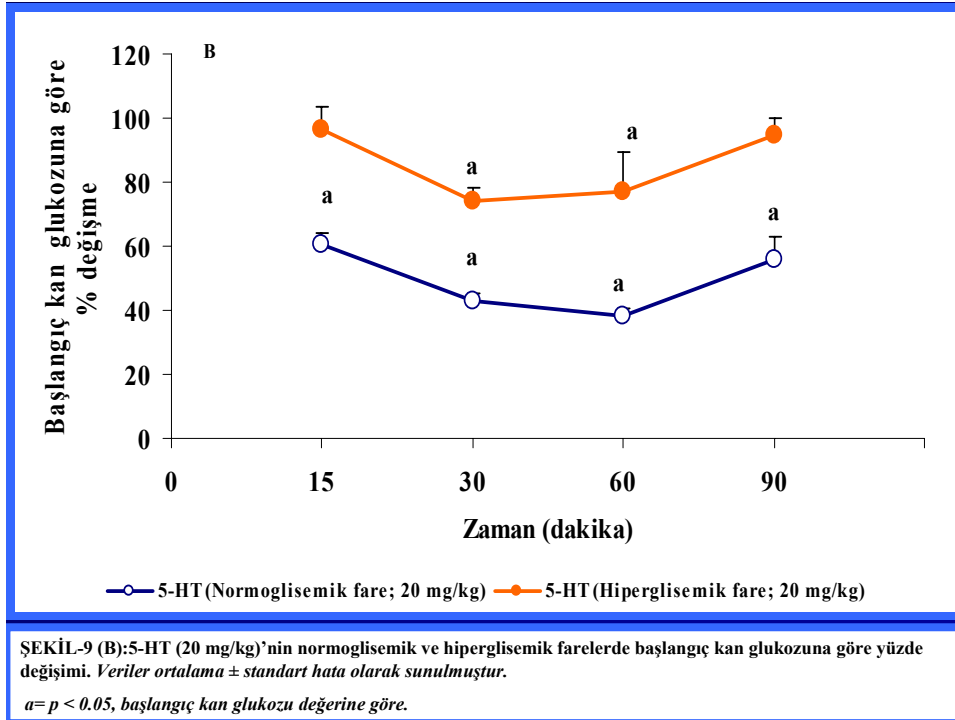
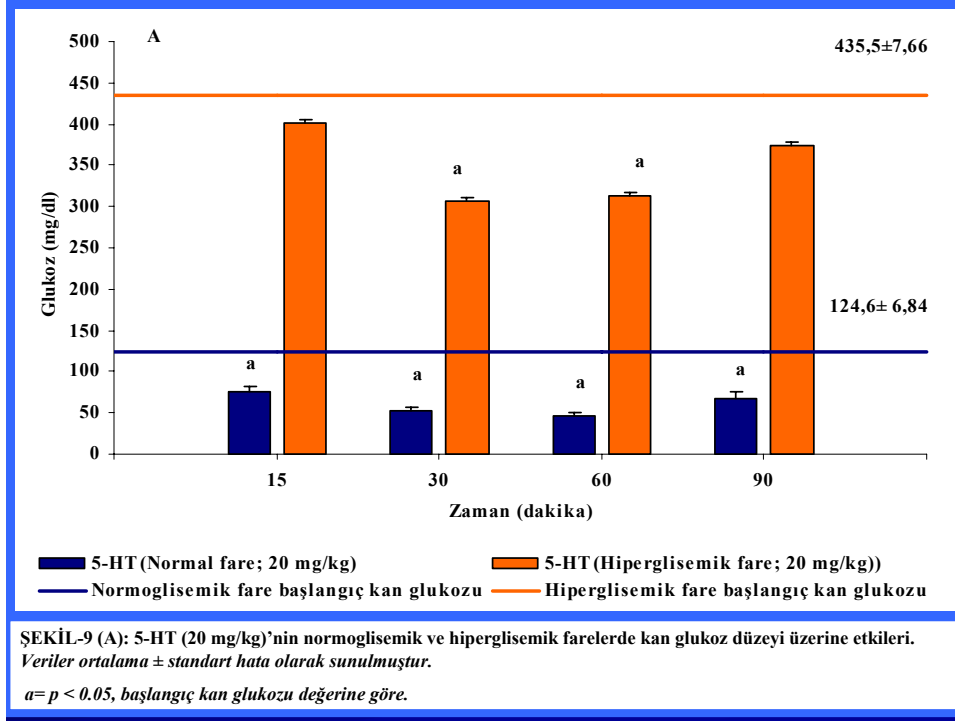
$b = p < 0.008$ , serum fizyolojik grubuna göre.

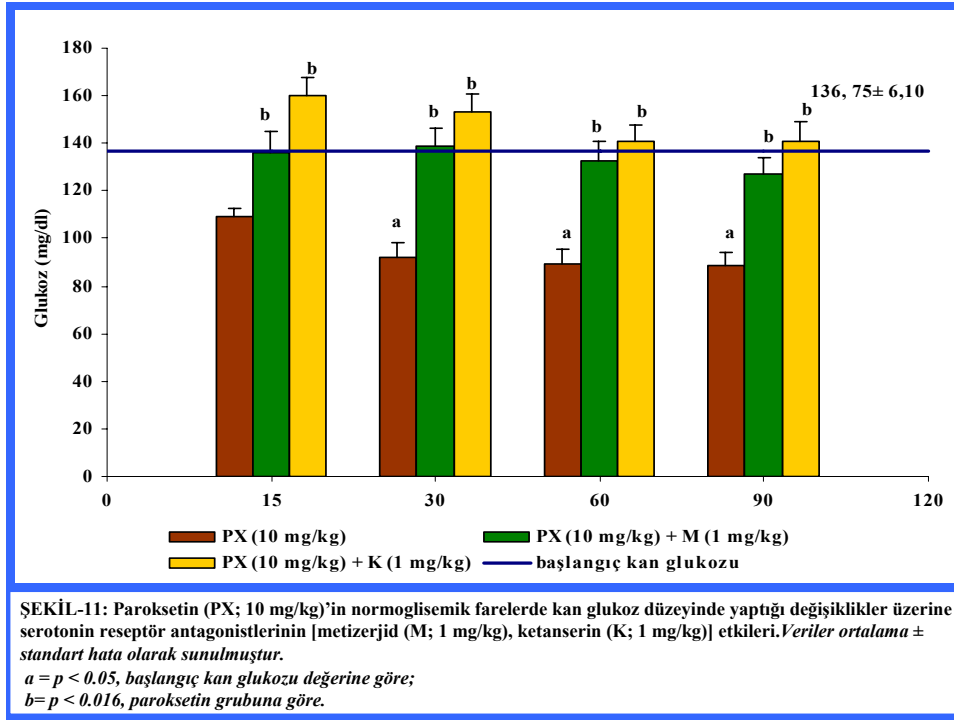
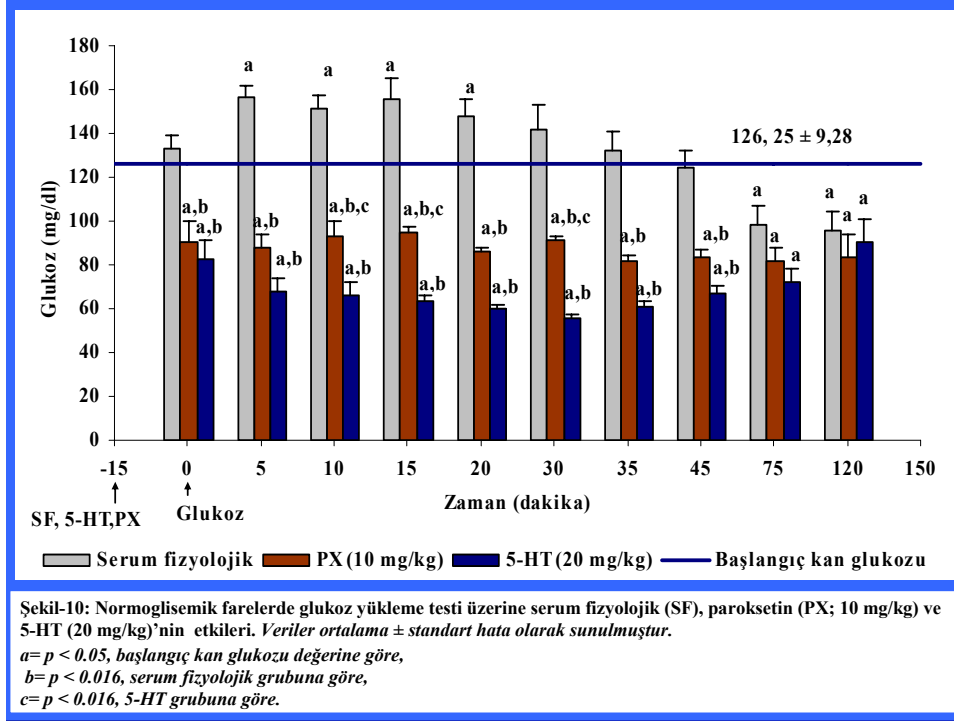


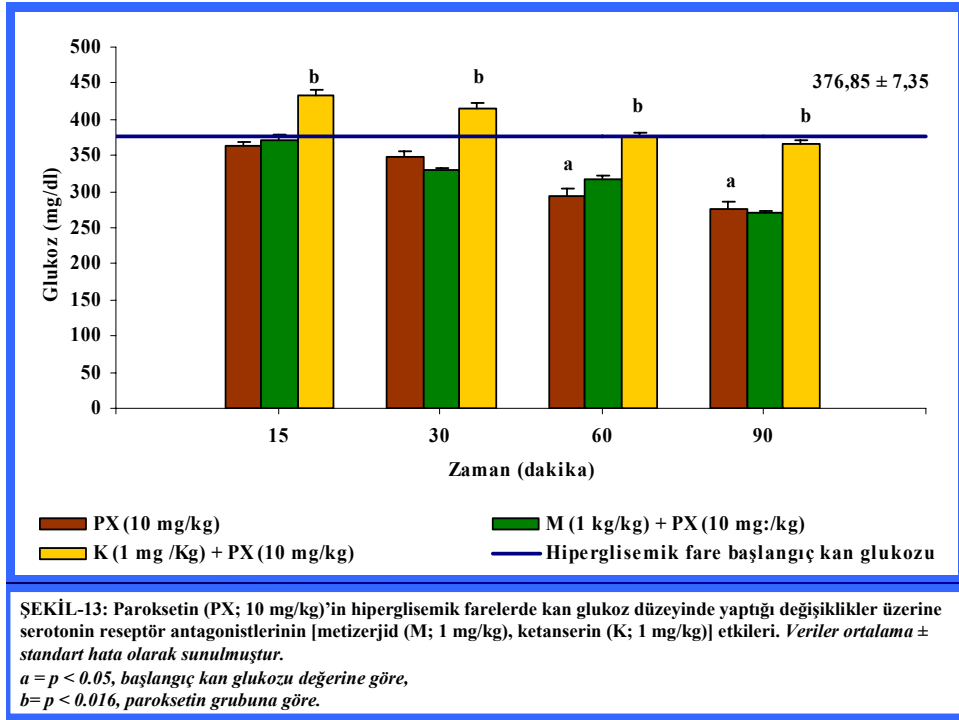
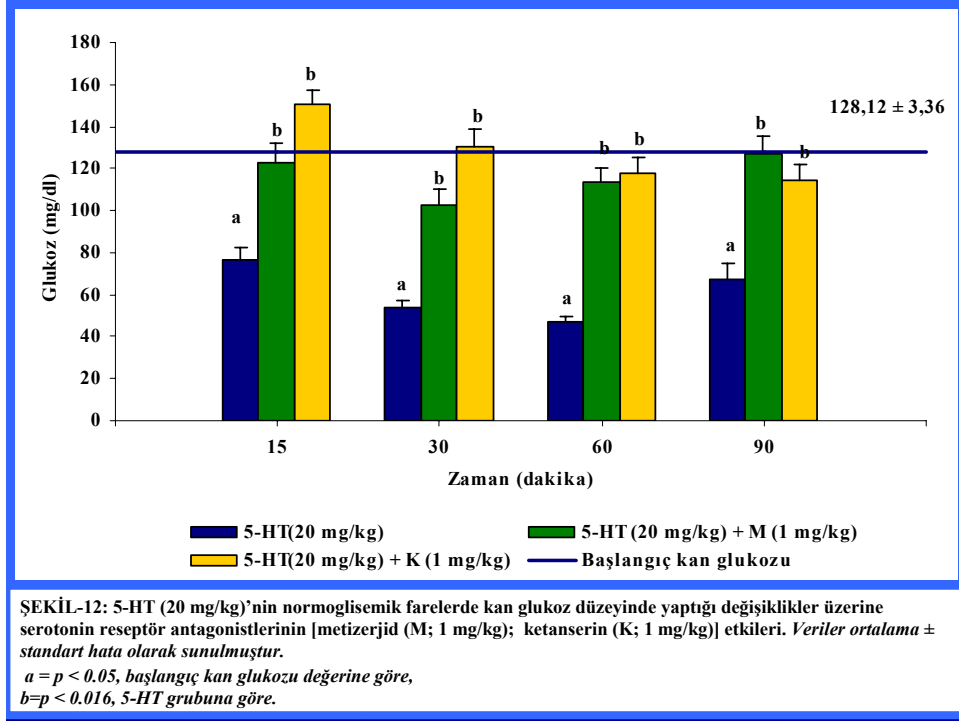


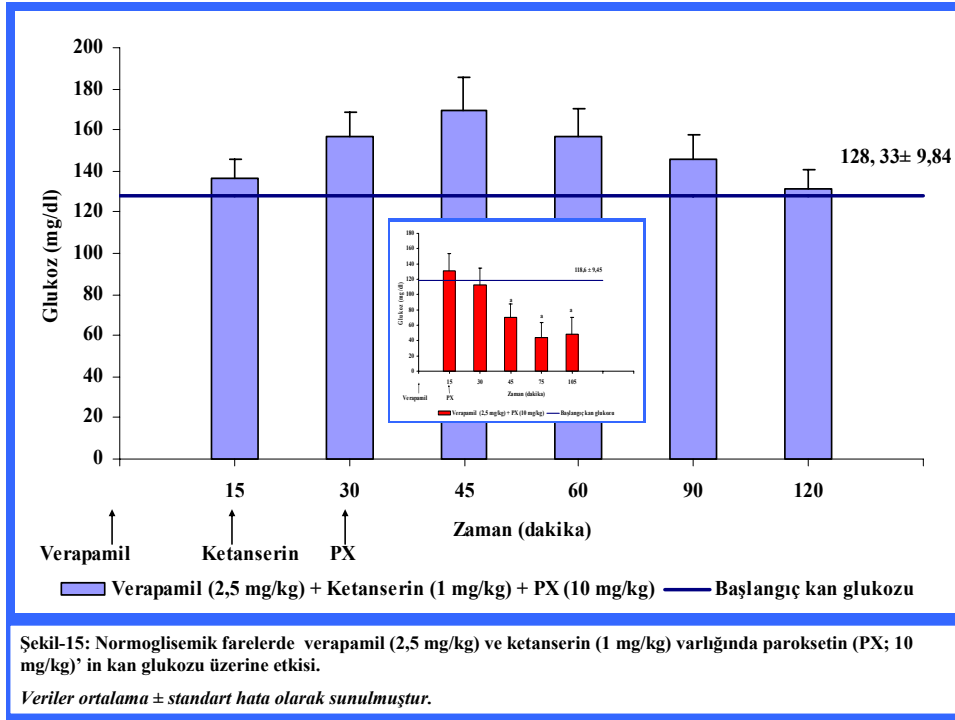
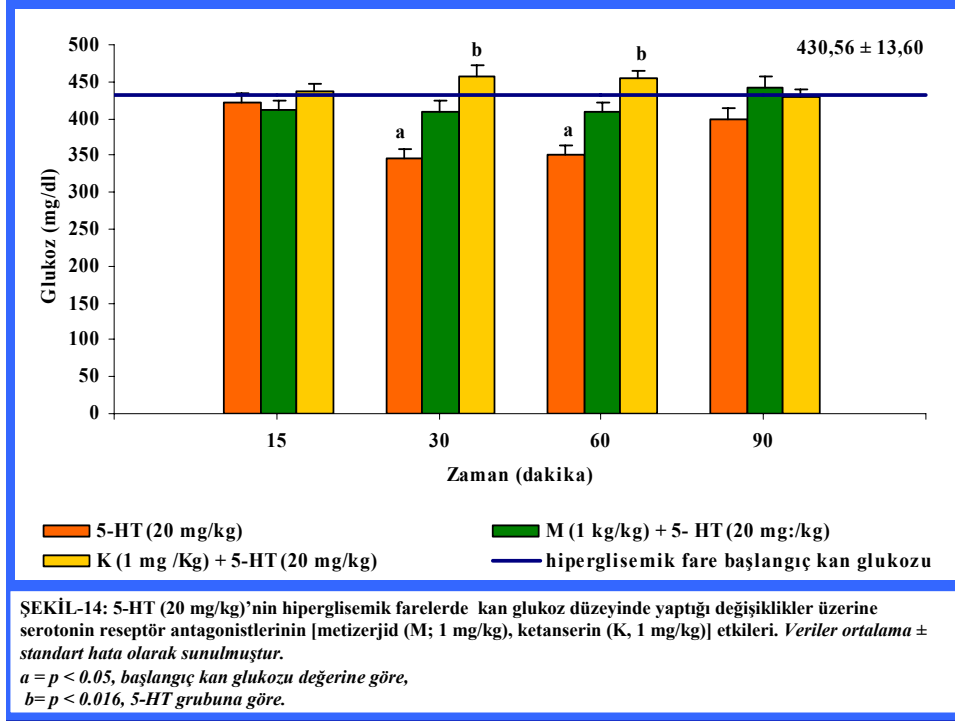






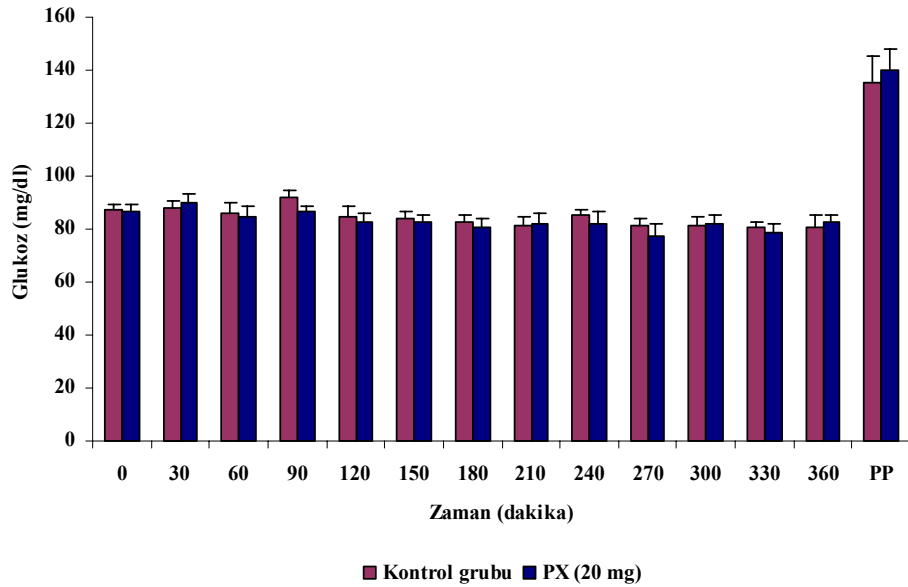






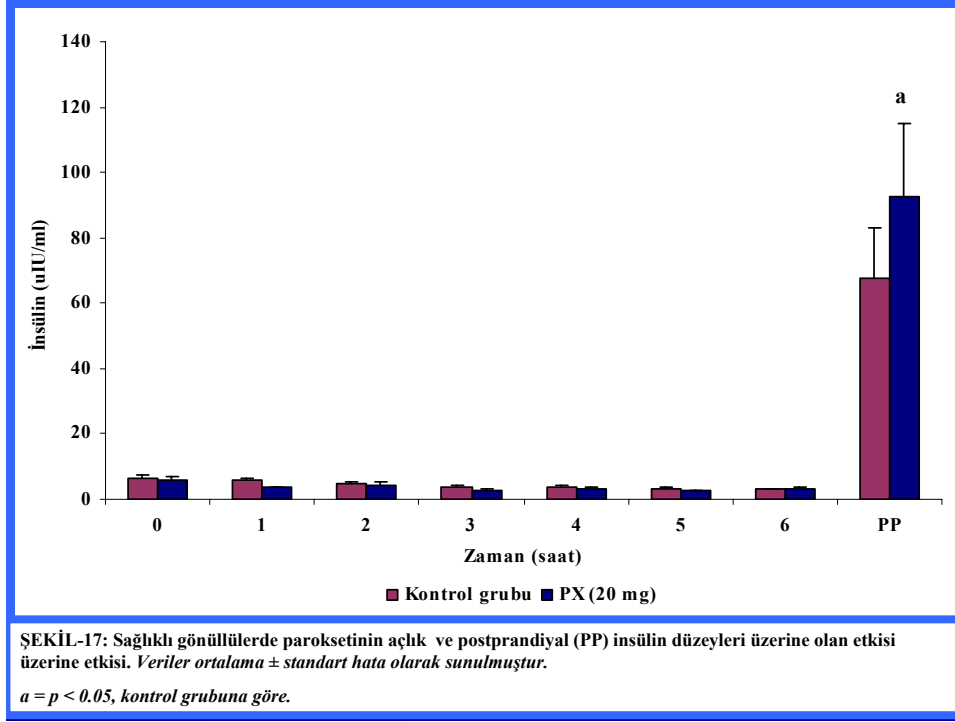
## BULGULAR (2)

### DENEYSEL İNSAN ÇALIŞMASI BULGULARI



ŞEKİL-16: Sağlıklı gönüllülerde paroksetinin açlık ve postprandiyal (PP) kan glukozu üzerine etkisi.

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur.



## TARTIŞMA

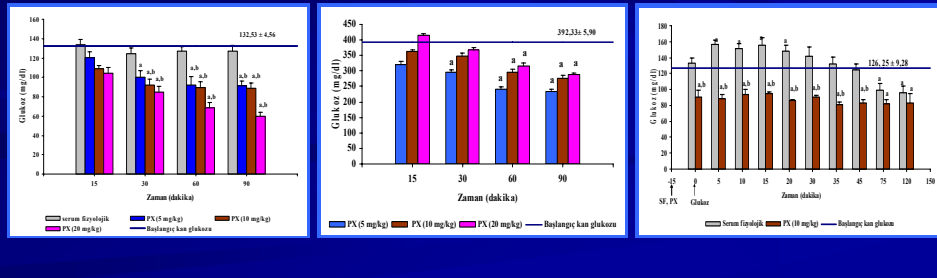
### DENEYSEL HAYVAN ÇALIŞMASI

#### BULGULAR (1)

- Paroksetin kullanıldığı tüm dozlarda kan glukoz düzeyini hem normoglisemik hem de hiperglisemik farelerde anlamlı olarak düşürdü.
- Paroksetin, glukoz yükleme testinde gözlenmesi beklenen profili bozdu.

#### YORUM (1)

- Bu bulgular, paroksetinin yapmış olduğu kan glukozunu düşürücü etkisinin bu açıdan en belirleyici faktör olan **İNSÜLİN** üzerinden olabileceğini düşündürmektedir.

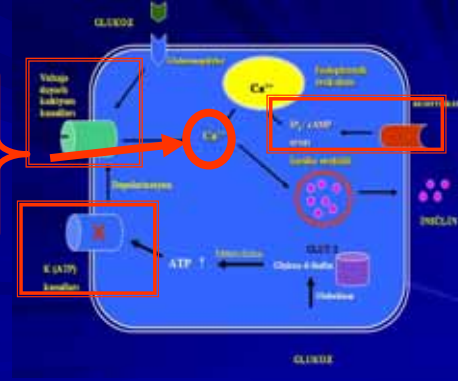




## TARTIŞMA (1)

### β-HÜCREİNDE İNSÜLİN SALGILANMASINDA ROL OYNAYAN MEKANİZMALAR

- $K_{ATP}$  kanalları
- Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları
- $IP_3$  ve cAMP



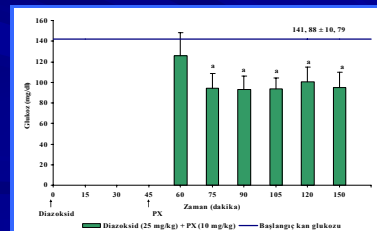
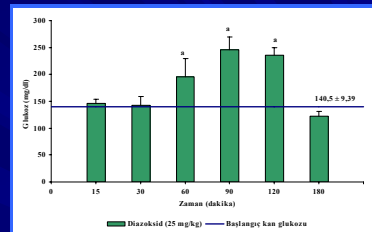
## TARTIŞMA (2)

### BULGULAR (2)

- Diazoksid ( $K_{ATP}$  kanal aktivatörü) kan glukoz düzeyinde yükselmeye neden oldu.
- Diazoksidden sonra verilen paroksetin, diazoksida bağlı oluşan bu artışı önledi ve kendi gözlenen kan glukozu düşürücü etkisini devam ettirdi.

### YORUM (2)

- Bu bulgular, paroksetinin  $K_{ATP}$  kanallarını kapatarak hücrede depolarizasyon yaratıp insülin salgılanmasına yol açtığını düşündürmektedir.



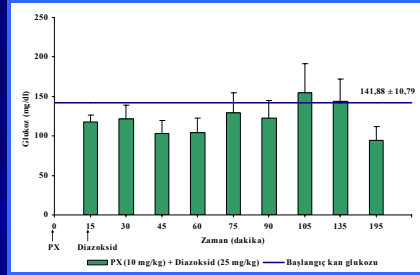
## TARTIŞMA (3)

### BULGULAR (3)

- Paroksetinden sonra diazoksid verilmiş hayvanlarda paroksetinin kan glukozunu düşürücü etkisi ve diazoksidin kan glukozunu yükseltici etkisi gözlenemedi.

### YORUM (3)

- Bu bulgular, paroksetinin insülin salgılatmasında  $K_{ATP}$  kanallarına ek başka mekanizmaların da rolünün olabileceğini düşündürmektedir.



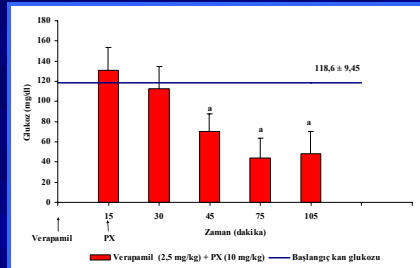
## TARTIŞMA (4)

### BULGULAR (4)

- Paroksetinin kan glukozunu düşürücü etkisi verapamil tarafından önlenemedi.

### YORUM (4)

- Bu bulgular paroksetinin bu etkisinin voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından giren kalsiyuma bağımlı olmadığını düşündürmektedir.

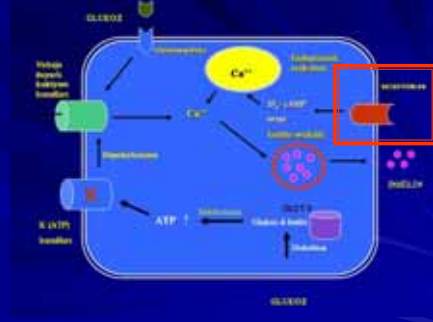


## TARTIŞMA (5)

### SEROTONERJİK MEKANİZMALAR ?

- 5-HT, insülin salgılanması ve kan glukozunun regülasyonunda rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.
- Bu mekanizmada serotonerjik reseptörler (5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub>)'in rolü vardır.

(Yamada J et al, 1988, 1989,1999; Sugimoto Y et al, 1990; Zhou Z et al, 1996)



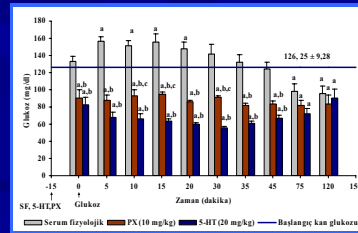
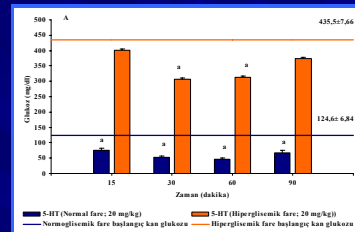
## TARTIŞMA (6)

### BULGULAR (5)

- 5-HT, paroksetine benzer bir biçimde kan glukoz düzeyini normoglisemik ve hiperglisemik farelerde düşürdü.
- 5-HT, glukoz yükleme testinde, paroksetinin yaptığı düşüşe benzer bir düşüş gösterdi.

### YORUM (5)

- Bu bulguların paralelliği, paroksetinin kan glukozu üzerine etkilerinde serotonerjik mekanizmaların aracılık ettiğini göstermektedir.



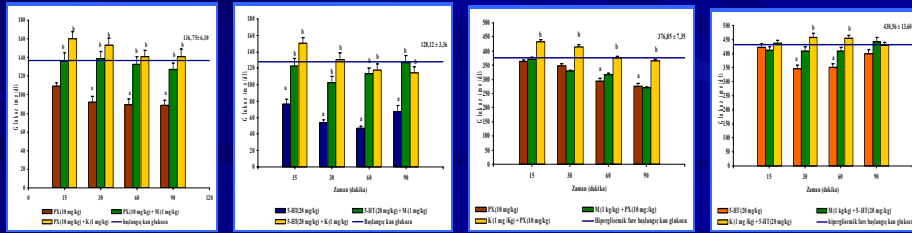
## TARTIŞMA (7)

### BULGULAR (6)

- 5-HT ve paroksetinin kan glukozunu düşürücü etkilerini ketanserin hem normoglisemik hem hiperglisemik farelerde önlerken, metizerjid bu açıdan sadece normoglisemik farelerde etkili oldu.

### YORUM (6)

- Bu bulguların paralelliği paroksetinin kan glukoz düzeyini düşürücü etkisinde rol oynayan serotonerjik olaylara 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin aracılık ettiğini, hiperglisemik bir faktör söz konusu olduğunda 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin ön plana çıktığını akla getirmektedir.



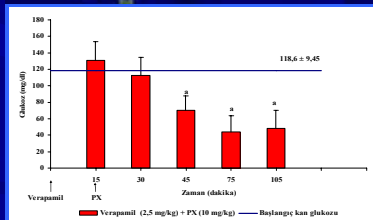
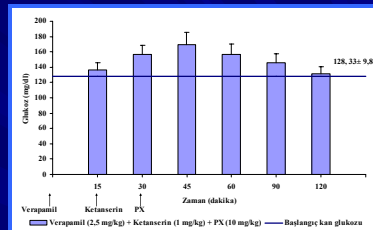
## TARTIŞMA (8)

### BULGULAR (7)

- Verapamil ile voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının kapatılmasına rağmen paroksetinin kan glukozunu düşürücü etkisi devam etti, ketanserin uygulandığında ise bu etki ortadan kalktı.

### YORUM (7)

- Bu bulgular, paroksetinin kan glukozunu düşürücü etkisinde, ekstrasellüler kalsiyumdan bağımsız bir mekanizmayla muhtemelen 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği bir hücre içi kalsiyum artışının rol oynayabileceğini düşündürmektedir.



## TARTIŞMA (9)

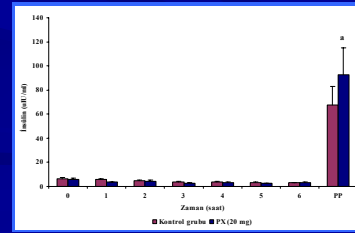
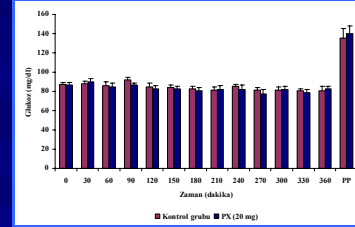
### DENEYSEL İNSAN ÇALIŞMASI

#### BULGULAR (8)

- Paroksetin, açlık ve postprandiyal kan glukozu ve açlık insülin düzeyi üzerine belirgin bir etki oluşturmazken, postprandiyal insülin düzeyini anlamlı bir biçimde artırdı.

#### YORUM (8)

- Bu bulgular, **glukoz** gibi insülin salgılanmasını tetikleyici bir faktör devreye girdiğinde paroksetinin insülin salgılanması üzerine etkisinin daha belirgin olacağını göstermektedir.



## SONUÇLAR

- Paroksetinin normoglisemik ve hiperglisemik hayvanlarda insülin salgılanmasında bir artışa bağlı kan glukozunu düşürücü etkisinde **serotoninerjik mekanizmaların** rolünün olabileceği,
- **Hiperglisemik** bir durum olduğunda insülin salgılanmasını daha belirgin bir biçimde yükseltebileceği,
- **Glukoz yükleme testi**ni insanlarda etkileme olasılığının bulunduğu,
- Kan glukozunun regülasyonunun **sorunlu** olduğu durumlarda süreci karmaşıktırabileceği söylenebilir.

## YAPILMASI PLANLANANLAR

- İnsanlarda glukoz tolerans testini nasıl etkileyeceği,
- Hayvanlarda insülin düzeyine etkisi...
- $\beta$  hücre kültürlerinde paroksetinin etkisi...

## TEŞEKKÜR

- Prof.Dr. Ersin YARIŞ
- Prof.Dr. Nuri İhsan KALYONCU
- Yrd.Doç.Dr. Mine KADIOĐLU DUMAN
- Arş.Görv.Dr. Cunay ÜLKÜ
- Arş. Görv. Dr. Efnan MUCİ





